

щую активность. ТИ-комплексы, являясь носителем и адьювантом для этих АГ, обеспечивают усиление специфического иммунного ответа гуморального типа. Встраивание ЭХА в ТИ-комплексы приводит к повышению их иммуноадьювантного потенциала путем активации гуморального звена иммунного ответа. При этом ЭХА не проявляет собственную иммуноадьювантную активность в отношении АГ вируса гриппа.

Результаты работы подтверждают возможность использования ТИ-комплексов как носителя и адьюванта для комплекса АГ вакцинного препарата Инфлювак, содержащего субъединичные АГ вируса гриппа. Логическим развитием полученных в данной работе результатов будет проведение дальнейших экспериментов, посвященных возможности построения на основе ТИ-комплексов вакцинных препаратов, содержащих индивидуальный гриппоспецифический ГА и его отдельные эпитопы.

Работа поддержана грантом Правительства РФ (ГК № 11.G34.31.001) и грантом аналитической ведомственной целевой программы “Развитие научного потенциала высшей школы” (2009–2010 гг.) по проекту № 2.2.2/603.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авиллов С. А., Стоник В. А., Калиновский А. И. Строение четырех новых тритерпеновых гликозидов из голотурии *Cucumaria japonica* // Химия природных соединений. – 1990. – № 6. – С. 787–792.
2. Кривошапко О. Н., Попов А. М., Артюков А. А. Применение биоантиоксидантов при нарушениях липидного и углеводного обмена // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2009. – № 4–5. – С. 85–88.
3. Лу И. А., Попов А. М., Цыбульский А. В. и др. Иммуностимулирующие свойства липид-гликозидного носителя антигена на основе кукумариозида А2-2 и моногалактозилдиацилглицерола из морских водорослей // Прикладная биохимия и микробиол. – 2008. – Т. 44. – С. 694–700.
4. Цыбульский А. В., Санина Н. М., Лу И. А. и др. Разработка нового адьювантного липид-сапонинового комплекса и его применение при экспериментальной иммунизации бактериальным антигеном // Биомед. химия. – 2007. – Т. 53. – С. 297–306.
5. Josef C., Van Nguyen T., Jeong K. et al. Systemic and intestinal antibody secreting cell responses and protection in gnotobiotic pigs immunized orally with attenuated Wa human rotavirus and Wa 2/6-rotavirus-like-particles associated with immunostimulating complexes // Vaccine. – 2002. – Vol. 20. – P. 1741–1753.
6. Kersten G. F. A., Crommelin D. J. A. Liposomes and ISCOMS as vaccine formulations // Biochim. Biophys. Acta. – 1995. – Vol. 1241. – P. 117–138.
7. Lebedev A. V., Ivanova M. V., Levitsky D. O. Echinochrome, a naturally occurring iron chelator and free radical scavenger in artificial and natural membrane systems // Life Sci. – 2005. – Vol. 76. – P. 863–875.

Поступила 21.06.11

© Т. М. СОКОЛОВА, А. Н. ШУВАЛОВ, 2012  
УДК 615.373:578.245|03:616.98:578.833.1|.036.8

Т. М. Соколова<sup>1,2</sup>, А. Н. Шувалов<sup>2</sup>

## Подавление рекомбинантным альфа-2-интерфероном репродукции вируса карельской лихорадки в клетках крови человека

<sup>1</sup>ФГБУ НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского Минздравсоцразвития России, <sup>2</sup>ФГБУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи Минздравсоцразвития России, Москва

Впервые показана активная репликация вируса карельской лихорадки (ВКЛ) в клетках крови человека и профилактическое защитное действие отечественного препарата реаферон. ВКЛ обладал высокой чувствительностью к альфа-ИФН. В контрольных (незараженных клетках) реаферон вызывал низкие уровни экспрессии генов ИФН-зависимых ферментов дсРНК-зависимой протеинкиназы (дсПК) и 2'5'-олигоаденилатсинтетазы (ОАС), мало влияя на активность генов своего семейства. ВКЛ подавлял индуцированную реафероном экспрессию генов ИФН-зависимых ферментов, но в обработанных реафероном зараженных клетках транскрипция генов альфа-ИФН возросла.

Ключевые слова: вирус карельской лихорадки, реаферон, клетки крови человека

### Recombinant interferon- $\alpha$ suppression of Karelian fever virus replication in human blood cells

T. M. Sokolova<sup>1,2</sup>, A. N. Shuvalov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>D. I. Ivanovsky Research Institute of Virology, Ministry of Health and Social Development of Russia; <sup>2</sup>N. F. Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health and Social Development of Russia, Moscow

The active replication of Karelian fever virus (KFV) in human blood vessels and the protective activity of the Russian agent reafeferon were first shown. KFL was highly susceptible to interferon (IFN)- $\alpha$ . In control (uninfected) cells, reafeferon caused low gene expressions of the IFN-dependent enzymes dsRNA-dependent protein kinase and 2'5'-oligoadenylate synthetase, by exerting a little effect on the activity of its family genes. KFV suppressed the reafeferon-induced gene expression of IFN-dependent enzymes, but IFN- $\alpha$  gene transcription was increased in the reafeferon-treated infected cells.

Key words: Karelian fever virus, reafeferon, human blood cells

Контактная информация:

Соколова Татьяна Михайловна, д-р биол. наук, вед. науч. сотр.; e-mail: tmsokolovavir@mail.ru

Отечественный рекомбинантный альфа-2-интерферон (реаферон) является доступным противовирусным препаратом [1]. В настоящее время на его основе российские фирмы производят различные фармацевтические средства (виферона свечи и мазь, альфарон для в/м-инъекций, реаферон ЕС-липид для перорального применения, герпферон и гиаферон). Препараты реаферона имеют широкое применение в лечении герпесвирусных инфекций, гепатитов В и С, гриппа и ряда респираторных заболеваний.

Направленные исследования действия реаферона на альфа-вирусную инфекцию в клетках крови человека не проводили. Механизмы регуляции системы ИФН альфа-вирусами остаются во многом неизвестными [13]. В организме экспериментальных животных препараты ИФН снижают тяжесть альфа-вирусной инфекции, вызванной вирулентными штаммами вируса Синдбис и западного энцефаломиелита лошадей (ЗЭЛ) [7]. Получены положительные результаты лечения больных гепатитом С и раком усовершенствованными препаратами альфа-ИФН пегасис (оказывает длительное действие) и альфакон (консенсус нескольких видов альфа-ИФН) [14].

На территории России имеются сезонные очаги альфа-вирусной инфекции Синдбис [3]. Вирусы выделяются в Карелии, Прибалтике, Астраханской области, на Алтае, в Татарии и др. Эпидемические вспышки заболеваемости наблюдаются в Скандинавских странах (Швеция, Норвегия, Финляндия) и Китае [16, 17]. Миграция птиц с Африканского на Европейский континент, а также внутри Азиатского континента приводит к широкому распространению геоформантов вирусов Синдбис. Подъем заболеваемости во многом связан с ростом численности комаров в местах гнездования птиц. Лихорадка Синдбис протекает как гриппоподобное заболевание с сыпью и поражением суставов (частое осложнение – полиартриты). Диагноз ставят по клинической картине и появлению антител к вирусу Синдбис. Отечественные тест-системы ОТ-ПЦР на вирусы серокомплекса Синдбис-ЗЭЛ в нашей стране не производятся.

Вирус карельской лихорадки (ВКЛ) выделен из пула комаров *Aedes communis* [2]. Вирус изучен нами по генному и антигенному составу [4, 8, 10]. Предпринимались единичные попытки зарубежных исследователей обнаружить генетический материал ВКЛ в пробах крови больных методом ОТ-ПЦР. РНК вируса лучше выявлялась в материале везикулярной сыпи больных, чем в пробах крови [15].

Перед нами стояли задачи: 1) показать репродукцию ВКЛ в клетках крови человека и определить уровни накопления в них инфекционного и генетического материала вируса; 2) оценить профилактический защитный эффект препарата реаферон при Синдбис-вирусной инфекции; 3) связать противовирусное действие препарата с транскрипционной активностью ИФН-зависимых генов.

Были взяты образцы венозной крови 8 здоровых доноров. В культивируемых клетках крови каждого донора в динамике инфекции тестировали продукцию внеклеточного инфекционного вируса и содержание внутриклеточной вирусной РНК. Использовали методы биологического титрования и количественной ОТ-ПЦР в реальном времени. Анализировали действие реаферона на экспрессию трех ключевых генов систе-

мы ИФН-альфа-ИФН, двуспиральной РНК-зависимой (дсРНК-зависимой) протеинкиназы (дсПК) и 2',5'-олигоаденилатсинтазы (ОАС) на фоне вирусной инфекции и в незараженных клетках.

### Материалы и методы

Пробы венозной крови получены на станции переливания крови. В группе доноров были 3 женщины и 5 мужчин разного возраста (от 18 до 49 лет). Кровь доноров в количестве 1 мл разводили в питательной среде RPMI 1640 с глутамином, антибиотиками и 10% сыворотки телят в соотношении 1:5. Суспензионные культуры инкубировали в объеме 5 мл в микропробирках. Через 24 и 48 ч отбирали аликвоты (0,4 мл) для исследования инфекционного вируса и через 5, 24 и 48 ч – вирусных и клеточных РНК. Препарат реаферон (аптечный, ампула 1 000 000 МЕ) разводили в 10 мл среды и добавляли в дозе 1000 ед/мл к суспензии клеток крови. Для заражения использовали вирус, полученный в клеточной культуре куриных фибробластов, с инфекционным титром 8 lg/мл. Количество вносимого вируса составило 0,1 мл на 5 мл суспензии клеток крови в питательной среде. Через 5 ч клетки крови отмывали от внесенного вируса и продолжали культивирование 24 и 48 ч. Инфекционный титр вируса, секретируемый клетками крови, определяли микрометодом по цитопатогенному действию (ЦПД) на клетки. Вирусосодержащую надосадочную жидкость, полученную после осаждения клеток крови при 1500 об/мин, 10 мин, разводили (готовили 10-кратные разведения образцов в среде 199 с 2% сыворотки коров и антибиотиками) и добавляли на монослой клеток Vero (ФГУ НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского). Результат ЦПД вируса учитывали в световом микроскопе через 72 ч. Поставлено 3 варианта опытов: 1) динамика накопления ВКЛ; 2) профилактическое действие реаферона на вирусную инфекцию; 3) влияние реаферона и вируса на экспрессию ИФН-зависимых генов в зараженных и контрольных (незараженных) клетках крови.

Вирусные и клеточные РНК-транскрипты определяли количественным методом ОТ-ПЦР на приборе CFX-96 фирмы “Bio-Rad” (США). Пороговые циклы (Cq) логарифмической фазы синтеза регистрировали в реальном времени по накоплению сигнала флюоресцентного, интеркалирующего в ДНК красителя EvaGreen. Специфичность полученных ДНК-продуктов оценивали по температурам пиков плавления (программа Date analysis CFX-96) и размерам ДНК-амплификатов (электрофорез в агарозном геле). Уровни мРНК в исследуемых пробах сравнивали по Cq. Рассчитывали изменения ( $\Delta Cq$ ) в контроле и опыте по формуле 2 в степени  $\Delta Cq$ . Калибратором являлась одна из проб суммарной кДНК в разведениях. По калибровочной кривой оценивали эффективность (E) амплификации кДНК с парами праймеров. E колебалась от 90 до 100%, что считается допустимым в сравнительном анализе.

РНК выделяли из клеток крови реагентом Trizol (“Invitrogen”) по прилагаемой инструкции. Суммарную кДНК получали в реакции ОТ на поли(А)РНК с праймером олиго(дТ)15. Для количественной ПЦР в реальном времени использовали аликвоты кДНК и ее разведения 1/2 и 1/10. Смешивали пары праймеров, кДНК и готовую смесь EvaGreen Supermix (“Bio-

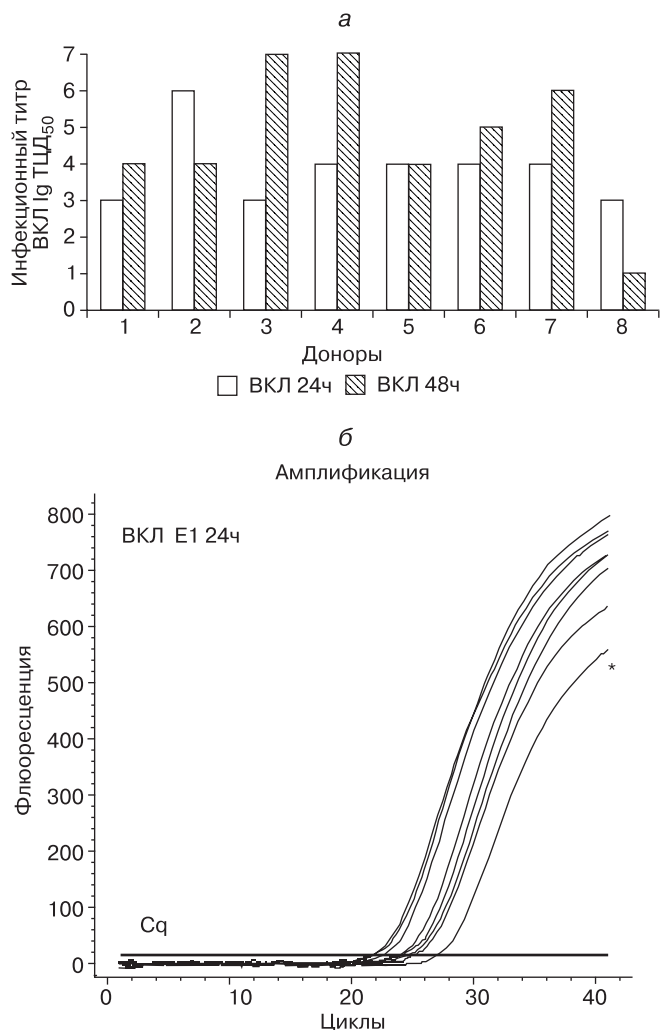


Рис. 1. Репродукция ВКЛ в клетках крови человека.

Продукция инфекционного вируса через 24 и 48 ч в Ig ЦПД (а) и амплификация вирусной РНК с праймерами гена E1 (б) в количественной ПЦР. По оси абсцисс (а) – номера доноров крови.

Rad<sup>™</sup>). Структура использованных в работе праймеров на РНК ВКЛ (участки генов С, E2 и E1 (структурные белки), консервативные праймеры на мРНК альфа-ИФН (подвиды 4, 7, 8 и 21) и мРНК ферментов ОАС1 и дсПК приведены в опубликованных ранее работах [6–9].

### Результаты

Инфекционные титры накопления ВКЛ через 24 и 48 ч культивирования клеток крови 8 доноров представлены на рис. 1, а. Индивидуальные показатели широко варьировали от 1 до 7 Ig. У 5 доноров прирост вируса продолжался до 48 ч, но у 2 человек после 24 ч, наоборот, происходило снижение. По данным количественной ОТ-ПЦР (см. рис. 1, б), в клетках крови 8 доноров происходило быстрое накопление вирусных РНК. Синтез вирусных РНК оценивали по 3 участкам генов С, E2 и E1. Выявляемость с праймерами E1 была наилучшей. На рисунке приведены кривые амплификации с праймерами к участку гена E1 через 24 ч. Наблюдалась положительная корреляция между количеством внеклеточного вируса и внутриклеточным синтезом вирусных РНК. Исключением оказалась донор 2 (молодая женщина), у которой был высокий инфекционный титр ВКЛ 6 Ig, но низкий пороговый

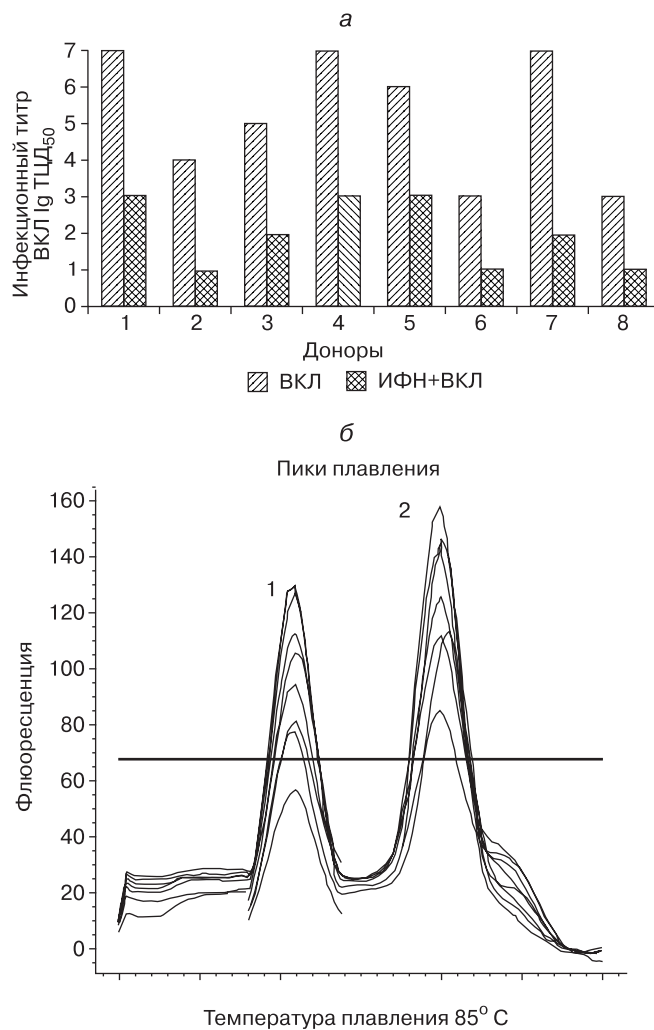


Рис. 2. Подавление реафероном репродукции ВКЛ.

Продукция инфекционного вируса (а) через 24 ч в клетках крови, не обработанных реафероном (светлые столбики) и предобработанных реафероном (темные столбики). По оси абсцисс – номера доноров крови. Пики плавления (б) ДНК-амплификатов гена E1 в конечной точке количественной ПЦР. Клетки крови, обработанные реафероном за 24 ч до заражения ВКЛ (1), и необработанные (2). Высота пиков характеризует уровень накопления вирусных РНК через 48 ч.

цикл амплификации РНК (кривая обозначена \* на рис. 1, б).

Реаферон в дозе 1000 ед/мл эффективно подавлял репродукцию вируса и синтез вирусных РНК во всех пробах (рис. 2, а, б). Время инкубации клеток крови с ИФН до заражения составляло 24 ч. За это время в клетках крови развивалось антивирусное состояние. Защитный эффект ИФН в отношении инфекционного вируса варьировал от 2 до 5 Ig TCD<sub>50</sub>/мл. Уровни снижения вирусных РНК составляли от 0,92 до 6,87 ΔCq. Ингибирующее действие реаферона на инфекционный вирус и вирусные РНК у большей части доноров хорошо коррелировало. ДНК-амплификаты гена E1 ВКЛ были гомогенными по температуре плавления (см. рис. 2, б) и имели расчетный размер 506 п. н. по данным электрофореза (не приводятся). Количество специфического продукта в конечной точке (40-й цикл амплификации) прямо зависело от значения Cq. ПЦР-анализ вирусных РНК по другим участкам генома ВКЛ (С-E2) подтвердил описанную выше динамику размножения ВКЛ в клетках крови человека.

Таблица 1

**Влияние реаферона на конститутивные уровни экспрессии генов альфа-ИФН и ИФН-зависимых ферментов в пробах крови человека**

Доноры, № и возраст, годы	Пороговые циклы экспрессии генов Cq		
	альфа-ИФН	дсПК	ОАС
1 – Женщина, 43	22,50 (20,03)↑	32,15 (32,09)	33,09 (34,85)
2 – Женщина, 27	23,63 (21,65)↑	34,06 (32,32)↑	34,73 (32,75)↑
3 – Женщина, 31	22,74 (22,79)	31,31 (32,35)	33,33 (35,24)
4 – Мужчина, 49	20,14 (22,09)	34,37 (32,88)↑	36,34 (37,27)
5 – Мужчина, 18	22,09 (23,04)	35,72 (31,03)↑	35,69 (33,77)↑
6 – Мужчина, 26	21,21 (22,32)	33,79 (32,78)↑	35,44 (35,35)
7 – Мужчина, 23	20,98 (21,66)	35,07 (27,31)↑	35,41 (30,68)↑
8 – Мужчина, 20	20,73 (22,32)	34,06 (33,62)↑	36,40 (34,50)↑
Среднее	21,75 (21,98)*	33,82 (31,80)↑*	35,05 (34,30)↑*
SD	1,18 (0,87)	1,45 (1,96)	1,26 (1,96)

Примечание. \* – достоверные различия между альфа-ИФН и ферментами дсПК и ОАС по уровням экспрессии генов. Без скобок – значения Cq в контрольных клетках, в скобках – в клетках через 24 ч после добавления реаферона. Альфа-ИФН кДНК 1/10; дсПК и ОАС кДНК без разведения.

Таблица 2

**Действие реаферона на экспрессию генов ИФН-зависимых ферментов в зараженных вирусом клетках**

Доноры, № и возраст, годы	Пороговые циклы экспрессии генов Cq		
	альфа-ИФН	дсПК	ОАС
1 – Женщина, 43	26,25 (26,69)	28,15 (32,06)↓	30,66 (36,13)
2 – Женщина, 27	27,59 (28,31)	30,19 (31,13)↓	34,73 (34,49)
3 – Женщина, 31	28,13 (26,80)↑	28,65 (29,56)↓	34,28 (32,85)
4 – Мужчина, 49	28,33 (26,11)↑	30,68 (29,47)	33,64 (32,74)
5 – Мужчина, 18	28,12 (26,38)↑	29,82 (30,11)↓	34,30 (32,35)
6 – Мужчина, 26	27,54 (26,80)↑	29,60 (29,55)	34,85 (33,23)
7 – Мужчина, 23	28,52 (26,81)↑	28,28 (30,02)↓	34,77 (32,20)
8 – Мужчина, 20	28,62 (27,39)↑	28,75 (30,48)↓	32,67 (33,27)
Среднее	27,89 (26,90)↑	29,27 (30,30)↓	33,74 (33,41)
SD	0,77 (0,68)	0,94 (0,90)	1,44 (1,31)

Примечание. Без скобок – значения Cq в зараженных ВКЛ клетках без реаферона, в скобках – с реафероном через 24 ч после заражения.

Уровни генной активности ИФН-зависимых генов в клетках крови доноров суммированы в табл. 1. Конститутивная экспрессия альфа-ИФН в клетках крови здоровых людей была высокой (среднее значение Cq 21,75). Ранее мы об этом уже сообщали [6]. На этом основании гены семейства альфа-ИФН подобны актиновым, и их можно отнести к “генам домашнего хозяйства”. Вариации уровней экспрессии альфа-ИФН-гена у разных доноров были незначительными и составляли в среднем 1–2 Cq. Уровни экспрессии генов ферментов ОАС и дсПК в клетках крови человека по сравнению с генами альфа-ИФН очень низкие (средние значения пороговых циклов амплификации генов CqOAC = 35,05 и CqdсПК = 33,82). Добавление реаферона мало изменяло конститутивную активность ИФН-генов своего семейства в контрольных клетках (см. табл. 1; рис. 3, а). У 4 доноров-мужчин наблюдалось двукратное снижение и у 2 доноров-женщин – двукратное увеличение. Вместе с тем у большей части доноров реаферон оказывал стимулирующее дей-

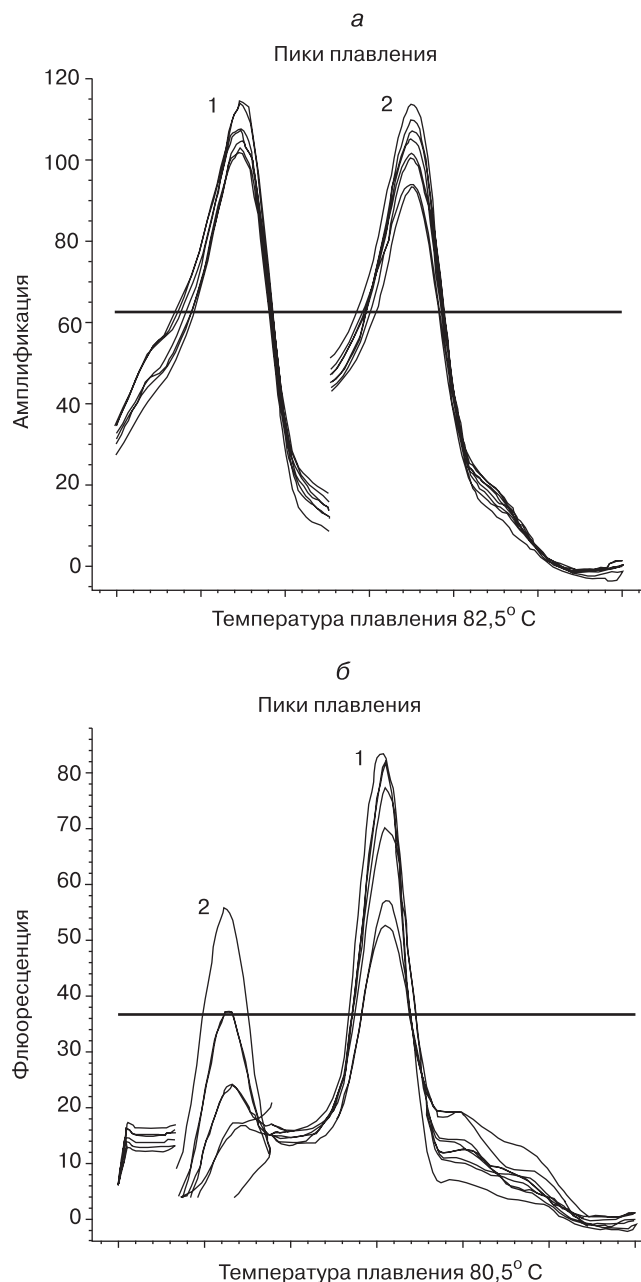


Рис. 3. Действие реаферона на экспрессию генов альфа-ИФН и дсПК в незараженных ВКЛ-клетках.

Пики плавления ДНК-амплификатов альфа-ИФН (а) и дсПК (б). Клетки крови, обработанные через 24 ч реафероном (1) и необработанные (2).

ствие на гены ИФН-зависимых ферментов (см. табл. 1). Влияние реаферона на транскрипцию гена дсПК в клетках крови было сильнее, чем на ген ОАС (см. рис. 3, б).

В зараженных клетках влияние реаферона на гены альфа-ИФН и ИФН-зависимых ферментов было различным (табл. 2). Обнаружено, что стимулирующее действие реаферона на ген дсПК, наблюдаемое в контрольных клетках, не проявляется в зараженных клетках. Ингибирующий эффект ВКЛ на ген дсПК обнаружен в ранний срок 5 ч и сохранялся в процессе вирусной репликации до 48 ч (табл. 3). Вирусом также устраняется стимуляция реафероном гена ОАС. Ингибирующий эффект вируса преобладает над стимулирующим действием реаферона. Однако в зараженных клетках у большинства

Таблица 3

## Регуляция экспрессии гена дсРНК-зависимой протеинкиназы реафероном и ВКЛ в клетках крови человека

Доноры, № и возраст, годы	Пороговые циклы экспрессии генов Сq		
	контроль, 5 ч	реаферон, 5 ч	ВКЛ, 5 ч (48 ч)
1 – Женщина, 43	30,03	25,38↑	34,41↓ (30,02)
2 – Женщина, 27	32,44	29,52↑	30,85↑ (31,72)↑
3 – Женщина, 31	30,22	25,40↑	31,21↓ (29,01)
4 – Мужчина, 49	28,31	25,04↑	29,04↓ (29,20)↓
5 – Мужчина, 18	30,30	28,26↑	28,25↑ (32,48)↓
6 – Мужчина, 26	29,03	29,07	33,37↓ (30,42)↓
7 – Мужчина, 23	29,08	25,90↑	31,64↓ (30,21)↓
8 – Мужчина, 20	29,62	27,83↑	28,35↑ (31,83)↓
Среднее	29,88	27,05↑	30,89↓ (30,61)↓
SD	1,24	1,7	2,27 (1,27)

Примечание. Значения Сq через 5 ч после добавления реаферона и заражения вирусом; в скобках – ВКЛ Сq через 48 ч после заражения; кДНК без разведения.

доноров наблюдается активация реафероном генов альфа-ИФН.

## Обсуждение

Впервые показана активная репликация ВКЛ в клетках крови человека и профилактическое защитное действие отечественного препарата реаферон. Исследования проведены на модели клеток крови человека, максимально приближенной к естественному пути передачи вируса кровососущими комарами в природе. Быстрое накопление внеклеточного инфекционного вируса сопровождалось активным синтезом вирусных РНК, которые хорошо выявлялись в клетках крови при количественной ОТ-ПЦР. Эти данные имеют важное значение для разработки современных методов генодиагностики лихорадки Синдбис. Чувствительность клеток крови разных людей к ВКЛ имеет индивидуальный характер. В клетках крови разных доноров титры инфекционного вируса значительно варьировали от 4 до 7 Ig по ЦПД. Реаферон не оказывал выраженное влияние на транскрипцию генов своего семейства, но стимулировал низкие уровни экспрессии генов ИФН-зависимых ферментов дсПК и ОАС, которые являются ключевыми в реализации антивирусного действия [19].

По данным литературы [11, 18], препараты ИФН и его индукторов оказывают профилактическое и лечебное действие на ряд арбовирусных инфекций, передаваемых комарами (Крымская геморрагическая лихорадка, лихорадка Западного Нила и лихорадка денге). Вирус ВКЛ обладает высокой чувствительностью к альфа-ИФН. Об этом свидетельствуют данные о снижении реафероном продукции инфекционного вируса ВКЛ и синтеза вирусных РНК. В сезонных очагах в период подъема заболеваемости лихорадкой Синдбис целесообразно применение лекарственных форм альфа-ИФН как профилактического средства.

ВКЛ подавляет активность генов ферментов дсПК и ОАС в клетках крови и фибробластах человека [5],

обеспечивая приоритет для собственных синтезов. Такой вирусный механизм в первую очередь направлен на устранение клеточных регуляторов трансляции и транскрипции. Полимеразный белок Nsp2 вируса Синдбис, обладающий сигналами ядерной транслкации и протеазной активностью, рассматривается как наиболее вероятный ингибитор транскрипции клеточных генов [12].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Еришов Ф. И., Киселев О. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). – М., 2005.
2. Львов Д. К., Скворцова Т. М., Громашевский В. Л. и др. Изоляция возбудителя карельской лихорадки от комаров *Aedes sp.* // Вопр. вирусол. – 1985. – № 3. – С. 311–315.
3. Медицинская вирусология: Руководство / Под ред. Д. К. Львова. – М., 2008.
4. Соколова Т. М., Урываев Л. В., Громашевский В. Л. и др. Вирусы Синдбис разного географического происхождения и дифференцирование их от вирусов западного энцефаломиелита лошадей методом полимеразной цепной реакции // Вопр. вирусол. – 1996. – № 3. – С. 117–122.
5. Соколова Т. М., Боброва О. В., Лебедев А. Ю. и др. Сравнительный анализ экспрессии генов 2,5-олигоденилатсинтегазы и дсРНК-протеинкиназы в фибробластах человека, инфицированных альфавирусом Синдбис и индуцированных альфа-интерфероном // Вопр. вирусол. – 1997. – № 3. – С. 98–102.
6. Соколова Т. М., Бибикова О. В., Быстров Н. С., Урываев Л. В. Экспрессия генов системы интерферона и клеточного апоптоза в пробах крови человека // Вопр. вирусол. – 2005. – № 1. – С. 19–23.
7. Соколова Т. М. Регуляция генов системы интерферона при вирусных инфекциях (альфа-, флави- и найровирусы) // Арбовирусы и арбовирусные инфекции. – М., 2007. – С. 46–51.
8. Соколова Т. М., Уласов А. В., Галкина И. В. и др. Генотипирование штаммов вируса Синдбис, выделенных на территории Астраханской области // Арбовирусы и арбовирусные инфекции. – М., 2007. – С. 87–96.
9. Соколова Т. М., Федорова Н. Е., Меджидова М. Г. и др. Механизмы клеточной резистентности к цитомегаловирусу связаны с пролиферативным состоянием и транскрипционной активностью генов лейкоцитарного и иммунного интерферонов // Мед. иммунол. – 2007. – № 4–5. – С. 457–466.
10. Урываев Л. В., Петров Н. А., Соколова Т. М. и др. Анализ первичной структуры участков генома вируса карельской лихорадки // Вопр. вирусол. – 1995. – № 5. – С. 198–202.
11. Anderson I., Lundquist A., Haller O., Mirazimi A. Type 1 interferon inhibits Crimean-Congo fever virus in human target cells // Med. J. Virol. – 2006. – Vol. 78. – P. 216–22.
12. Frolova E. I., Fayzulin R. Z., Cook S. H. et al. Roles of nonstructural protein nsp2 and alpha/beta interferons in determining the outcome of Sindbis virus infection // J. Virol. – 2002. – Vol. 76. – P. 11254–11264.
13. Gorchakov R., Frolova E., Williams R. G. et al. PKR-dependent and -independent mechanisms are involved in translation shutoff during SV infection // J. Virol. – 2004. – Vol. 78. – P. 8455–8467.
14. Julander J. G., Siddharthan V., Blatt L. M. et al. Effect of exogenous interferon and an interferon inducer on west equine encephalitis virus disease in a hamster model // Virology. – 2007. – Vol. 360. – P. 454–460.
15. Kurkela S., Manni T., Vaheri A., Vapalahti O. Causative agent of Pogosta disease isolated from blood and skin lesions // Emerg. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 10. – P. 889–894.
16. Liang G.-D., Li L., Zhou J. L. et al. Isolation and complete nucleotide sequence of a Chinese Sindbis-like virus // J. Gen. Virol. – 2000. – Vol. 81. – P. 1347–1351.
17. Norder H., Lundstrom J. O., Kozuch O., Magnius L. O. Genetic relatedness of Sindbis virus strains from Europe, Middle East and Africa // Virology. – 1996. – Vol. 222. – P. 440–445.
18. Samuel M. A., Diamond M. S. Alpha-beta interferon protects against lethal WNV infection by restriction cellular tropism and enhancing neuronal survival // J. Virol. – 2005. – Vol. 79. – P. 13350–13361.
19. Sandler A. J., Williams B. R. G. Interferon-inducible antiviral effectors // Nat. Rev. Immunol. – 2008. – Vol. 8. – P. 559–568.

Поступила 23.09.11