

А. В. Москалев, В. Б. Сбойчаков

# ИНФЕКЦИОННАЯ ИММУНОЛОГИЯ

Учебное пособие

*Под редакцией  
члена-корреспондента РАМН  
профессора Ю. В. Лобзина*

Рекомендуется Учебно-методическим объединением  
по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России  
в качестве учебного пособия для студентов медицинских вузов

Санкт-Петербург  
ФОЛИАНТ  
2006

УДК 612.017+616.9

ББК 52.54

**Москалев А. В., Сбойчаков В. Б.** Инфекционная иммунология:  
Учебное пособие / Под ред. чл.-корр. РАМН  
проф. Ю. В. Лобзина. — СПб: ООО «Издательство  
ФОЛИАНТ», 2006. — 172 с.

ISBN 5-93929-152-X

В пособии изложены основы иммунологии, инфекционной иммунопатологии, вторичных иммунодефицитных состояний в соответствии с требованиями учебных программ для медицинских вузов. Пособие состоит из трех глав. В первой дана характеристика клеточных и гуморальных факторов, обеспечивающих неспецифическую резистентность макроорганизма. Во второй главе отражены специфические факторы адаптивного иммунного ответа, играющие важную роль в противоинфекционной защите. В третьей главе приведена характеристика основных методов, позволяющих оценить функциональное состояние факторов антибактериального, противовирусного, противопаразитарного иммунитета, а также подходы к интерпретации иммунограмм. В этой главе также изложены основные критерии, используемые для контроля качества проводимых иммунологических исследований.

Пособие предназначено для студентов медицинских и биологических факультетов вузов страны, но также может быть полезным преподавателям, врачам лечебных и санитарно-эпидемиологических учреждений.

#### **Рецензенты:**

заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии  
и иммунологии Московской государственной медицинской  
академии имени И. М. Сеченова, академик РАМН,  
доктор медицинских наук, профессор **А. А. Воробьев**;

заведующий кафедрой микробиологии, иммунологии  
и инфекционных болезней Института медицинского  
образования при Новгородском государственном  
университете имени Ярослава Мудрого,  
доктор медицинских наук, профессор **Г. С. Архипов**

ISBN 5-93929-152-X

© А. В. Москалев, В. Б. Сбойчаков, 2006  
© ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2006

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений . . . . .	4
Введение . . . . .	6
<b>Глава 1. Антиген-неспецифические факторы противоинфекционной защиты . . . . .</b>	<b>9</b>
<b>1.1. Общие сведения об иммунной системе . . . . .</b>	<b>9</b>
<b>1.2. Центральные и периферические органы иммунной         системы . . . . .</b>	<b>12</b>
<b>1.3. Маркеры воспаления . . . . .</b>	<b>19</b>
<b>1.4. Роль белков системы комплемента         в противоинфекционной защите . . . . .</b>	<b>27</b>
<b>1.5. Роль цитокинов в противоинфекционной защите         (при участии А.Н. Гребенюка) . . . . .</b>	<b>38</b>
<b>1.6. Клеточные антиген-неспецифические факторы иммунной         защиты (при участии А.Н. Гребенюка) . . . . .</b>	<b>66</b>
<b>Глава 2. Антиген-специфические факторы противоинфекционной защиты. . . . .</b>	<b>75</b>
<b>2.1. Клеточные факторы специфического иммунного ответа .</b>	<b>75</b>
<b>2.2. Иммуноглобулины . . . . .</b>	<b>92</b>
<b>2.3. Апоптоз клеток иммунной системы в инфекционной         патологии и его регуляция цитокинами . . . . .</b>	<b>108</b>
<b>2.4. Современные представления о защите организма         от инфекций . . . . .</b>	<b>115</b>
<b>Глава 3. Подходы к изучению иммунного гомеостаза . . . . .</b>	<b>125</b>
<b>3.1. Оценка функциональной активности клеток и другие         диагностические тесты, позволяющие выявить         иммунологическую несостоятельность . . . . .</b>	<b>125</b>
<b>3.2. Динамика основных иммунологических показателей         при различных вариантах течения воспалительного         процесса . . . . .</b>	<b>142</b>
<b>3.3. Контроль качества иммунологических исследований . . . .</b>	<b>160</b>
Рекомендуемая литература . . . . .	170

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АКТГ — аденокортикотропный гормон  
АЗКЦ — антителозависимая клеточная цитотоксичность  
АОК — антителообразующая клетка  
АПК — антигенпрезентирующая клетка  
АФК — активные формы кислорода  
БОФ — белки острой фазы  
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека  
ВПГ — вирус простого герпеса  
ГЗТ — гиперчувствительность замедленного типа  
ГНТ — гиперчувствительность немедленного типа  
ДК — дендритные клетки  
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота  
ЕК — естественный киллер  
ИФА — иммуноферментный анализ  
ИС — иммунная система  
ИН — индекс нагрузки  
Кона — конканавалин А  
ЛПС — липополисахарид  
МАК — мембраноатакующий комплекс  
МКАТ — моноклональные антитела  
РНК — рибонуклеиновая кислота  
СРБ — С-реактивный белок  
ТКИД — тяжелый комбинированный иммунодефицит  
ФГА — фитогемагглютинин  
ЦМВ — цитомегаловирус  
ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы  
СД — кластеры дифференцировки лимфоцитов

- CTL — цитотоксический лимфоцит
- CSF — колониестимулирующий фактор
- ELAM-1 — молекулы эндотелиально-лейкоцитарной адгезии
- Fc — постоянный фрагмент иммуноглобулинов
- HLA — главный комплекс гистосовместимости человека
- ICAM — молекула межклеточной адгезии
- IgG, M, A — иммуноглобулины G, M, A
- IL — интерлейкин
- IFN — интерферон
- GMP-140 — гранулоцитарный мембранный белок
- LFA-1 — лимфоцитарный функционально-ассоциированный антиген
- LECAM-1 — молекулы адгезии к лектину
- MALT — лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками
- MCP — макрофагальный хемотаксический фактор
- MIP — макрофагальный белок воспаления
- PF4 — тромбоцитарный фактор
- SAA — белок амилоида A сывороточный
- TCR — Т-клеточный рецептор
- TNF — опухоленекротический фактор
- TGF — трансформирующий фактор роста

## ВВЕДЕНИЕ

Филогенетически иммунная система развивалась для защиты организма от инфекций. В основе этой защиты лежат механизмы врожденного иммунитета, или неспецифической резистентности: фагоцитоз, система комплемента, а также ЕК-клетки и др. Другой формой иммунитета является развитие специфических иммунных реакций, вследствие взаимодействия лимфоцитов и конкретных возбудителей (антигенов).

В течение всей жизни человека иммунная система обеспечивает поддержание антигенного гомеостаза каждого индивидуума и при этом защищает внутреннюю среду организма от разнообразных чужеродных антигенов, попадающих в организм извне (бактерии, грибы, вирусы, различные высокомолекулярные соединения и т. д.), или от собственных антигенов, приобретающих в силу различных обстоятельств признаки чужеродности. Способность поддерживать неизменными собственные антигены жидкостей, клеток и тканей позволяет каждому человеку сохранять в течение жизни свою антигенную (иммунохимическую) индивидуальность.

В настоящее время установлено, что роль иммунологических факторов в защите макроорганизма от различных инфекций вариабельна. При различных видах и при различных формах инфекций (острое, затяжное, рецидивирующее течение) отмечаются количественные изменения в субпопуляционном составе лимфоцитов, уровнях иммуноглобулинов, состоянии механизмов фагоцитоза. В большинстве случаев гладкое неосложненное течение инфекции коррелирует с активацией Т-лимфоцитов-хелперов ( $CD4^+$ ) и дифференцировкой их по первому типу, что проявляется в увеличении продукции  $IFN-\gamma$  и  $IL-2$  — активатора-регулятора Т-клеточного ответа. Осложненное, затяжное течение инфекции сопровождается пониженной продукцией  $IFN-\gamma$ ,

IL-2 и повышением уровня IL-4. Поэтому врачу необходимо оценить, в первую очередь, функциональное состояние этих факторов как для прогноза течения инфекции, так и для проведения специфических профилактических и лечебных мероприятий.

Принципиальная схема работы иммунитета может быть представлена следующим образом. Чужеродный микроорганизм действует на антигенпредставляющую клетку (дендритная клетка, макрофаг), которая затем передает этот обработанный сигнал Т-клетке. Одновременно антиген действует на В-лимфоциты. Т-хелперы (Т-помощники) передают «нечто» В-клетке, которая также уже вступила в контакт с антигеном. Только после этого В-клетка начинает делиться, превращаясь в антителопродуцирующую клетку или клетку памяти. В основе взаимодействия антигенпредставляющей клетки с Т-клеткой лежит явление «двойного распознавания». Оказалось, что антигенпредставляющая клетка может передать сигнал об антигене не любому Т-лимфоциту, а только «своему», тождественному по генам главного комплекса гистосовместимости. Специальный рецептор CD4 на Т-лимфоците узнает, кто передает антиген, при этом клетки обмениваются рядом различных цитокинов, среди которых интерлейкины, факторы некроза опухоли, колониестимулирующий фактор и другие вещества. Не менее сложно взаимодействуют Т-лимфоцит и В-лимфоцит. Эти процессы контролируются серией генов, которые относятся к главному комплексу гистосовместимости и гуморальным факторам. Среди них есть специальные Ig-гены — гены иммунного ответа. Большое значение в регуляции противоинфекционного иммунитета имеют цитокины, регулирующие развитие специфического иммунного ответа.

В настоящее время установлено, что иммунная система реагирует тропно на факторы, имеющие различную природу, в том числе и на инфекционные. Многочисленные и разнообразные реакции, развивающиеся в ходе инфекционного процесса, носят адаптационный характер. Сила этой реакции зависит от природы антигена, состояния иммунной системы и наследственности. В связи с этим особую остроту приобретает вопрос о пределах изменений различных показателей защитных систем, позволяющих трактовать их отклонения от «нормы» или «исходного

функционального состояния» как нормальный ответ на внедрение возбудителя, или оценить степень превышения этих пределов, свидетельствующих о развитии вторичной иммунологической недостаточности. Поэтому представляется очень важным использовать накопленные данные о динамике различных факторов иммунной системы в разные периоды инфекционного периода с целью прогноза течения заболевания, мониторинга лечения, предотвращения осложнений со стороны других органов и систем.

Таким образом, **ИММУНИТЕТ** — комплекс наследственных и индивидуально приобретаемых механизмов, обеспечивающих постоянство антигенных свойств и жидкостей индивидуума (антигенный гомеостаз); препятствует внедрению и распространению чужеродного в организме, нейтрализует, разрушает и выводит чужеродные вещества из организма, а также обеспечивает запоминание чужеродного.

## Глава I

# АНТИГЕН-НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ

---

---

### 1.1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ ОБ ИММУННОЙ СИСТЕМЕ

Иммунология как наука обязана своим появлением, в первую очередь, достижениям микробиологии в XIX–XX вв. Формирование иммунологии как учения о специфической защите организма от инфекционных агентов началось с изучения механизмов приривочного иммунитета. Именно этот аспект иммунологии был основополагающим для ее развития, так как инфекционная заболеваемость являлась традиционно доминирующей патологией при ведении всех войн. Расшифровка механизмов клеточного и гуморального иммунитета, лежащих в основе индивидуальной невосприимчивости к инфекционным агентам, позднее привела к открытию системы иммунного надзора за поддержанием гомеостаза организма.

В XVIII в. англичанин Э. Дженнер убедил мир в возможности создания искусственной невосприимчивости к натуральной оспе путем заражения человека возбудителем менее опасной коревой оспы. Следующий шаг сделал Л. Пастер (1881), открывший роль микроорганизмов в возникновении инфекционных заболеваний и принцип аттенуации патогенных бактерий. По праву 1881 г. считается годом рождения иммунологии как науки с ее теорией и методами. В этом же году Пастер создал вакцину против куриной холеры, а затем и против бешенства и сибирской язвы.

мощью световой микроскопии. В настоящее время в Российской Федерации отсутствуют контрольные материалы для выявления поверхностных маркеров моноклеаров. В связи с этим для внутрилабораторного контроля качества иммуноцитохимического метода иммунофенотипирования целесообразно использовать оценку воспроизводимости измерений. Воспроизводимость — это качество измерений, отражающее близость друг к другу результатов измерений, выполняемых в различных условиях. При этом подходе используются результаты исследования образцов крови пациентов. Цель контроля качества — это безусловное повышение эффективности работы лаборатории для исключения многочисленных повторных исследований. Он позволяет:

- сопоставлять данные, полученные в различное время разными врачами клинической лабораторной диагностики;
- свести к минимуму расхождение учета результатов между врачами одной лаборатории.

При иммуноцитохимическом методе выявления поверхностных маркеров лимфоцитов весь технологический процесс логично делится на три этапа:

- выделение моноклеаров и подготовка цитологических препаратов из центрифугатов клеточных суспензий;
- выявление поверхностных маркеров с помощью специфических антител и той или иной системы визуализации;
- учет и регистрация результатов.

Необходимо обратить внимание, что такие процедуры, как выделение моноклеаров на градиенте плотности с последующей подготовкой цитологических препаратов, проведение иммунофенотипирования иммуноцитохимическим методом и учет результатов с применением световой микроскопии, являются такими же рутинными, как ИФА и другие классические иммунологические методики. Поэтому весь персонал лабораторий клинической иммунологии не должен испытывать трудностей в выполнении самой методики и осуществлении регулярного внутреннего контроля качества.

Алгоритм действий руководителя лаборатории, осуществляющей внутренний контроль качества иммунофенотипирования с использованием иммуноцитохимических методов, включает:

- отбор определенного количества случайных проб (например, в течение каждого календарного месяца);
- организацию подготовки препаратов из отобранных образцов периферической крови;
- организацию выявления поверхностных маркеров лимфоцитов и учета полученных результатов.

Сейчас пришло время стандартизовать способы проведения контроля качества и внешней его оценки, чтобы повысить надежность лабораторной аналитической информации и обеспечить ее равноценность в различных медицинских учреждениях. Критерии точности лабораторной работы должны быть важным ориентиром в ее оценке при проведении контроля качества.

Разнообразие биологического материала (цельная кровь, сыворотка, клеточная суспензия, популяции и субпопуляции клеток, гистологические срезы и т. п.), особенности его получения, хранения, транспортировки, многочисленность модификаций существующих методик создают определенные трудности в разработке программы надзора за контролем качества иммунологических методов исследования.

Обычно предпочтение отдается тест-системам, укомплектованным контрольными калибровочными образцами, включая суспензии клеток с различным уровнем концентрации компонентов, готовыми к употреблению вспомогательными реагентами. Проведение мероприятий по контролю качества иммунологических методов исследования требует значительных затрат времени и финансов. При расчете временных затрат нужно учитывать время необходимое для статистической обработки минимального комплекса процедур, практически используемых в лаборатории клинической иммунологии: постановка контрольных материалов в расчете среднего значения, смешения, коэффициента вариации.

Следует учесть, что при разных методах доля исследований по контролю качества различна. Так, в исследованиях методом

РИА доля контрольных материалов составляет в среднем 16% (4–30%), в исследовании иммунорегуляторного звена иммунной системы методом ИФА — до 25%, при постановке ИФА в ручном режиме при оценке гуморального звена — от 6 до 11%. По данным литературы, в экономически развитых странах затраты на проведение мероприятий по контролю качества лабораторных исследований составляют около 20% бюджета лаборатории.

Проведение постоянной работы по повышению качества иммунологических исследований, стремление максимально унифицировать ряд этапов и стандартизовать условия анализа требуют выделения в лаборатории клинической иммунологии групп сотрудников, специализирующихся на конкретных методических подходах с учетом особенностей исходного биоматериала и характера оборудования:

- группа по оценке гуморального звена иммунной системы;
- группа по оценке иммунорегуляторного звена иммунной системы;
- группа по оценке фагоцитарного звена;
- группа аллергодиагностики, включая определение общего IgE;
- группа по оценке специфического иммунитета.

В качестве дополнительных критериев качества иммунологических исследований также используются показатель процента патологических находок, диагностическая специфичность и чувствительность.

**Оценка правильности проведения постаналитического этапа.** Принципиальным представляется вопрос о допуске к проведению иммунологических исследований только тех сотрудников, которые прошли специальную подготовку и имеют сертификат на право работы в иммунологии.

Нередко специалисты лабораторной службы концентрируют основное внимание на аналитической части анализа. Вместе с тем, наиболее важным представляется доаналитическая часть, включая как внелабораторные (подготовка пациента, характеристика пациента, включая условия его обитания и т. д.), так и лабораторные процедуры. В экономически развитых странах от 70

до 95% ошибок в лабораторной медицине связаны с внелабораторным этапом и не менее 15% — с доаналитическим.

При организации иммунологической службы важно выделить позиции преаналитического этапа, которые лаборатория должна и может контролировать: забор крови, получение сыворотки, плазмы, клеточной суспензии и т. п. Кроме того, необходима систематическая работа сотрудников лаборатории среди клиницистов по вопросам значимости мероприятий преаналитического этапа.

Таким образом, оценка контроля качества иммунологических исследований имеет огромное значение. Лаборатории, постоянно работающие как в системе внутрिलाбораторного контроля качества, так и внешнего контроля, несомненно являются более опытными в проведении сложных иммунологических исследований.

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Барышников А. Ю., Тоневцкий А. Г. Моноклональные антитела в лаборатории и клинике. — М., 1997. — 212 с.
2. Возианов А. Ф., Бутенко А. К., Зак К. П. Цитокины: биологические и противоопухолевые свойства. — Киев: Наукова думка, 1998. — 317 с.
3. Гребенюк А. Н., Смирнов Н. А., Давыдова Е. В. и др. Цитохимия нейтрофилов / Под ред. А. Н. Гребенюка, Н. А. Смирнова. — СПб, 1999. — 68 с.
4. Иммунодефицитные состояния / Под ред. В. С. Смирнова и И. С. Фрейдлин. — СПб: Фолиант, 2000. — 568 с.
5. Кашкин К. П. Иммунная система: морфо-функциональная организация периферических лимфоидных органов // Медицинская иммунология. — 1999. Т. 1, № 1–2. — С. 11–16.
6. Кетлинский С. А., Калинина Н. М. Иммунология для врача. — СПб: Гиппократ, 1998. — 156 с.
7. Кетлинский С. А., Калинина Н. М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета // Иммунология. — 1995. — № 3. — С. 30–41.
8. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С., Воробьев А. А. Эндогенные иммуномодуляторы. — СПб: Гиппократ, 1992. — 256 с.
9. Клиническая иммунология: Руководство для врачей / Под ред. Е. И. Соколова — М.: Медицина, 1998. — 272 с.
10. Козинец Г. И., Макарова В. А. Исследование системы крови в клинической практике. — М.: Триада-Х, 1998. — 480 с.
11. Лебедев К. А., Понякина И. Д. Иммунограмма в клинической практике. — М.: Наука, 1990. — 224 с.
12. Нагуа М., Гершвин М. Э. Секреты аллергологии и иммунологии / Пер. с англ. — М.: Бинном, 2004. — 320 с.
13. Назаров П. Г., Полевщиков А. В., Галкина Е. В. и др. Пентраксины в процессах неспецифической резистентности и иммунорегуляции // Медицинская иммунология. — 1999. — Т. 1, № 1–2. — С. 59–72.
14. Пащенко М. В., Пинегин Б. В. Основные свойства дендритных клеток // Иммунология. — 2001. — № 4. — С. 7–15.
15. Плейфэр Дж. Наглядная иммунология / Пер. с англ. — М.: Медицина, 1999. — 96 с.
16. Робинсон М. В., Труфакин В. А. Апоптоз и цитокины // Успехи современной биологии. — 1999. — Т. 119, № 4. — С. 359–367.
17. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология / Пер. с англ. — М.: Мир, 2000. — 581 с.
18. Симбирцев А. С. Биология семейства интерлейкина-1 человека // Иммунология. — 1998. — № 6. — С. 9–17.

19. Симбирцев А. С. Новые подходы к клиническому применению рекомбинантного интерлейкина-1 $\beta$  человека // Медицинская иммунология. — 1999. — Т. 1, № 1–2. — С. 141–147.
20. Симбирцев А. С. Справочник по иммунотерапии. — СПб: Диалог, 2002. — 478 с.
21. Стефани Д. В., Вельтищев Д. Ю. Иммунология и иммунопатология детского возраста: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1998. — 384 с.
22. Толоян А. А. Современные подходы к диагностике иммунопатологических состояний // Медицинская иммунология. — 1999. — Т. 1, № 1–2. — С. 75–109.
23. Толоян А. А., Фрейдлин И. С. Клетки иммунной системы. — Т. I, II. — СПб: Наука, 2000. — 231 с.
24. Фрейдлин И. С. Иммунная система и ее дефекты: Руководство для врачей. — СПб, 1998. — 113 с.
25. Фрейдлин И. С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой регуляции // Иммунология. — 2001. — № 5. — С. 4–7.
26. Фрейдлин И. С., Толоян А. А. Клетки иммунной системы. — Т. III, IV, V. — СПб: Наука, 2001. — 390 с.
27. Хаитов Р. М., Алексеев Л. П., Дедов И. И., Сечкин А. В. Достижения иммуногенетики в медицине // Иммунология. — 1999. — № 1. — С. 9–14.
28. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение // Иммунология. — 1999, № 1. — С. 14–17.
29. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии // Иммунология. — 2001. — № 4. — С. 4–7.
30. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Современные представления о защите организма от инфекции // Иммунология. — 2000. — № 1. — С. 61–64.
31. Ярилин А. А. Контактные межклеточные взаимодействия при иммунном ответе // Медицинская иммунология. — 1999. — Т. 1, № 1–2. — С. 37–46.
32. Ярилин А. А. Основы иммунологии. — М.: Медицина, 1999. — 608 с.
33. Ярилин А. А. Симбиотические взаимоотношения клеток иммунной системы // Иммунология. — 2001. — № 4. — С. 16–20.
34. Abbas A. K., Lichtman A. H., Pober J. S. Cellular and Molecular Immunology. — Philadelphia, 2000. — 553 p.
35. Benjamini E., Sunshine G., Leskowitz S. Immunology: a short course. — New York: Wiley-liss, 1996. — 451 p.
36. Dinarello C. A. Biological basis for interleukin-1 in disease // Blood. — 1996. — Vol. 87, N 6. — P. 2095–2147.
37. Janeway C. A., Travers P., Walport M., Shlomchik M. J. The immune system in health and disease. — New York and London, 2005. — 823 p.
38. Shi J., Wang R., Sharma A. et al. Dissociation of cytokine signals for proliferation and apoptosis // J. Immunol. — 1997. — Vol. 159. — P. 5318–5328.
39. Signore A., Procaccini E., Annovazzi A. et al. The developing role of cytokines for imaging inflammation and infection // Cytokine. — 2000. — Vol. 12, N 10. — P. 1445–1454.
40. Stylianov E., Saklatvala J. Interleukin-1 // Int. J. Biochem. Cell Biol. — 1998. — Vol. 3, N 10. — P. 1075–1079.
41. Trotta P. P. Cytokines: an overview // Am. J. Reprod. Immunol. — 1991. — Vol. 25. — P. 137–141.

Александр Витальевич Москалев  
Виктор Борисович Сбойчаков

## ИНФЕКЦИОННАЯ ИММУНОЛОГИЯ

Учебное пособие

*Под редакцией  
члена-корреспондента РАМН  
профессора Ю. В. Лобзина*

**ООО «Издательство ФОЛИАНТ»**  
190020, Санкт-Петербург, Нарвский пр., 18, оф. 501  
тел./факс: (812) 325-39-86, 786-72-36  
e-mail: [foliant@peterlink.ru](mailto:foliant@peterlink.ru)  
<http://www.foliant.com.ru>

Подписано в печать 25.09.2006.  
Формат 60 × 88  $\frac{1}{8}$ . Печ. л. 11.  
Гарнитура Таймс. Печать офсетная.  
Тираж 1500 экз. Заказ №

Отпечатано с готовых диапозитивов  
в ГУП «Типография «Наука»  
199034, Санкт-Петербург, 9 линия, 12