

# ИММУНОАДЬЮВАНТНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЦИТОКИНОВ

Никитина Т. Н., Авдеева Ж. И.

Институт стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов  
им. Л. А. Тарасевича, Москва

**В статье обобщены данные исследований влияния цитокинов на развитие клеточного и гуморального иммунного ответа при сочетанном использовании их с различными вакцинами. Широкий спектр иммунобиологических эффектов цитокинов обуславливает возможность использования их в качестве иммуноадьювантов для стимуляции поствакцинального иммунитета. Приведены данные авторского опыта применения препаратов цитокинов («Беталейкин», «Ронколейкин» и др.) в качестве иммуноадьювантов при иммунизации экспериментальных животных вакциной против гепатита В.**

**Ключевые слова:** цитокины, иммуноадьюванты, вакцины, иммунный ответ, иммуногенность

Стремление к созданию эффективных вакцин на основе высокоочищенных гомогенных антигенов (АГ) привело к необходимости применения адьювантов, поскольку известно, что при высокой степени очистки АГ его иммуногенная активность снижается. Так, в использовании адьювантов нуждаются высокоочищенные вакцины из бактериальных лизатов, анатоксины, рекомбинантные и синтетические вакцины.

Адьюванты — это вещества, неспецифически усиливающие иммунный ответ на АГ [8]. Спектр соединений, используемых в качестве адьювантов в настоящее время, весьма разнообразен, также как и механизмы их действия [5, 8, 12, 35]. Различают следующие соединения, обладающие адьювантным действием, — минеральные адьюванты (минеральные коллоиды, растворимые соединения, кристаллоиды); растительные (сапонины); микробные, которые подразделяются на корпускулярные (БЦЖ и полный адьювант Фрейда, *S. Parvum*, *B. Pertussis*, *Nocardia*, *L. Monocytogenes*), субъединичные и растворимые (ЛПС, липид А, монофосфолипид А, пептидогликан, мурамилдепептид); синтетические (липопептиды, полиэлектrolиты, гликопептиды и др.); цитокины и пептиды со свойствами цитокинов (естественные цитокины, пептиды); препараты тимусного происхождения (Т-активин, тималин, тимоптин и др.); препараты костномозгового происхождения (миелопид и его пептиды); сложные искусственные адьювантные системы (липосомы, микрокапсулы и др.).

Действие большинства адьювантов основано на пролангировании действия АГ, что обеспечивается созданием «депо» АГ, замедлением его всасывания. Вследствие

сорбции АГ на определенных носителях происходит его удержание в местах, необходимых для экспонирования его антигенпрезентирующим клеткам и лимфоцитам (Лф). Такой эффект происходит при использовании алюминиевых квасцов, иммуностимулирующих комплексов [17, 36, 55], масляной микроэмульсии [29, 34, 56]. Эффект депонирования достигается также за счет использования липосом [5, 8, 17].

При использовании адьювантов бактериального происхождения (микроорганизмы, их лизаты, мембранные и рибосомальные фракции) происходит индукция воспалительного ответа и активация макрофагов (Мф) в месте введения. К адьювантам, воздействующим преимущественно на фагоцитарное звено иммунной системы, относятся также полиэлектrolиты, в частности, полиоксидоний. Структурное объединение АГ и полимера-иммуностимулятора стимулирует миграцию фагоцитов, усиливает фагоцитарную активность Мф тканей, повышает их процессирующую активность [13, 14].

Действие адьювантов зависит от исходного иммунного статуса организма, предшествующего вакцинации. Адьюванты ускоряют развитие и повышают уровень иммунного ответа, увеличивают длительность его сохранения. Характерным является длительный подъем и медленное снижение напряженности поствакцинального иммунитета. При этом надежный иммунный ответ достигается с помощью малых доз АГ и малым числом инъекций препарата [8].

Традиционно используемые адьюванты, тем не менее, характеризуются и рядом отрицательных момен-

тов. В участках введения вакцины и в регионарных лимфатических узлах они способны вызывать морфологические и биохимические изменения. В результате этого могут развиваться как местные, так и общие реакции на введение вакцины с адьювантом. Так, адьювантные смеси типа Фрейда, содержащие микробные компоненты, на экспериментальных моделях дают многочисленные побочные эффекты, которые проявляются в виде аллергического энцефалита и аллергического артрита. Адьюванты типа Фрейда не применяются в практике здравоохранения. К побочным эффектам, которые могут возникать при введении какого-либо адьюванта, относятся грануломатозные местные реакции, увеиты, артриты и др. Соединения алюминия, эффективные в отношении АГ, индуцирующих гуморальный иммунный ответ, могут вызывать развитие аллергических реакций.

Согласно современным представлениям, механизм действия большинства используемых в настоящее время адьювантов опосредуется через активацию эндогенных цитокинов. За счет этого адьюванты способны ускорять развитие иммунного ответа, повышать уровень иммунитета и увеличивать длительность его сохранения, стимулируя гуморальный, клеточный или оба вида иммунного ответа. Адьюванты, созданные на основе молекулярных агрегатов, способны воздействовать на цитоконовый профиль, изменяя его преимущественно по Th1- или Th2-типу развития иммунного ответа [16, 49]. Направленная стимуляция того или иного вида иммунного ответа может быть достигнута подбором необходимых цитокинов. Следует иметь в виду, что при введении экзогенных цитокинов в качестве иммуноадьювантов происходит активация всей «цитокиновой сети», сопровождающаяся синтезом эндогенных цитокинов, оказывающих влияние на развитие антигенспецифических иммунных реакций.

Наряду с внедрением в клиническую практику цитокинотерапии, т.е. использования цитокинов в качестве лекарственных препаратов, в середине 90-х годов была предложена гипотеза о возможности применения цитокинов при вакцинации [26].

Имеются сообщения об исследовании адьювантных свойств цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-15, ИФу, ФНО $\alpha$ , колониестимулирующего фактора [1, 27, 31, 32, 45, 54]. Учитывая основные иммунобиологические свойства цитокинов, препараты на их основе использовали в качестве иммуноадьювантов на различных иммунологических моделях. Данные литературы свидетельствуют об успешном использовании отдельных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-15, ФНО $\alpha$ , ИФу), при вакцинации против ряда инфекций [2, 3, 41].

Адьювантный эффект ИЛ-1 $\beta$  связан с активацией Т- и В-клеток на начальных стадиях развития иммунного ответа [24]. ИЛ-1 $\beta$  способен усиливать проявления гуморального ответа. Отмечена стимуляция антителообразования к эритроцитам барана и овальбумину при иммунизации экспериментальных животных указанными АГ в сочетании с рИЛ-1 $\beta$  [15, 52].

Эффективность ИЛ-1 $\beta$ , как адьюванта, отмечена при вакцинации против гепатита В [10, 11, 50], инфекций, вызванных стрептококками и пневмококками [42], а также при иммунизации гриппозной вакциной [22, 57]. Несмотря на очевидный адьювантный эффект, приме-

нение ИЛ-1 $\beta$  представляет серьезную проблему из-за наличия пирогенных свойств (индукция лихорадки, синтез острофазовых белков и др.). Наибольший интерес в данном случае представляет нонапептид рИЛ-1 $\beta$  (фрагмент 163-171), который обладает иммуномодулирующими свойствами целой молекулы ИЛ-1 $\beta$ , но лишен ее провоспалительной активности [19]. Нонапептид, так же как и ИЛ-1 $\beta$ , стимулирует образование антител у мышей в ответ на Т-зависимый АГ (ЭБ) и Т-независимый (тип III пневмококкового полисахарида), при этом усиливается как IgM, так и IgG ответ [43]. В экспериментальных исследованиях выявлено, что ИЛ-1 $\beta$  и его нонапептид значительно увеличивают уровни титров антител к HBsAg вируса гепатита В [38].

ИЛ-2 занимает важное место в иммуногенезе. Клетками-мишенями для ИЛ-2 являются Т- и В-Лф, натуральные киллеры, моноциты и тканевые МФ-подобные клетки. ИЛ-2 стимулирует клеточное деление как Т-Лф-хелперов, синтезирующих его в ответ на антигенную стимуляцию, так и Т-Лф — киллеров, действуя по аутокринному и паракринному типам [20]. Воздействуя на Т-Лф, он стимулирует продукцию самого ИЛ-2 и усиливает цитотоксические свойства, на В-Лф — стимулирует синтез антител, на натуральные киллеры — противоположную активность, на моноциты — продукцию провоспалительных цитокинов, фагоцитоз и бактерицидность. Оказываемое ИЛ-2 действие на компоненты иммунной системы предопределяет возможность использования его в качестве адьюванта при вакцинации. Это положение нашло свое отражение в исследованиях отечественных и зарубежных ученых [7, 23, 25, 30, 46].

Положительные результаты были получены при введении вакцины БЦЖ с ИЛ-2, который существенно повышал иммуногенность вакцины, что свидетельствует о перспективности его использования для эффективной профилактики и терапии туберкулеза [37].

Отмечена эффективность использования ИЛ-2 в качестве адьюванта с аутологичной вакциной, разрабатываемой для лечения пациентов с онкологической патологией. Введение аутологичных опухолевых клеток с одновременным использованием БЦЖ — вакцины в качестве адьюванта и ИЛ-2, как иммуностимулятора, эффективно предотвращало метастазирование после успешного оперативного лечения [58].

Установлена способность рИЛ-2 повышать иммунный ответ при вакцинации экспериментальных животных против вируса простого герпеса 2 (ВПГ-2), бешенства [28, 43, 53]. При применении различных цитокинов (ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-2, ИФу) сочетано с инактивированной вирусной вакциной против бешенства отмечен наибольший стимулирующий эффект при использовании ИЛ-2 и ИФу, причем при совместном введении этих цитокинов количество вируснейтрализующих антител возрастало. Введение инактивированной антирабической вакцины с ИЛ-2 значительно усиливало протективный эффект вакцинации. Повышение иммуногенности вакцины коррелировало с интенсификацией клеточного иммунного ответа.

Имуноадьювантное действие ИЛ-2 отмечено при одновременном его введении с гриппозной вакциной [49], вакцинами против ящура, бронхопневмоний, вирусных диарей крупного рогатого скота [39, 40, 51].

При сочетанном введении ДНК-вакцины против ВИЧ-1 и плазмиды с геном ИЛ-2 наблюдалось значи-



тельное усиление специфического иммунного ответа против ВИЧ-1, что сопровождалось активацией Т<sub>H</sub>-1 клеток [59].

ИФу и его индукторам отводят большую роль в формировании поствакцинального иммунитета [18]. В экспериментальных исследованиях адьювантный эффект ИФу продемонстрирован для вакцин против малярии, против бешенства [21], клещевого энцефалита [4]. При использовании ИФу в качестве адьюванта в сочетании с различными вакцинами (БЦЖ, противомаларийной, гриппозной, против вируса ветряночного стоматита) наблюдалось значительное усиление защиты против вызванной инфекции, что сопровождалось активацией показателей как клеточного, так и гуморального иммунного ответа [47].

При профилактическом применении вакцин против клещевого энцефалита, герпеса, острого энцефаломиелита человека в сочетании с экзогенным ИФ или индуктором ИФ отмечено увеличение общей резистентности животных к нейровирусным инфекциям [41, 47, 53].

Использование ФНО $\alpha$  в качестве адьюванта показало, что введение ФНО $\alpha$  со второй дозой АГ усиливает IgG ответ к бычьему сывороточному альбумину. Показана способность ФНО $\alpha$  повышать число антителообразующих клеток в селезенках мышей к Т-зависимому АГ в IgM ответе.

Адьювантный эффект ИЛ-3 при вакцинации связывают с его модулирующим влиянием на процессы презентации АГТ-хелперным клеткам, что достигается при условии одновременного введения цитокина и АГ. При этом стимуляция иммунного ответа наблюдается только для Т-зависимых АГ, что не свойственно АГ полисахаридной природы [33].

Использование ИЛ-6 в качестве адьюванта при вакцинации предопределяется его иммуномодулирующими свойствами. Показана способность ИЛ-6 стимулировать антителообразование у мышей к ЭБ в условиях *in vitro* и *in vivo*.

Сочетанное введение рекомбинантного АГ и адьюванта ИЛ-12 при токсоплазмозе приводило к стимуляции синтеза цитокинов Т<sub>H</sub>1-типа и подавлению размножения возбудителя на 40%. Выявлена высокая эффективность ИЛ-12 при использовании его в качестве адьюванта противотуберкулезной вакцины [36]. Сравнение на мышах адьювантного эффекта цитокинов, синтезируемых Т<sub>H</sub>1- и Т<sub>H</sub>2-Лф, показало, что наибольшее усиление активности вирусной ДНК-вакцины против простого герпеса II типа наблюдается при использовании ИЛ-12 [54]. Стимулирующее влияние ИЛ-12 установлено и в отношении ВИЧ-1-специфической ДНК-вакцины [44]. Коиммунизация с плазмидой, несущей ген ИЛ-12, приводила к резкому возрастанию числа АГ-специфических цитотоксических Т-Лф [31].

Аналогичный эффект в отношении ДНК-вакцины против ВИЧ-1 показан также и для ИЛ-15 [60]. Внутримышечная иммунизация мышей липосомами, содержащими столбнячный анатоксин и ИЛ-15, приводила к возрастанию синтеза специфических иммуноглобулинов IgG, IgG2, IgG2b [29].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что цитокины могут быть использованы в качестве иммуоадьювантов при вакцинации, обеспечивая активацию вакцинального процесса. В связи с

ростом иммунодефицитных состояний большое внимание в последнее время уделяется поиску средств и методов, направленных на повышение эффективности вакцинопрофилактики при указанных состояниях.

Увеличение роста заболеваемости гепатитом В и разнообразие путей передачи вируса делает актуальным вопрос, связанный с иммунопрофилактикой данного заболевания. Одним из основных методов профилактических мероприятий является иммунизация. Вакцина против гепатита В относится к одной из наиболее эффективных и безопасных вакцин, используемых в настоящее время. Однако, у лиц с частыми простудными, хроническими воспалительными заболеваниями, при травмах, ожогах, а также у ВИЧ-инфицированных и находящихся на гемодиализе, имеются проявления иммунодефицита. Указанные лица относятся к группе риска, поскольку у них наблюдается слабый иммунный ответ при вакцинации. Исследования, направленные на решение вопроса повышения эффективности вакцинации, имеют существенную значимость [6, 9].

Нами проведено изучение стимулирующих свойств ряда препаратов цитокинов при иммунизации экспериментальных животных, вакциной против гепатита В («Энджерикс», фирма GlaxoSmithKline, Бельгия). Исследования проведены с использованием различных доз указанной вакцины.

В качестве иммуоадьювантов использовали препараты рекомбинантных цитокинов человека — «Беталейкин» (рекомбинантный ИЛ-1 $\beta$  человека) (рчИЛ-1 $\beta$ ) (производство ФГУП ГосНИИ ОЧБ, Санкт-Петербург), «Ронколейкин» (рекомбинантный ИЛ-2 человека) (рчИЛ-2) (производство ООО «Биотех», Санкт-Петербург), а также «Имунофан» (производство ООО НПФ «Бионокс», Москва), «Аффинолейкин» (производство Филиал ФГУП «НПО Микроген» МЗРФ «Пермское НПО «Биомед»). Все препараты условно обозначены термином «цитокины». Цитокины использовали как в виде монопрепаратов, так и комплекса, включающего «Беталейкин» и «Ронколейкин». Эксперименты проводили на мышах линии Balb/c. Часть экспериментов проводили на модели животных с индуцированной циклофосфаном иммуносупрессией.

Влияние препаратов цитокинов на иммуногенную активность вакцины против гепатита В оценивали по числу сероположительных животных, уровню специфических АТ к HBsAg, определению эффективной дозы, вызывающей сероконверсию у 50% животных (ЕД 50). Оценку результатов проводили в динамике (через 15 дн. после вакцинации и 15 дн. после ревакцинации).

Использование цитокинов при иммунизации животных показало, что введение препаратов цитокинов или их комплекса ведет к значительному увеличению числа серопозитивных животных по сравнению с контрольной группой, иммунизированных одним АГ. Так, в группе животных, иммунизированных вакциной с препаратом «Беталейкин», число серопозитивных животных после первого введения АГ составило 60%, вакциной с комплексом препаратов цитокинов («Беталейкин» и «Ронколейкин») — 45%, с препаратом «Имунофан» — 44,5%, с препаратом «Аффинолейкин» — 45%. Указанный показатель в контрольной группе составлял 30%.

После ревакцинации серонегативных животных на фоне повторного введения «Беталейкина» или «Ронколейкина» сероконверсия отмечена у 98-100% живот-

ных, «Имунофана» — 80%, «Аффинолейкина» — 70%. В контрольной группе животных указанный показатель на 30 день после иммунизации составлял 66%.

У животных, иммунизированных вакциной на фоне введения препаратов цитокинов, отмечен более высокий уровень титров АТ к HBsAg по сравнению с животными, вакцинированными только АГ.

В группах животных, с искусственно вызванным иммунодефицитом, также отмечено иммуностимулирующее действие препаратов цитокинов. Уровень сероконверсии и другие оцениваемые иммунологические показатели были существенно выше показателей контрольной группы, однако ниже по сравнению с животными без иммунодефицита.

Таким образом, экспериментальные данные свидетельствуют о перспективности применения препаратов цитокинов в качестве иммуoadъювантов.

### Литература

1. Авдеева Ж. И. // Биопрепараты. — 2004. — № 4. — С. 2-6.
2. Авдеева Ж. И., Акользина С. Е., Алпатов Н. А., Медуницын Н. В. // Вопросы вирусологии. — 2005. — № 5. — С. 23-27.
3. Авдеева Ж. И., Акользина С. Е., Алпатов Н. А. и др. // Цитокины и воспаление. — 2007. — Т. 6. — № 2. — С. 46-50.
4. Вильнер Л. М., Финогонова Е. В., Тихомирова Н. С. и др. // Вопросы вирусологии. — 1976. — № 1. — С. 70-75.
5. Воробьев А. А. Микробиология и иммунология. // М: «Медицина». — 1999. — 464 с.
6. Ершова О. И., Колонова Т. В., Шахильдян И. В. и др. // Сб. тезисов Всероссийской конференции «Вакцинология 2004. Медицинские иммунобиологические препараты для профилактики, диагностики и лечения актуальных инфекций». — Москва. — 2004. — С. 25.
7. Козлов В. К., Лебедев М. Ф., Егорова В. Н. // Terra Medica. — 2001. — С. 12-14.
8. Медуницын Н. В. Вакцинология. // М: «Триада-Х». — 2004. — 446 с.
9. Медуницын Н. В. // Сб. тезисов Всероссийской конференции «Вакцинология 2004. Медицинские иммунобиологические препараты для профилактики, диагностики и лечения актуальных инфекций». — Москва. — 2004. — С. 46-47.
10. Никитина Т. Н., Авдеева Ж. И. // Сб. тезисов Всероссийской научно-практической конференции «Вакцинология 2006. Совершенствование иммунобиологических средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней». — Москва. — 2006. — С. 73.
11. Никитина Т. Н., Авдеева Ж. И., Карпова Е. В. // Материал 6-й Межд. конференции «Клинические исследования лекарственных средств». — Москва. — 2007. — С. 82-83.
12. Петров Р. В., Хаитов Р. М., Атауллаханов Р. И. // Иммуногенетика и искусственные антигены. — М: «Медицина». — 1983. — 256 с.
13. Петров Р. В., Хаитов Р. М. Искусственные антигены и вакцины. // М: «Медицина». — 1988. — 288 с.
14. Петров Р. В., Хаитов Р. М. // Intern. J. Immunorehabilitation. — 1999. — № 11. — С. 13-25.
15. Симбирцев А. С. Биология интерлейкина-1 человека в норме и патологии. // Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — СПб. — 1993.
16. Симбирцев А. С. // Иммунология. — 2004. — № 4. — С. 247-251.
17. Ярилин А. А. Основы иммунологии. // М: «Медицина». — 1999. — 607 с.
18. Ansher S., Thompson W., Habig W. // Vaccine. — 1991. — V. 9. — P. 277-283.
19. Antoni G., et al. // J. Immunol. — 1986. — V. 137. — P. 3201-3206.
20. Arroyo P. J., Bash J. A., Wallack M. K. // Cancer Immunol. Immunother. — 1993. — V. 31. — P. 305.
21. Baer G. M. // In: Int. Virol. — 3 Abstr. — Barcelona. — 1975. — P. 218-220.
22. Blecha R., Reddy D. N., Chitko-McKown C. G. et al. // Vet. Immunol. Immunopathol. — 1995. — V. 44. — № 3-4. — P. 329-346.
23. Chow Y-H., Huang W-L, Chi W-K. et al. // J. Virol. — 1997. — V. 71. — № 1. — P. 169-178.
24. Dinarello C. A. Interleukin-1. // FASEB J. — 1988. — V. 2. — P. 108-115.
25. Doyle M. V., Nevell A. D., Nunberg J. H. et al. Human IL-2 as a vaccine adjuvant. // Pat. 5100664, USA, MK15, A61K37/02, Cetus Corp. — 1992. — № 374602.
26. Heath A. W., Playfair J. H. L. // Vaccine. — 1992. — V. 10. — P. 427-434.
27. Hornet M. W., Noll A., Schirmbeck R. et al. // Med. Microbiol. Immunol. — 2000. — V. 189. — № 2. — P. 97-104.
28. Geissler M., Geisler A., Tokushige K. & Wands J. R. // J. Immunol. — 1997. — V. 158. — R 1231.
29. Gursrl M., Gregpriadis G. // J. Drug Target — 1998. — V. 5. — № 2. — P. 93-98.
30. Gursel M., Gregoriadis G. // J. Drug Target. — 1998. — V. 5. — № 2. — P. 93-98.
31. Kim J. J., Simbiri K. A., Sin J. I. et al. // J. Interferon Cytokine Res. — 1999. — V. 19. — № 1. — P. 77-84.
32. Kim J. J., Yang J. S., Montaner L. et al. // J. Interferon Cytokine Res. — 2000. — V. 20. — № 3. — P. 311-319.
33. Kimoto M., Kindler V, Higaki M. et al. // J. Immunol. — 1988. — V. 140. — P. 1889-1894.
34. Krup O. C, Kroll I., Bose G., Falkenberg F. W. // J. Immunotherapy. — 1999. — V. 22. — № 6. — P. 525.
35. Kurstak E. Modern vaccinology. // Plenum Medical book company. — New York and London. — 1993. — 397 p.
36. Lindblad E. B., Elhay M. J., Silva R. et al. // Infect. Immun. — 1997. — V. 65. — № 2. — P. 623-629.
37. Maes R. F. // Med. Hypothesis. — 1999. — V 53. — № 1. — P. 32-39.
38. Manivel V, Rao K. V. S. // Vaccine. — 1991. — V. 9. — P. 395-397.
39. McCullough K. C, Pullen L and Parkinson D. // Immunol. Lett. — 1991. — V. 31. — P. 41-46.
40. Nobiron I., Thompson I., Brownlie., Collins M. E. // Vet. Microbiol. — 2000. — V. 76. — № 2. — P. 129-142.
41. Notria A., Rubin R. H. // Biotherapy. — 1994. — V. 7. — P. 261-269.
42. Nencioni L, Villa L, Tagliabue A. et al. // J. Immunol. — 1987. — V. 139. — P. 800-804.
43. Numberg J., Doule M. V, York S. M., York C J. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1989. — V. 86. — P. 4240-4243.
44. Okada E., Sasaki S., Ishii N. et al. // J. Immunol. — 1997. — V. 159. — P. 3638.
45. Pasquini S., Xiang Z., Wang Y. et al. // Immunol. Cell Biol. — 1997. — V 75. — № 4. — P. 397-401.



46. Perrin P., Joffret M. L., Zanetti C et al.//Immunology. — 1988. —V. 177. — P. 199-209.

47. Playfair J. H. L, DeSousa J. B.//Clin. Exp. Immunol. — 1987. — V. 67. — P. 5-10.

48. Provinciali M., Di Stefano G., Colombo M. et al.//Mech. Aging Dev. — 1994. —V. 77. — P. 75-82.

49. Rajanathanan P., Attard G. S., Sheikh N. A., Morrow W. J.//Vaccine. — 1999.—V. 18. — № 1-2.— P. 140-152.

50. Rao K. V. S., Nayak A. R.//Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1990. —V. 87. — P. 5519-5522.

51. Reddy D. N., Reddy P. G., Xue W. et al.//Vet. Immunol. — 1993. —V. 37. — P. 25-38.

52. Sagara T., Mori S., Ohkawara S. et al.//Immunology. — 1990.—V. 71. —P. 251-257.

53. Schijns V. E. C J., Claassen I. Th. M. et al.//J. Gen. Virol. — 1994. — V. 75. — P. 55-63.

54. Sin J.-I., Kim J. J., Boyer J. D. et al.//J. Viron. — 1999. —V. 73. — № 1. — P. 501-509.

55. Sjolander A., Bengtsson K. L, Morein B.//Vaccine. — 1997.—V. 15. — №9. — P. 1030-1038.

56. Souberbielle B. E., Knight B. C, Morrow W. J. et al.//Gene Ther. — 1996. — V. 3. — № 10. — P. 853-858.

57. Staruch M. J., Wood D. D.//J. Immunol. — 1983. — V. 130.— P. 2191-2194.

58. Tarasov V. A., Filatov M. V, Kisliakova T. V. et al.//Hybridoma. — 1999. —V. 18. — № 1. — P. 99-102.

59. Xin K. Q., Hamajima K., Sasaki S. et al.//Immunology. — 1998. —V. 94. — № 3. — P. 438-444.