

---

## ОБЗОРЫ

---

© АГЕЕВА М.Р., ЯЦЫШИНА С.Б., 2019

Агеева М.Р., Яцышина С.Б.

### НЕДООЦЕНЁННАЯ ИНФЕКЦИЯ – К ВОПРОСУ О ФАКТОРАХ ПАТОГЕННОСТИ АДЕНОВИРУСОВ ЧЕЛОВЕКА

ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, г. Москва, Россия

Аденовирусы человека вызывают регистрируемые повсеместно заболевания различных систем и органов, по тяжести варьирующие от практически бессимптомных до тяжёлых случаев с летальным исходом. Факторы, предрасполагающие к тяжёлому течению инфекции, требуют детального и целенаправленного изучения. В литературе представлены сведения, указывающие на ассоциацию тяжёлых респираторных аденовирусных инфекций с определёнными типами аденовируса, в первую очередь с типом 7. Данный обзор освещает возможные причины повышенной патогенности некоторых типов аденовируса и их ассоциации с тяжёлыми формами инфекции. К факторам патогенности можно отнести способность аденовируса связываться с определёнными клеточными рецепторами, образование субвирусных частиц, взаимодействие с белками крови, в частности с фактором свёртывания X, а также особенности ранних генов *E1A*, *E1B*, *E3*, *E4*. Кроме того, на тяжесть заболевания может влиять наличие или отсутствие анамнестического типоспецифического иммунитета к аденовирусам. Сопутствующие хронические заболевания или иммуносупрессия также увеличивают риск развития тяжёлой аденовирусной инфекции. Сведения, представленные в этом обзоре, помогают пролить свет на патогенез аденовирусной инфекции, и могут быть использованы при разработке средств её профилактики и лечения.

**Ключевые слова:** аденовирус; тип аденовируса; факторы патогенности; вспышка; тяжёлая респираторная инфекция; обзор.

**Для цитирования:** Агеева М.Р., Яцышина С.Б. Недооценённая инфекция – к вопросу о факторах патогенности аденовирусов человека. *Вопросы вирусологии*. 2019; 64(2): 53-62.

DOI: [http://dx.doi.org/ 10.18821/0507-4088-2019-64-2-53-62](http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2019-64-2-53-62)

Ageeva M.R., Yatsyshina S.B.

### UNDERESTIMATED INFECTION – ON THE QUESTION OF THE HUMAN ADENOVIRUS PATHOGENICITY FACTORS

Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, 111123, Russian Federation

Human adenoviruses cause different organ infections of varying severity, from asymptomatic to severe cases with lethal outcome, that are registered everywhere. Detailed and focused study of factors predisposing to a severe course of infection is required. The literature contains information indicating the association of severe adenoviral respiratory diseases with certain types of adenovirus, primarily type 7. This review highlights the possible causes of increased pathogenicity of some types of adenovirus and their association with severe forms of infection. Pathogenicity factors include the ability of adenovirus to bind the specific cellular receptors, the formation of subviral particles, the interaction with blood proteins, in particular the coagulation factor X, as well as the features of the early genes *E1A*, *E1B*, *E3*, *E4*. In addition, the severity of the disease may be affected by the presence or absence of pre-existing antibodies specific to certain types of adenoviruses. Chronic diseases or immunosuppression also increase the risk of severe adenovirus infection. The information presented in this review may elucidate the pathogenesis of adenovirus infection, and help to develop new features for prevention and treatment.

**Keywords:** adenovirus; adenovirus type; pathogenicity factor; outbreak; severe respiratory infection; review.

**For citation:** Ageeva M.R., Yatsyshina S.B. Underestimated infection - on the question of the human adenovirus pathogenicity factors. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2019; 64(2): 53-62. (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2019-64-2-53-62>

**For correspondence:** Svetlana B. Yatsyshina, Ph.D., Head of the Scientific Group on the development of new methods of ARI diagnostics of the Department of molecular diagnostics and epidemiology, senior researcher of Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, 111123, Russian Federation. E-mail: [svetlana.yatsyshina@pcr.ms](mailto:svetlana.yatsyshina@pcr.ms)

**Information about authors:**Yatsyshina S.B., <https://orcid.org/0000-0003-4737-941X>**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.Received 19 June 2018  
Accepted 31 October 2018

---

**Для корреспонденции:** Яцышина Светлана Борисовна, канд. биол. наук, руководитель научной группы разработки новых методов диагностики ОРЗ отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии, старший научный сотрудник ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, г. Москва. E-mail: [svetlana.yatsyshina@pcr.ms](mailto:svetlana.yatsyshina@pcr.ms)

Аденовирусы человека (HAdV) – это содержащие двуцепочечную ДНК, не имеющие оболочки вирусы, относящиеся к роду *Mastadenovirus* семейства *Adenoviridae* и вызывающие различные клинические проявления инфекции. Выделяют более 60 типов и 7 видов (A–G) HAdV [1]. С поражением эпителия респираторного тракта ассоциированы виды В, С, Е, конъюнктивы – виды D, В и С, желудка и кишечника – F, G, урогенитального тракта – В, D [2, 3]. HAdV-инфекция в структуре спорадической заболеваемости острыми респираторными заболеваниями составляет от 2,9 до 6% [4, 5], острыми кишечными инфекциями – от 1,8 до 5,3% [6], конъюнктивитами – 20% [7]. HAdV нередко являются причиной вспышек респираторной инфекции в изолированных коллективах (домах ребёнка и др.) и среди военнослужащих срочной службы [8, 9]. Особую опасность HAdV-инфекция представляет для иммунокомпрометированных пациентов, у которых она протекает в тяжёлых формах, включая генерализованную [10]. Более того, наблюдаются случаи тяжёлой HAdV-инфекции у иммунокомпетентных пациентов, когда главным образом идентифицируют HAdV В7 [11, 12], реже обнаруживают типы В3, В11, В21, В55 и С5 [12–14].

Возможными причинами тяжёлого течения и неблагоприятного исхода инфекций, вызванных некоторыми типами HAdV, могут служить особенности этих аденовирусов, обуславливающие их более высокую вирулентность по сравнению с другими типами, а также отсутствие у больного анamnестических антител к ним вследствие низкой распространённости этих типов HAdV в популяции.

**Цель** данного обзора – осветить факторы, лежащие в основе патогенеза влияющие на тяжесть течения HAdV-инфекции, а также установить возможные причины ассоциации тяжёлых случаев с определёнными типами аденовируса.

### Факторы патогенности аденовирусов

#### 1. Тканевой тропизм и рецепторная специфичность

Первым этапом инфицирования является проникновение вирусных частиц в клетку посредством связи со специфическими рецепторами, что обуславливает тропность вирусов к различным тканям и объясняет разнообразие клинических проявлений HAdV-инфекции. Даже внутри одной системы органов HAdV разных типов проявляют различную тканевую тропность, что само по себе может влиять на тяжесть заболевания. Так, HAdV видов С и Е, как правило, поражают верхние дыхательные пути, тогда как вирусы вида В (прежде всего типы 7 и 3) чаще поражают нижние дыхательные пути, вызывая более тяжёлое заболевание [15].

Итак, первая причина, по которой HAdV проявляют тропизм к разным тканям в зависимости от вида и типа, – это использование различных путей проникновения в клетку.

В экспериментах *in vitro* на клетках яичника китайского хомяка продемонстрирована способность всех видов

HAdV (кроме В) связываться с клеточным рецептором CAR [16], который экспрессируется во многих органах, преимущественно в эпителиальных и эндотелиальных клетках.

Для всех HAdV вида В (кроме типов В3 и В7) в экспериментах *in vitro* на культурах клеток яичника китайского хомяка и клеток карциномы лёгкого человека A549 установлено, что функциональным, хотя и не всегда единственным, рецептором является мембранный белок CD46. Блокирование этого рецептора антителами приводило к полной потере инфекционной активности HAdV В16, В21, В50 (подвид В1), В34, В35 (подвид В2) и к частичной потере HAdV В11 и В14 (подвид В2) [17]. CD46 экспрессируется во всех тканях организма, однако представлен на поверхности клеток разных тканей неоднородно: высокий уровень экспрессии, в частности, характерен для респираторного эпителия носоглотки, железистых клеток желчного пузыря, желудка и кишечника, а также переходного эпителия мочевого пузыря. Это может объяснять, почему большую часть геморрагических циститов аденовирусной этиологии вызывают типы В11, В34 и В35 [3]. В лёгких и бронхах отмечают средний уровень экспрессии CD46 [18], вероятно, поэтому эти типы HAdV редко обнаруживаются при внебольничных пневмониях [5].

Однако CAR и CD46 – единственные компоненты клетки, посредством которых HAdV проникают в клетку. Так, показано, что белок основания пентона (III) HAdV С5 и В11 посредством RGD-мотива взаимодействует с интегринными  $\alpha\beta3$  и  $\alpha\beta5$ , а посредством LDV-мотива – с интегринными  $\alpha4\beta1$ . Связывание и проникновение HAdV С5 в клетку также опосредуют расположенные в её мембране белки МНС I  $\alpha2$  и VCAM-1 и гепарансульфат [19].

Ассоциированные с конъюнктивитами и кератоконъюнктивитами HAdV D8, D19, D37 и HAdV G52, кроме CAR, используют в качестве рецепторов сиаловые кислоты [19, 20], которые широко распространены на поверхности клеток разных тканей организма и нередко используются для проникновения в клетку другими вирусами, например вирусами гриппа [21].

Не связывающиеся ни с CAR, ни с CD46 ассоциированные с инфекциями нижних дыхательных путей HAdV В3 и В7 имеют уникальную особенность фибриллы: в положениях 240 и 296 аминокислотной последовательности её белка находятся гидрофобные остатки. Известно, что эти 2 положения значимы для связывания вируса с рецепторами: 240 соответствует участку связывания с CAR HAdV А12, а 296 – участку связывания с сиаловыми кислотами HAdV D37 [17].

В экспериментах *in vitro* на клетках HeLa установлено, что рецептором для HAdV В3, В7, а также для В11 и В14 является десмоглеин 2 [22]. Этот белок является компонентом десмосом и обнаруживается в мембране клеток, на дистальных концах межклеточных соединений. HAdV В3, В7, В11, В14, В14а эффективно инфицируют эпителиальные клетки, индуцируя при этом процесс, в ходе которого они теряют межклеточные контакты и меняют эпителиальный фенотип на мезенхимальный. Такое нарушение целостности эпителиального слоя может способство-

вать большому повреждению глубоких тканей и капилляров. Высокий уровень экспрессии десмоглеина показан в клетках эпителия бронхов, железистых клеток желудка и кишечника, переходного эпителия мочевого пузыря. Тропизм HAdV B3 и B7 к нижним дыхательным путям можно объяснить широкой представленностью десмоглеина на поверхности эпителиоцитов бронхов.

Важно отметить ещё одну особенность проявляющих более высокую патогенность HAdV B7, B3, B11, B14, B14a, а также E4, D9, D15 – их способность формировать во время репликации субвирусные додекаэдрические частицы, состоящие из фибриллы и основания пентона. Менее агрессивные HAdV C1, C2, C6, A12, B16 и HAdV C5 таких частиц не образуют. Сборка субвирусных частиц возможна только из усечённого по N-концу белка основания пентона, образующегося за счёт спонтанного протеолиза между аминокислотными остатками 37 и 38. Этот сайт консервативен у HAdV B3, B7, B11 и B14 и отсутствует у HAdV C2 и C5 [22, 23]. Субвирусные частицы, как и полноценные вирусы, связываются с десмоглеином 2, нарушая связь между клетками, что может приводить к обширному повреждению тканей и более быстрому распространению вновь образованных вирусных частиц в организме хозяина.

## II. Проникновение аденовирусов в клетку в составе комплексов с белками хозяина

Рецепторная специфичность разных HAdV объясняет до определённой степени их тропизм к различным органам и тканям. Однако в экспериментах *in vivo*, было показано, что связывание аденовируса с клеточным рецептором не является строго необходимым для его проникновения в клетку. Так, мутантные векторы на основе HAdV C5, лишённые способности связываться с CAR, успешно трансдуцировали гепатоциты мышей *in vivo*. По-видимому, это происходило за счёт связывания с белками крови: фактором свёртывания IX и фактором комплемента C4BP и «переключения» этих комплексов на гепатоцеллюлярные рецепторы, такие как HSPG и LPR [24]. Также для HAdV C5 продемонстрирована способность факторов свёртывания IX, X, VII и белка C (PC) усиливать трансдукцию клеток гепатомы HepG2 *in vitro*.

Из перечисленных белков наибольшее влияние на трансдукцию оказывает фактор X, что было экспериментально показано при введении мышам антикоагулянта – варфарина. У HAdV C5 установлено высокоаффинное взаимодействие гипервариабельных районов (HVR) 5 и 7 капсидного белка II (белок гексона) HAdV с Gla-доменом фактора X. Оказалось, что связывать фактор X способны только HAdV, имеющие в положении 451 гексона (HVR7) аминокислотный остаток E451, в отличие от вирусов, содержащих Q451 [25].

По силе связи с фактором X выделяют 3 фенотипа HAdV. Так, некоторые типы образуют сильную связь (B50, B16, C2, C5, C6, D49), другие – слабую (B3, B7, B11, D13, A18, B35, D37, D46), а третьи (D17, D20, D25, D26, D28, D29, D44, D48) не связывают этот фактор [26]. Таким образом, HAdV, ассоциированные

с более тяжёлым течением инфекции, обладают выраженным в той или иной степени свойством связывать фактор X.

Способность HAdV связываться с белками крови и проникать в клетку в виде комплексов с ними может существенно расширять возможности вируса по распространению в разные ткани и органы, в том числе удаленные от места первичной инфекции. Взаимодействие с белками крови может играть значимую роль в развитии диссеминированной HAdV-инфекции.

Тем не менее клиническая картина заболевания зависит не только от входных ворот инфекции и путей её дальнейшего распространения, патогенез инфекции во многом определяет и взаимодействие патогенного микроорганизма с иммунной системой хозяина.

## Иммунный ответ на аденовирусную инфекцию

Установлены различия профиля цитокинов в крови пациентов при HAdV-инфекции различной тяжести. Так, уровни фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), а также интерлейкинов (ИЛ) 6 и 8 в сыворотках крови у детей были выше в тяжёлых и летальных случаях по сравнению с умеренным течением HAdV-инфекции [27]. При тяжёлой респираторной инфекции, вызванной HAdV B55, у взрослых пациентов в крови уровни ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17, CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, интерферонов (ИФН)  $\gamma$  и  $\alpha 2$  были существенно выше, чем при субклинической форме [28].

Описан летальный случай системного воспалительного ответа и развития в его следствие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у пациента, получившего терапию на основе HAdV-вектора [29]. По-видимому, в данном случае происходил избыточный иммунный ответ на HAdV-вектор, характеризующийся активацией системы комплемента, и продукцией провоспалительных цитокинов/хемокинов (ФНО $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН- $\gamma$ ) и макрофагальных белков воспаления 1 и 2, который привёл к массивному повреждению тканей и смерти, как это наблюдалось у экспериментальных животных [24].

Таким образом, тяжесть течения и неблагоприятный исход HAdV-инфекции могут быть связаны не только с повреждениями клеток, вызванными непосредственно вирусами, но и с избыточным воспалительным ответом организма.

## I. Отличия иммунного ответа на аденовирусы разных типов

Имеются свидетельства того, что воспалительный ответ организма различается в зависимости от типа инфицирующего HAdV. Так, в экспериментах на культурах клеток эмбриональных фибробластов лёгких и эпителия лёгких A549 были выявлены типоспецифические отличия в иммунном ответе, а также различная скорость распространения инфекции в зависимости от типа аденовируса. HAdV B7, в отличие от HAdV C5, стимулировал продукцию ИЛ-8 в клетках и демонстрировал более высокую скорость репликации.

Установлено, что синтез ИЛ-8 активизируется в случае экспрессии вирусных генов при участии каскада митоген-активируемых протеинкиназ Ras/Raf/MEK/Erk. Киназа (Erk)1/2 перемещается в ядро, где активирует факторы транскрипции, в частности

NF-κB и AP-1, значимые для индукции транскрипции ИЛ-8 [30]. В свою очередь ИЛ-8 является важным медиатором воспаления, главным хемоаттрактантом и активатором нейтрофилов, стимулирующим провоспалительное действие, включая образование 5-гидроксиизокотетраеновой кислоты и фактора активации тромбоцитов [31]. Повышенный уровень ИЛ-8 в бронхоальвеолярной лаважной жидкости больных положительно коррелирует с тяжестью заболевания, развитием инфекционно-токсического шока и последующим летальным исходом [32].

С другой стороны, HAdV синтезируют множество продуктов, снижающих воспаление и препятствующих уходу клетки в апоптоз, что защищает заражённую клетку и позволяет HAdV ускользнуть от иммунного ответа хозяина. Это продукты ранних генов вируса: *E1A*, *E1B*, *E3*, *E4* (см. рисунок) [33]. Особенности данных генов и их экспрессии, вероятно, играют ключевые роли в воздействии на иммунный ответ хозяина.

### II. Роль области *E1A*. Индукция апоптоза

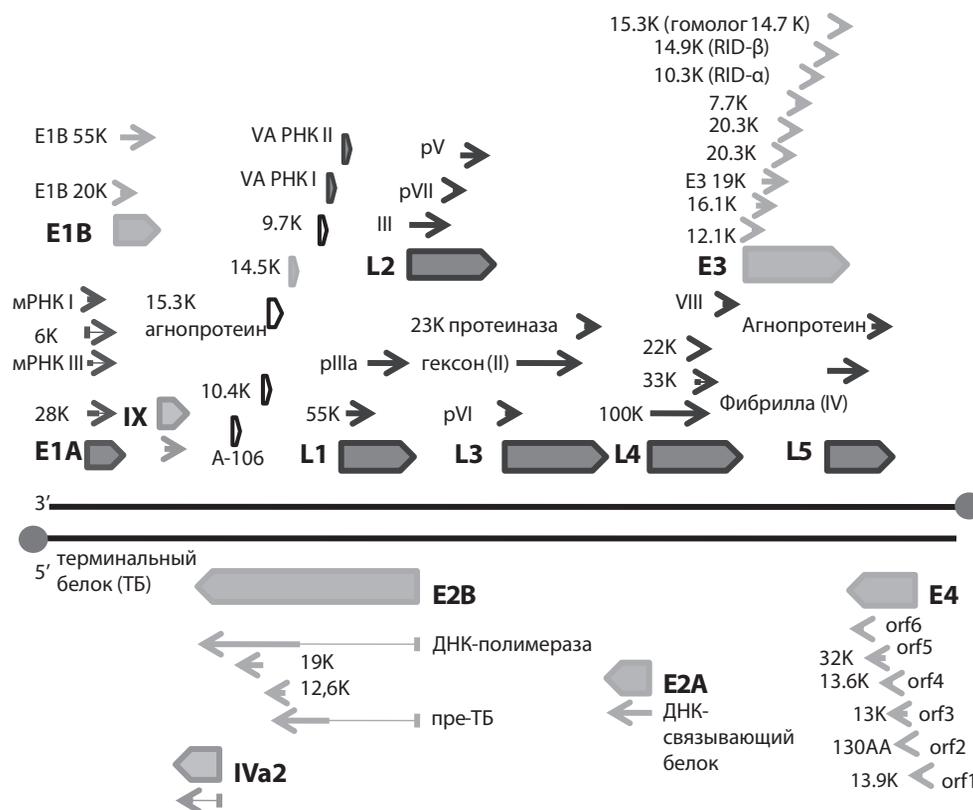
Продукты гена *E1A* способствуют переходу клетки в S-фазу, а также блокируют Jak-STAT-сигнальный путь, запускающийся в ответ на связывание с рецепторами ИЛ и ИФН, ухудшают ИФН-зависимую передачу сигнала через трансактиватор IRF-3 и подавляют транскрипцию генов хозяина, опосредованную главным медиатором экспрессии NF-κB.

Известно, что область *E1A* играет определённую роль в индуцировании продукции ИЛ-8. Однако эта роль двойственна: экспрессия отдельно клонированной в вектор области *E1A* HAdV C5, так же, как и области *E1B*, может как повышать, так и понижать продукцию ИЛ-8 в культуре клеток человека NCI-H292, подобной эпителию лёгких. Показано, что экспрессия *E1A* подавляет в этой культуре продукцию ИЛ-6 [34]. По-видимому, повышенная продукция ИЛ-8 при инфекции HAdV B7 связана именно с особенностями этого гена.

Установлено, что среди всех продуктов гена *E1A* у HAdV C5 самую важную роль в подавлении воспалительного ответа хозяина играет белок E1A 243R [35]. E1A 243R взаимодействует с белком Rb и родственными белками p107 и p130, освобождая тем самым регуляторы транскрипции семейства E2F, которые требуются для эффективной транскрипции раннего промотора E2 [36]. Однако избыточная экспрессия E2F ведёт к индукции не только S-фазы, но и апоптоза, поэтому наряду с защитой клетки от иммунного ответа E1A индуцирует апоптоз [37].

### III. Роль области *E1B*. Блокировка апоптоза

Продукты гена *E1B* 19K и 55K блокируют E1A-индуцированный апоптоз. *E1B* 55K препятствует запуску апоптоза сигналами, возникающими внутри клетки из-за накопления и активации клеточного супрессора опухолей p53. Так, он вместе с белком



Геном HAdV B7 штамма 19BOVLB/Volgograd/Rus/2014 (GenBank: KU361344.1). Толстыми стрелками обозначены транскрипционные единицы, тонкими – отдельные продукты экспрессии.

E4 Orf6 формируют вирус-специфическую убиквитин-лигазу, субстратом которой, согласно экспериментам *in vitro* на клетках HeLa, является p53 [38]. Кроме того, E1B 55K связывает p53 и изолирует его в перинуклеарных цитоплазматических структурах и, связываясь с N-концевым активационным доменом p53, ингибирует p53-зависимую транскрипцию (*in vitro* на клетках CV-1, NIH-3T3 и COS). Видимо, ингибирование происходит за счёт репрессирующего домена E1B 55K. При этом известны положения (C-концевые сайты фосфорилирования (Ser490, Ser491, Thr495) и Lys104), замены аминокислот в которых уменьшают репрессирующее воздействие белка E1B 55K на транскрипцию и трансформацию и предотвращают ингибирование p53-зависимого апоптоза. Нормальный белок E1B 55K подавляет более 30 генов иммунного и противовирусного ответа, причём он воздействует не только на p53-зависимую транскрипцию [36]. Белок E1B 55K, а также VA РНК и белок E4 orf3 защищают репликацию HAdV C5 от ИФН-индуцированного ингибирования [39]. Мутанты HAdV C5 с делетированной кодирующей последовательностью белка E1B 55K вызывают усиленную выработку провоспалительных цитокинов и более выраженное воспаление лёгких по сравнению с немутантными штаммами [40].

Другой белок E1B 19K может предотвращать апоптоз, так как является гомологом клеточного антиапоптотического белка Bcl-2, связывает и ингибирует проапоптотические белки Bak и Bad [36].

Роль белка E1B 19K в развитии воспаления не до конца ясна. Так, у мышей он уменьшал отёк в месте инокуляции суспензии вирусов (путём инъекции в ухо) при экспрессии обоих белков E1A 243R и E1B 55K, но индуцировал отёк в случае экспрессии только одного из них [35].

E1B 19K у HAdV C2 и C5 подавляет воспалительные ответы, опосредованные макрофагами [41]. В свою очередь альвеолярные макрофаги, модулируя экспрессию ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО $\alpha$  и других провоспалительных цитокинов, играют ключевую роль в инициации воспалительного ответа, ассоциированного с ОРДС. В то же время штамм HAdV с делетированной последовательностью E1B 19K, снижал продукцию ИЛ-8 и CCL2 (фактор хемотаксиса моноцитов) в клетках анапластической тиреоидной карциномы человека как на уровне мРНК, так и на уровне белка [42].

Примечательно, что не только делеция кодирующей последовательности или значимое изменение последовательности белка могут усиливать патогенные свойства вируса, но и снижение уровня экспрессии белка при полном сохранении его функциональности. Так, при сравнении действия 2 штаммов HAdV B14 (прототипного штамма HAdV B14 deWit и мутантного HAdV B14p1) на культуру клеток A549 было установлено, что мутантный HAdV B14p1 более агрессивный, т.е. он формировал бляшки большего размера и вызывал более выраженное цитопатическое действие по сравнению с прототипным штаммом HAdV-B14 deWit. При этом у HAdV B14p1 был значительно снижен синтез белка 20K E1B

(гомолог 19K E1B) на уровне транскрипции, однако последовательности генов 20K E1B у HAdV B14 deWit и HAdV B14p1 отличались лишь на одну точечную «молчащую» мутацию [41]. Повышенный воспалительный ответ на B14p1 наблюдался и в эксперименте *in vivo* на сирийских хомяках [41]. Инфицированные HAdV B14p1 клетки человека при инокуляции животным индуцировали повышенную экспрессию провоспалительных цитокинов альвеолярными макрофагами, тогда как клетки, погибающие от инфекции HAdV B14 deWit, подавляли продукцию этих цитокинов макрофагами.

#### **IV. Роль области E3. Блокировка апоптоза. Ускорение лизиса клеток. Модуляция иммунного ответа**

В то время как регионы E1A и E1B консервативны у разных видов HAdV, регионы E3 значительно различаются. Некоторые гены региона E3 присутствуют у всех видов аденовируса: 10.4K (RID- $\alpha$ ), 14.4K (RID- $\beta$ ) и 14.7K; другие имеются у большинства (виды В, С, D, E): 12.5K, 19K, третьи видоспецифичны. Так, гены 20.1K, 20.5K специфичны для вида В (20.5 K экспрессируется в виде 2 гликозилированных форм 22K и 36K), а 6.7K – для вида С. Продукты области E3 не являются необходимыми для репликации вируса, их функция, как нам представляется, сводится к защите инфицированной клетки от иммунного ответа хозяина. Так, E3 14.7K ингибирует апоптоз, опосредованный ФНО $\alpha$  и блокирует апоптоз, индуцированный цитокином TRAIL. Образованный белками E3 10.4K и E3 14.5K (14.4K) комплекс интернализации и деградации рецепторов RID индуцирует удаление с поверхности клетки и последующее разрушение рецепторов Fas, TRAIL-R1 и R2, предотвращая лиганд-индуцируемый апоптоз [43]. Этот комплекс также уменьшает количество рецепторов эпидермального фактора роста и противодействует апоптозу и воспалению, за счёт ингибирования индуцированной ФНО $\alpha$  секреции арахидоновой кислоты [44]. Специфический для вида С белок E3 6.7K формирует комплекс вместе с RID [43]. Виды В, D, E аденовирусов имеют родственные белки: E3 16K, 22K, 23K соответственно.

Мембранный интегральный гликопротеин E3 19K HAdV вида С связывается с антигенами главного комплекса гистосовместимости (МНС) I в цитоплазматическом ретикулуме, ингибирует их гликозилирование и препятствует их переносу на поверхность клетки и, как следствие, узнаванию цитотоксическими лимфоцитами [43]. Также он обеспечивает защиту от NK-киллеров, так как уменьшает транспортирование на поверхность клетки лигандов рецептора NK-киллеров NKG2D [45]. Белки, подобные E3 19K, экспрессируются всеми видами HAdV, кроме А и F. Установлено, что HAdV A12 препятствует экспрессии МНС I путём репрессии транскрипции промотора тяжёлой цепи МНС I и промотора, регулирующего экспрессию двух значимых для презентирования антигена белков: TAP1 и LMP2 [46].

Наличие таких механизмов у большинства видов HAdV, указывает на высокое значение удаления с поверхности клетки антигенов МНС I для адаптации аденовируса к хозяину.

По-видимому, именно область *E3 19K* наиболее важна для проявления патогенности вирусов вида *C*. Показано, что *HAAdv C* с делетированным *E3 19K* проявляли повышенную патогенностью по сравнению с диким типом, тогда как мутанты с делетированными *E3 6.7K*, *11.6K* и *12.5K* вызывали одинаковое с диким типом поражение лёгких у экспериментальных животных [47].

С помощью кристаллографических исследований изучены механизмы взаимодействия *E3 19K* с антигенами МНС I. Показано, что *E3 19K* связывает антигены МНС I с разной силой: связь сильнее с HLA-A, чем с HLA-B, в то время как с HLA-C практически не связывается [48]. Исследована кристаллическая структура связи между *E3 19K* и HLA-A2 МНС I и определены значимые для формирования этой связи аминокислотные остатки. Установлено, что белок *E3 19K HAAdv* вида D (*D37*) формирует более слабую связь и отличается от белков *E3 19K* видов B, C, E сайтами связывания с МНС I [49]. Мы предполагаем, что наличие аминокислотных замен в сайтах связывания *E3 19K* с МНС I у видов B, C и E также может приводить к увеличению патогенности данных видов *HAAdv*.

В экспериментах на хлопковых хомяках было показано, что делеция в *E3* на 3'-конце (в области *E3B*) не приводила к значительному увеличению воспалительной инфильтрации, но повышала количество сегментоядерных лейкоцитов в лёгких. Таким образом, в этот процесс могут быть вовлечены один или несколько генов области *E3* (*7.5K*, *14.5K* и *10.4K*) [33].

Кроме того, для *HAAdv* вида *C* был обнаружен и изучен дополнительный фактор патогенности – *E3 11.6K*, или белок смерти (adenovirus death protein, ADP), который несмотря на расположение кодирующего его гена в ранней области, синтезируется на очень поздних стадиях инфекции и опосредует лизис клетки. Делеция кодирующей последовательности этого белка приводила к формированию бляшек меньшего размера при инфицировании вирусом культуры клеток. ADP – это интегральный N-, O-, пальмитоилированный гликопротеин, локализующийся в ядерной мембране, эндоплазматическом ретикулуме и аппарате Гольджи. ADP прочно связывается с клеточным белком человека MAD2B (MAD2L2, REV7), который замедляет лизис инфицированных аденовирусом клеток [50]. Аналоги белка смерти (*9K* и *7.7K*) обнаружены у наиболее патогенных *HAAdv B3* и *B7* (подвид *B1*), но отсутствуют у тропных к переходному эпителию *HAAdv B11*, *B35* (подвид *B2*).

У *HAAdv* вида D также выявлен фактор патогенности, не имеющий аналогов у других видов, – иммуномодулирующий белок *E3 49K* (*CR1β*), особенностью которого является воздействие на неинфицированные клетки. Первоначально синтезируемый как трансмембранный белок, *E3 49K* последовательно расщепляется с образованием секретуемого эктодомена *sec49K*. Установлено, что *sec49K* специфически связывается с линиями лимфоидных клеток и всеми первичными лейкоцитами, но не связывается с фибробластами и эпителиальными клетками. Ре-

цептором *sec49K* является локализованная на поверхности клетки тирозинфосфатаза CD45 из семейства белков RPTP, регулирующих проведение сигнала, активность и дифференцирование лимфоцитов. *Sec49K* нарушает функцию NK-клеток: например, в экспериментах он ингибировал обусловленный ими лизис клеток линии лейкемических лимфобластов человека K562, не несущих на своей поверхности белки МНС I. Также *sec49K* препятствует активации лимфоцитов – в его присутствии в NK- и T-клетках снижается экспрессия маркеров активации CD25 и CD69. Кроме того, *sec49K* предотвращает или уменьшает фосфорилирование белка Zap-70, взаимодействующего с T-клеточным рецептором и являющегося одним из ключевых сигнальных белков, вовлечённых в активацию T-клеток. *Sec49K* ингибирует продукцию цитокинов лейкоцитами. Показано, что преинкубация с мононуклеарами периферической крови, серопозитивных к цитомегаловирусу (CMV) лиц, приводила к значительному снижению ИФН-γ и ФНОα в ответ на стимуляцию антигенами CMV [51].

Установлено, что белки *E3 49K* некоторых *HAAdv* вида D модулируют адгезию клеток к внеклеточному матриксу и эндотелию. *E3 49K HAAdv D30* взаимодействует с содержащим тирозиновые ингибиторные мотивы рецептором MPLZ1, участвующим в фибронектин-зависимой миграции клеток и метастазирование опухолей. Так, активация этим белком рецептора MPLZ1 в клетках HeLa сопровождалась значительным ингибированием адгезии клеток к внеклеточным матричным белкам: фибронектину и коллагену. Кроме того, *E3 49K HAAdv D30* препятствовал адгезии T-клеток к эндотелиальным клеткам. А также в эксперименте на клетках эмбриональной почки человека (HEK293T) *E3 49K HAAdv D43* препятствовал проявлению эффектов взаимодействия рецептора ERNA3 с эфрином-A5 и снижению адгезии клеток к фибронектину [52].

Роль белков *E3* в инфекционном цикле *HAAdv* остается не полностью изученной. Так, при аннотации генома *HAAdv D37* выявлена открытая рамка считывания *CR1-γ*, с особенностями которой связана способность *HAAdv* вызывать эпидемический кератоконъюнктивит. Предсказано, что *CR1-γ* кодирует интегральный мембранный белок 31,6 кДа, цитоплазматический домен которого содержит предполагаемый сайт фосфорилирования протеинкиназой C, а также мотивы YXXφ и LL, что указывает на его потенциальную возможность модифицировать белки хозяина [53].

Имеются свидетельства наличия у белков *E3* и других иммуномодулирующих функций. Например, установлено, что большинство видов *HAAdv* кодируют по меньшей мере один белок *E3*, взаимодействующий с широко представленными на поверхности иммунных клеток рецепторами семейства SLAM. В экспериментах на T-клетках человека Jurkat показано уменьшение активации ERK1/2 после преинкубации с белками *CR1α HAAdv A* или *CR1β HAAdv B*. Таким образом, сверхактивация рецепторов SLAM белками *E3 HAAdv* может модулировать проведение сигнала от T-клеточных рецепторов.

Также обнаружено, что белки *E3* связываются с ин-

гибирующими лейкоциты рецепторами из семейства LILR. Белки CR1 $\beta$  HAdv видов D, E и CR1 $\alpha$  HAdv вида A связывались с LILRB1, тогда как CR1 $\beta$  HAdv вида F и CR1 $\alpha$  HAdv вида D – с LILRB2.

Рецептор LILRB1 оказывает ингибирующий эффект после взаимодействия с молекулами МНС I и фосфорилирования тирозинового ингибиторного мотива. Показано, что белок CR1 $\beta$  HAdv E существенно повышал уровень фосфорилирования остатков тирозина в LILRB1 лейкоцитов периферической крови. Кроме того, он снижал скорость уничтожения клеток K562 NK-киллерами, вероятно, за счёт активации LILRB1 на их поверхности [52].

Таким образом, можно сделать вывод, что патогенность HAdv может повышаться за счёт особенностей или мутаций в генах регионов *E1A*, *E1B* и *E3*, а также изменения уровня экспрессии их белков.

#### Анамнестический иммунитет к разным типам аденовируса

HAdv-инфекция часто регистрируется локально в виде вспышек, не приобретая характера эпидемии, во-первых, благодаря тому, что доза HAdv, необходимая для развития заболевания, достаточно высока. Действительно, для HAdv инфицирующая доза составляет около 150 бляшкообразующих единиц (БОЕ) при интраназальном введении [54], тогда как, например, для вызывающего эпидемии вируса гриппа А минимальная инфицирующая доза (ИД<sub>50</sub>) составляет 3 БОЕ [55]. В этой связи для передачи HAdv-инфекции от человека к человеку необходим тесный продолжительный контакт.

Тем не менее вспышки у военнослужащих вызывают только определённые типы HAdv: чаще – В7 [5, 8], Е4 [5, 8], В14 [56], В21 [57], реже – В55 [9], В3 [8]. По-видимому, причина в низкой распространённости защитных антител против этих типов HAdv в популяции.

В структуре спорадической аденовирусной респираторной инфекции большинство случаев вызваны типами В3 и С2 [5]. Это подтверждается также сероэпидемиологическими исследованиями, демонстрирующими наличие специфических антител к HAdv С2 и HAdv В3 более, чем у 50% людей [58, 59]. Однако анамнестические антитела к этим типам не обеспечивают иммунной защиты от многих HAdv других типов. Так, в экспериментах по перекрёстной нейтрализации HAdv кроличьими антисыворотками между некоторыми типами (Е4 и В16; D15 и D25; С1, С2, С5, С6 и А12) наблюдались реципрокные кросс-реакции, но для большинства типов был установлен высокий уровень специфичности. В другом исследовании была установлена типоспецифичная нейтрализация HAdv В7, В14, В16 и В21, тогда как тип В3 нейтрализовался также антисывороткой к типу В7, а тип В11 – антисыворотками к типам В3, В7, В14 [60].

Таким образом, для инактивации наиболее патогенного HAdv В7 требуются типоспецифические антитела. Это может объяснить случаи тяжёлых инфекций у иммунокомпетентных взрослых, которые могут быть свя-

заны с отсутствием у них анамнестических антител к агрессивному, но сравнительно редко встречающемуся типу HAdv.

Низкая распространённость антител к некоторым типам HAdv, по-видимому, является одной из причин всплеск острых респираторных заболеваний среди призывников срочной военной службы. Нейтрализующие антитела к типу В7 встречаются не более чем у 1/4 призывников до 20 лет, к типу Е4 – менее чем у 30% [61]. А антитела к типам В14 и В55 обнаруживаются менее чем у 20% людей в возрасте 18–20 лет [59, 62]. В то же время нейтрализующие антитела к типам HAdv, редко вызывающим вспышки, обнаруживаются существенно чаще: к типу В3 – более чем у 80% людей в возрасте 20–29 лет [59], а к типам С2 и С5 – уже у 59,6% взрослых и 43,3% детей [58]. На значимую роль типоспецифического иммунитета в возникновении вспышек также указывают успехи применения вакцины против HAdv Е4, В7 в армии США до 1996 г., а также подъём заболеваемости HAdv-инфекцией в годы после прекращения вакцинации [61].

#### Заключение

Подводя итоги, можно констатировать, что HAdv обладают множеством факторов патогенности, среди которых: разнообразие путей внедрения инфекционного агента в восприимчивый организм посредством различных типоспецифичных рецепторов, возможность модулирования иммунного ответа организма хозяина и ускользания от защитных факторов, а также способность к генерализации инфекции при взаимодействии с белками крови.

Среди возможных причин тяжёлого течения аденовирусной респираторной инфекции следует выделить следующие свойства HAdv, обуславливающие более высокую патогенность некоторых его типов:

- 1) способность связываться с рецепторами, расположенными в нижних дыхательных путях, а также связывание с десмоглеином 2, широко представленным в бронхиальном эпителии, посредством которого HAdv может проникать в лёгкие;
- 2) образование додекаэдрических субвирусных частиц, способствующих обширному повреждению тканей и дальнейшему распространению инфекции;
- 3) способность связываться с белками крови, в частности с фактором свёртывания X, и тем самым вызывать системную инфекцию;
- 4) особенности генов *E1A*, *E1B*, *E3*, *E4* или изменения уровня их экспрессии, усиливающие воспалительный ответ организма в ответ на инфекцию.

HAdv В7, вызывающий тяжёлые респираторные инфекции с летальным исходом, обладает всеми четырьмя перечисленными свойствами. Рецептором HAdv В7 является десмоглеин 2. Такой рецептор используют ещё 3 HAdv вида В (В3, В11, В14), также ассоциированные с тяжёлыми инфекциями нижних дыхательных путей. Для остальных HAdv вида В рецептором является CD46, а для HAdv других видов – CAR.

HAdv В7 образует додекаэдрические субвирусные частицы. Однако такие частицы образуют и другие

ассоциированные с пневмониями HAdV вида В (В3, В11, В14, В14а), а также некоторые менее патогенные HAdV: D9, D15 и E4. Это свидетельствует о том, что одной способности вируса образовывать такие частицы недостаточно для проявления повышенной патогенности.

HAdV В7 обладает слабой способностью связываться с фактором Х, такой же, как у других возбудителей пневмонии HAdV вида В (В3, В11) и некоторых типов видов А (А18) и D (D37, D46), тогда как у многих HAdV вида D эта способность полностью отсутствует. В то же время существуют HAdV видов С (С2, С5, С6), В (В50, В16) и D (D49), образующие сильную связь с этим фактором. При этом данные типы вида В, как и виды С и D, редко вызывают тяжёлые инфекции, поэтому свойство связываться фактор Х также не является единственным и достаточным условием высокой патогенности.

Тем не менее сочетание этих трёх особенностей встречается только у 4 типов HAdV: В3, В7, В11, В14. Описаны случаи летальных инфекций, вызванных каждым из названных типов, но В11 и В14 редко встречаются в популяции [5], поэтому вызванные ими тяжёлые инфекции наблюдаются гораздо реже.

HAdV В7 вызывает усиленную продукцию ИЛ-8, по-видимому, за счёт особенностей Е1А или других ранних генов. Вероятно, эти особенности обуславливают повышенную патогенность HAdV 7(В) относительно HAdV В3.

Наряду с этим в развитии инфекции очень большое значение имеет анамнестический типоспецифичный иммунитет: низкая распространённость вируса в популяции, и, как следствие, отсутствие анамнестических антител, может приводить к групповым заболеваниям и более тяжёлому осложнённому течению. Поскольку типоспецифические иммуноглобулины к HAdV типа 7 имеются не более чем у 1/4 людей, достигших возраста 20 лет, это создаёт предпосылки для развития вспышек.

Также согласно ряду исследований, к факторам риска развития тяжёлой HAdV-инфекции относятся возраст младше 7 лет, наличие хронических сопутствующих заболеваний (неврологических, хронических заболеваний дыхательных путей, сердечно-сосудистой системы, почек и метаболических нарушений) и иммуносупрессия (например, вследствие недавно перенесённой трансплантации органов и тканей) [10, 63].

Таким образом, можно сделать вывод, что HAdV типа 7 – наиболее патогенный среди других типов HAdV, и инфекция, вызванная им, требует разработки этиотропной и патогенетической терапии, поскольку в сочетании с факторами предрасположенности может привести к неблагоприятному исходу.

В этой связи также требуются разработка вакцин против HAdV типа 7 и иммунизация пациентов групп риска тяжёлого течения и в изолированных коллективах.

Приведенные в данном обзоре факторы, лежащие в основе патогенеза, могут способствовать поиску новых подходов для разработки препаратов этиотропной и патогенетической терапии HAdV-инфекции и в первую очередь инфекции, вызванной HAdV В7.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1-4, 6, 7, 9, 10, 12-63 см. REFERENCES)

5. Яцышина С.Б., Агеева М.Р., Воробьева Н.С., Валдохина А.В., Елькина М.А., Горелов А.В. и др. Аденовирусы в этиологической структуре острых респираторных вирусных инфекций в Москве в 2004 - 2014 гг. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2015; (5): 50-7.
8. Львов Н.И., Соминина А.А., Жданов К.В., Лобзин Ю.В. Особенности клинического течения острых респираторных заболеваний, вызванных аденовирусами эпидемически значимых типов. *Журнал инфектологии*. 2014; 6(2): 5-11.
11. Яцышина С.Б., Самчук В.В., Васильев В.В., Агеева М.Р., Воробьева Н.С., Савочкина Ю.А. и др. Аденовирусная пневмония с летальным исходом у взрослых. *Терапевтический архив*. 2014; 86(11): 55-9.

#### REFERENCES

1. Ghebremedhin B. Human adenovirus: viral pathogen with increasing importance. *Eur. J. Microbiol. Immunol. (Bp)*. 2014; 4(1): 26-33. Doi: <https://doi.org/10.1556/EuJMI.4.2014.1.2>
2. Bradshaw C.S., Tabrizi S.N., Read T.R., Garland S.M., Hopkins C.A., Moss L.M., et al. Etiologies of nongonococcal urethritis: bacteria, viruses, and the association with orogenital exposure. *J. Infect. Dis*. 2006; 193(3): 336-45. Doi: <https://doi.org/10.1086/499434>
3. Ison M.G., Green M. AST Infectious Diseases Community of Practice. Adenovirus in solid organ transplant recipients. *Am. J. Transplant*. 2009; 9(Suppl. 4): S161-5. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02907.x>
4. Stralioetto S.M., Siqueira M.M., Muller R.L., Fischer G.B., Cunha M.L., Nestor S.M. Viral etiology of acute respiratory infections among children in Porto Alegre, RS, Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2002; 35(4): 283-91.
5. Yatsyshina S.B., Ageeva M.R., Vorob'eva N.S., Valdokhina A.V., El'kina M.A., Gorelov A.V., et al. Adenoviruses in the etiological structure of acute respiratory viral infection in Moscow in 2004 — 2014. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2015; (5): 50-7. (in Russian)
6. Podkolzin A.T., Fenske E.B., Abramycheva N.Yu., Shipulin G.A., Sagalova O.I., Mazepa V.N., et al. Hospital-based surveillance of rotavirus and other viral agents of diarrhea in children and adults in Russia, 2005-2007. *J. Infect. Dis*. 2009; 200(Suppl. 1): S228-33. Doi: <https://doi.org/10.1086/605054>
7. Gigliotti F., Williams W.T., Hayden F.G., Hendley J.O., Benjamin J., Dickens M., et al. Etiology of acute conjunctivitis in children. *J. Pediatr*. 1981; 98(4): 531-6.
8. L'vov N.I., Somnina A.A., Zhdanov K.V., Lobzin Yu.V. Features of a clinical course of the acute respiratory diseases caused by adenoviruses of epidemic significant serotypes. *Zhurnal infektologii*. 2014; 6(2): 5-11. (in Russian)
9. Yoo H., Gu S.H., Jung J., Song D.H., Yoon C., Hong D.J., et al. Febrile Respiratory Illness Associated with Human Adenovirus Type 55 in South Korea Military, 2014-2016. *Emerg. Infect. Dis*. 2017; 23(6): 1016-20. Doi: <https://doi.org/10.3201/eid2306.161848>
10. Lion T. Adenovirus infections in immunocompetent and immunocompromised patients. *Clin. Microbiol. Rev*. 2014; 27(3): 441-62. Doi: <https://doi.org/10.1128/CMR.00116-13>
11. Yatsyshina S.B., Samchuk V.V., Vasil'ev V.V., Ageeva M.R., Vorob'eva N.S., Savochkina Yu.A., et al. Adenovirus pneumonia with a fatal outcome in adults. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2014; 86(11): 55-9. (in Russian)
12. Scott M.K., Chommanard C., Lu X., Appelgate D., Grenz L., Schneider E., et al. Human adenovirus associated with severe respiratory infection, Oregon, USA, 2013-2014. *Emerg. Infect. Dis*.

- 2016; 22(6): 1044-51. Doi: <https://doi.org/10.3201/eid2206.151898>
13. Gu L., Liu Z., Li X., Qu J., Guan W., Liu Y., et al. Severe community-acquired pneumonia caused by adenovirus type 11 in immunocompetent adults in Beijing. *J. Clin. Virol.* 2012; 54(4): 295-301. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2012.04.018>
  14. Tan D., Zhu H., Fu Y., Tong F., Yao D., Walline J., et al. Severe community-acquired pneumonia caused by human adenovirus in immunocompetent adults: a multicenter case series. *PLoS One.* 2016; 11(3): e0151199. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151199>
  15. Alharbi S., Van Caesele P., Consunji-Araneta R., Zoubeidi T., Fanella S., Souid A.K., et al. Epidemiology of severe pediatric adenovirus lower respiratory tract infections in Manitoba, Canada, 1991-2005. *BMC Infect. Dis.* 2012; 12: 55. Doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-55>
  16. Roelvink P.W., Lizonova A., Lee J.G., Li Y., Bergelson J.M., Finberg R.W., et al. The coxsackievirusadenovirus receptor protein can function as a cellular attachment protein for adenovirus serotypes from subgroups A, C, D, E, and F. *J. Virol.* 1998; 72(10): 7909-15.
  17. Marttila M., Persson D., Gustafsson D., Liszewski M.K., Atkinson J.P., Wadell G., et al. CD46 is a cellular receptor for all species B adenoviruses except types 3 and 7. *J. Virol.* 2005; 79(22): 14429-36. Doi: <https://doi.org/10.1128/JVI.79.22.14429-14436.2005>
  18. Human protein atlas. Available at: <http://www.proteinatlas.org/ENSG00000117335-CD46/tissue>
  19. Sharma A., Li X., Bangari D.S., Mittal S.K. Adenovirus receptors and their implications in gene delivery. *Virus. Res.* 2009; 143(2): 184-94. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2009.02.010>
  20. Lenman A., Liaci A.M., Liu Y., Ardahl C., Rajan A., Nilsson E., et al. Human adenovirus 52 uses sialic acidcontaining glycoproteins and the coxsackie and adenovirus receptor for binding to target cells. *PLoS Pathog.* 2015; 11(2): e1004657. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004657>
  21. Sauer A.K., Liang C.H., Stech J., Peeters B., Quéré P., Schwegmann-Wessels C., et al. Characterization of the sialic acid binding activity of influenza A viruses using soluble variants of the H7 and H9 hemagglutinins. *PLoS One.* 2014; 9(2): e89529. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089529>
  22. Wang H., Li Z.Y., Liu Y., Persson J., Beyer I., Möller T., et al. Desmoglein 2 is a receptor for adenovirus serotypes 3, 7, 11, and 14. *Nat. Med.* 2011; 17(1): 96-104. Doi: <https://doi.org/10.1038/nm.2270>
  23. Lu Z.Z., Wang H., Zhang Y., Cao H., Li Z., Fender P., et al. Penton-dodecahedral particles trigger opening of intercellular junctions and facilitate viral spread during adenovirus serotype 3 infection of epithelial cells. *PLoS Pathog.* 2013; 9(10): e1003718. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003718>
  24. Shayakhmetov D.M., Gaggar A., Ni S., Li Z.Y., Lieber A. Adenovirus binding to blood factors results in liver cell infection and hepatotoxicity. *J. Virol.* 2005; 79(12): 7478-91. Doi: <https://doi.org/10.1128/JVI.79.12.7478-7491.2005>
  25. Alba R., Bradshaw A.C., Parker A.L., Bhella D., Waddington S.N., Nicklin S.A., et al. Identification of coagulation factor (F)X binding sites on the adenovirus serotype 5 hexon: effect of mutagenesis on FX interactions and gene transfer. *Blood.* 2009; 114(5): 965-71. Doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-208835>
  26. Waddington S.N., McVey J.H., Bhella D., Parker A.L., Barker K., Atoda H., et al. Adenovirus serotype 5 hexon mediates liver gene transfer. *Cell.* 2008; 132(3): 397-409. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.01.016>
  27. Mistchenko A.S., Diez R.A., Mariani A.L., Robaldo J., Maffey A.F., Bayley-Bustamante G., et al. Cytokines in adenoviral disease in children: association of interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor alpha levels with clinical outcome. *J. Pediatr.* 1994; 124(5 Pt. 1): 714-20.
  28. Chen W.W., Nie W.M., Xu W., Xie Y.X., Tu B., Zhao P., et al. Cross-sectional study of the relationship of peripheral blood cell profiles with severity of infection by adenovirus type 55. *BMC Infect. Dis.* 2014; 14: 147. Doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-147>
  29. Raper S.E., Chirmule N., Lee F.S., Wivel N.A., Bagg A., Gao G.P., et al. Fatal systemic inflammatory response syndrome in a ornithine-transcarbamylase deficient patient following adenoviral gene transfer. *Mol. Genet. Metab.* 2003; 80(1-2): 148-58.
  30. Alcorn M.J., Booth J.L., Coggeshall K.M., Metcalf J.P. Adenovirus type 7 induces interleukin-8 production via activation of extracellular regulated kinase 1/2. *J. Virol.* 2001; 75(14): 6450-9. Doi: <https://doi.org/10.1128/JVI.75.14.6450-6459.2001>
  31. Booth J.L., Metcalf J.P. Type-specific induction of interleukin-8 by adenovirus. *Am J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 1999; 21(4): 521-7. Doi: <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.21.4.3677>
  32. Chollet-Martin S., Montravers P., Gibert C., Elbim C., Desmots J.M., Fagon J.Y., et al. High levels of interleukin-8 in the blood and alveolar spaces of patients with pneumonia and adult respiratory distress syndrome. *Infect. Immun.* 1993; 61(11): 4553-9.
  33. Ginsberg H.S., Horswood R.L., Chanock R.M., Prince G.A. Role of early genes in pathogenesis of adenovirus pneumonia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1990; 87(16): 6191-5. Doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.87.16.6191>
  34. Van den Berg A., Snoek M., Jansen H.M., Lutter R. E1A expression dysregulates IL-8 production and suppresses IL-6 production by lung epithelial cells. *Respir. Res.* 2005; 6: 111. Doi: <https://doi.org/10.1186/1465-9921-6-111>
  35. Schaack J., Bennett M.L., Colbert J.D., Torres A.V., Clayton G.H., Ornelles D., et al. E1A and E1B proteins inhibit inflammation induced by adenovirus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004; 101(9): 3124-29. Doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0303709101>
  36. Miller D.L., Rickards B., Mashiba M., Huang W., Flint S.J. The adenoviral E1B 55-kilodalton protein controls expression of immune response genes but not p53-dependent transcription. *J. Virol.* 2009; 83(8): 3591-603. Doi: <https://doi.org/10.1128/JVI.02269-08>
  37. Ginsberg D. E2F1 pathways to apoptosis. *FEBS Lett.* 2002; 529(1): 122-5.
  38. Harada J.N., Shevchenko A., Shevchenko A., Pallas D.C., Berk A.J. Analysis of the adenovirus E1B-55K-anchored proteome reveals its link to ubiquitination machinery. *J. Virol.* 2002; 76(18): 9194-206. Doi: <https://doi.org/10.1128/jvi.76.18.9194-9206.2002>
  39. Ullman A.J., Reich N.C., Hearing P. Adenovirus E4 ORF3 protein inhibits the interferon-mediated antiviral response. *J. Virol.* 2007; 81(9): 4744-52. Doi: <https://doi.org/10.1128/JVI.02385-06>
  40. Chahal J.S., Qi J., Flint S.J. The human adenovirus type 5 E1B 55 kDa protein obstructs inhibition of viral replication by type I interferon in normal human cells. *PLoS Pathog.* 2012; 8(8): e1002853. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002853>
  41. Cook J., Radke J. Mechanisms of pathogenesis of emerging adenoviruses. *F1000Res.* 2017; 6: 90. Doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.10152.1>
  42. Passaro C., Borriello F., Vastolo V., Di Somma S., Scamardella E., Gigantino V., et al. The oncolytic virus d1922-947 reduces IL-8/CXCL8 and MCP-1/CCL2 expression and impairs angiogenesis and macrophage infiltration in anaplastic thyroid carcinoma. *Oncotarget.* 2016; 7(2): 1500-15. Doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6430>
  43. Lichtenstein D.L., Toth K., Doronin K., Tollefson A.E., Wold W.S. Functions and mechanisms of action of the adenovirus E3 proteins. *Int. Rev. Immunol.* 2004; 23(1-2): 75-111.
  44. Horwitz M.S. Function of adenovirus E3 proteins and their interactions with immunoregulatory cell proteins. *J. Gene Med.* 2004; (6 Suppl. 1): S172-83. Doi: <https://doi.org/10.1002/jgm.495>
  45. McSharry B.P., Burgert H.G., Owen D.P., Stanton R.J., Prod'homme V., Sester M., et al. Adenovirus E3/19K promotes evasion of NK cell recognition by intracellular sequestration of the NKG2D ligands major histocompatibility complex class I chain-related proteins A and B. *J. Virol.* 2008; 82(9): 4585-94. Doi: <https://doi.org/10.1128/JVI.02251-07>
  46. Georgopoulos N.T., Proffitt J.L., Blair G.E. Transcriptional regulation of the major histocompatibility complex (MHC) class I heavy chain, TAP1 and LMP2 genes by the human papillomavirus (HPV) type 6b, 16 and 18 E7 oncoproteins. *Oncogene.* 2000; 19(42): 4930-5. Doi: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1203860>
  47. Marinheiro J.C., Dos Santos T.G., Siqueira-Silva J., Lu X., Carvalho D., da Camara A.A., et al. A naturally occurring human adenovirus type 7 variant with a 1743 bp deletion in the E3 cassette. *J. Gen. Virol.* 2011; 92(Pt. 10): 2399-404. Doi: <https://doi.org/10.1099/vir.0.029181-0>
  48. Liu H., Fu J., Bouvier M. Allele- and locus-specific recognition of class II MHC molecules by the immunomodulatory E3-19K protein from adenovirus. *J. Immunol.* 2007; 178(7): 4567-75. Doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.7.4567>

49. Li L., Muzahim Y., Bouvier M. Crystal structure of adenovirus E3-19K bound to HLA-A2 reveals mechanism for immunomodulation. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2012; 19(11): 1176-81. Doi: <https://doi.org/10.1038/nsmb.2396>
50. Ying B., Wold W.S. Adenovirus ADP protein (E3-11.6K), which is required for efficient cell lysis and virus release, interacts with human MAD2B. *Virology*. 2003; 313(1): 224-34.
51. Arnberg N. Adenovirus E3 protein modulates leukocyte functions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013; 110(50): 19976-7. Doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1319937110>
52. Martinez-Martin N., Ramani S.R., Hackney J.A., Tom I., Wranik B.J., Chan M., et al. The extracellular interactome of the human adenovirus family reveals diverse strategies for immunomodulation. *Nat. Commun.* 2016; 7: 11473. Doi: <https://doi.org/10.1371/10.1038/ncomms11473>
53. Robinson C.M., Rajaiya J., Zhou X., Singh G., Dyer D.W., Chodosh J. The E3 CR1-gamma gene in human adenoviruses associated with epidemic keratoconjunctivitis. *Virus. Res.* 2011; 160(1-2): 120-7. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2011.05.022>
54. Health Canada (2002). Material data safety sheet – infectious agents. Available at: <http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgsp/msds-ftss/msds3e.html>
55. Compans W., Oldstone M.B.A., eds. Influenza pathogenesis and control. Volume 1. Cham, Switzerland: Springer; 2014. Doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-11155-1>
56. Parcell B.J., McIntyre P.G., Yirrell D.L., Fraser A., Quinn M., Templeton K., et al. Prison and community outbreak of severe respiratory infection due to adenovirus type 14p1 in Tayside, UK. *J. Public Health (Oxf)*. 2015; 37(1): 64-9. Doi: <https://doi.org/10.1093/pubmed/ftu009>
57. Kajon A.E., Hang J., Hawksworth A., Metzgar D., Hage E., Hansen C.J., et al. Molecular epidemiology of adenovirus type 21 respiratory strains isolated from US military trainees (1996–2014). *J. Infect. Dis.* 2015; 212(6): 871-80. Doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv141>
58. Yu B., Wang Z., Dong J., Wang C., Gu L., Sun C., et al. A serological survey of human adenovirus serotype 2 and 5 circulating pediatric populations in Changchun, China, 2011. *Viol. J.* 2012; 9: 287. Doi: <https://doi.org/10.1186/1743-422X-9-287>
59. Tian X., Jiang Z., Ma Q., Liu Q., Lu X., Liu W., et al. Prevalence of neutralizing antibodies to common respiratory viruses in intravenous immunoglobulin and in healthy donors in southern China. *J. Thorac. Dis.* 2016; 8(5): 803-12. Doi: <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.03.29>
60. Döring N., Nguyen C.X., Wigand R. Neutralization of adenovirus toxins: specificity and antigenic relationships. *Med. Microbiol. Immunol.* 1972; 157(4): 325-3.
61. Ludwig S.L., Brundage J.F., Kelley P.W., Nang R., Towle C., Schnurr D.P., et al. Prevalence of antibodies to adenovirus serotypes 4 and 7 among unimmunized US army trainees: results of a retrospective nationwide seroprevalence survey. *J. Infect. Dis.* 1998; 178(6): 1776-8. Doi: <https://doi.org/10.1086/314498>
62. Zheng X., Rong X., Feng Y., Sun X., Li L., Wang Q., et al. Seroprevalence of neutralizing antibodies against adenovirus type 14 and 55 in healthy adults in Southern China. *Emerg. Microbes Infect.* 2017; 6(6): e43. Doi: <https://doi.org/10.1038/emi.2017.29>
63. Cheng J.L., Peng C.C., Chiu N.C., Weng L.C., Chiu Y.Y., Chang L., et al. Risk factor analysis and molecular epidemiology of respiratory adenovirus infections among children in northern Taiwan. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2017; 50(4): 418-26. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2015.08.006>

Поступила 19.06.18

Принята в печать 31.10.18