

immunoassay for herpes simplex virus type – specific antibodies / J. Clin. Microbiol. - 1998. - V. 36. - P. 294-295.

14. Диагностика внутриутробных инфекций у новорожденных детей методом полимеразной цепной реакции: Методические рекомендации для врачей. – Томск: Кольцово, 2000. – 12 с.

Walf A. Frequency of HSV shedding as measured by PCR // Herpes. – 2005. - V. 12, N 3. – P. 77.

© Нікітін Є.В., Чабан Т.В., Сервецький С.К., 2006  
УДК 616:612.017

**Є.В. Нікітін, Т.В. Чабан, С.К. Сервецький**

## **ЗНАЧЕННЯ СИСТЕМИ ІНТЕРФЕРОНУ В ЗАБЕЗПЕЧЕННІ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ОРГАНІЗМУ ЛЮДИНИ**

Одеський державний медичний університет

Одними з цитокінів, що утворюються і виділяються клітинами у відповідь на вірусне ураження, є інтерферони (IFN). Систему IFN складають IFN, рецептори та гени IFN, вона є універсальною системою захисту організму від проникнення та функціонування в ньому генетично чужорідної інформації. Систему IFN за значущістю можна порівнювати лише з імунною, яку вона за універсальністю переважає. Ця універсальність IFN робить його важливішим фактором неспецифічної резистентності організму [1-4].

Одною з важливіших функцій системи IFN є противірусна, яка здійснюється шляхом стимуляції синтезу противірусних білків в інтактних клітинах. Це забезпечує розвиток так званого противірусного стану клітин. Крім противірусної активності відомо близько 100 непротівірусних ефектів IFN, які умовно можна розділити на декілька груп: антипроліферативні (у т.ч. протипухлинні), імуномодулюючі, антимікробні, протизапальні, радіопротективні [2, 4-6].

Система IFN не має спеціалізованих клітин та органів. Вона є в кожній клітині, тому що кожна клітина може бути зараженою вірусом і повинна володіти здатністю до розпізнавання та елімінації чужорідної генетичної інформації [1, 7, 8].

Хоча система IFN, разом із системою імунітету, еволюційно виникла з появою перших риб близько 500 млн років тому, відкрито IFN лише в середині XX століття. Ще задовго до відкриття IFN вчені спостерігали таке явище: після зараження вірусами одного типу клітини ставали несприятливи-

ми до зараження іншими вірусами. Інтерес викликав такий варіант, при якому організм після введення непатогенних вірусів ставав несприятливим до подальшого зараження смертельно небезпечними збудниками. Такий засіб захисту від вірусів за допомогою вірусів принципово відрізнявся від вакцинації, при якій включаються механізми специфічного імунітету. Цей феномен назвали інтерференцією (*interference* – перешкода, перегорода). У 1957 р. А. Isaaks та J. Lindenmann встановили, що процес інтерференції пов'язаний з продукцією клітинами невідомого білка, який назвали інтерфероном. А. Isaaks встановив 3 основні властивості IFN: належність до білків, видову специфічність і здатність утворюватися практично всіма ядерними клітинами. Доведено, що IFN продукується лише у хребетних тварин у відповідь на проникнення вірусу або введення індукторів IFN до організму [4-6, 9, 10].

Цікавим є те, що клітини, які зазнали дії інтерферону в невеликих концентраціях, пізніше, після відповідної стимуляції, виділяють його більше, ніж клітини, які не зазнали його дії [1, 11]. Таке явище отримало назву праймінг (*priming* – ґрунт, ґрунтування).

За сучасними уявленнями, IFN належать до цитокінів (медіаторів імунітету) та представлені родиною білків, які володіють противірусною, імуномодулюючою та протипухлинною активністю, що дозволяє віднести їх до поліфункціональних біорегуляторів широкого спектру дії та гомеостатичних агентів [3, 6, 9]. Посилюють синтез та утво-

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

рення IFN такі цитокини, як фактор некрозу пухлин (TNF), інтерлейкін (IL) -1, IL-12 та IL-15. Пригнічують інтерференогенез IL-5, IL-10 та інші [2, 5, 6, 10].

IFN отримали свою назву завдяки тому, що всі ці білкові речовини володіють противірусною активністю, яка проявляється при взаємодії вірусів з клітинами [1, 3, 9, 11]. *Interferene with* – перешкоджати (реплікації вірусів).

Залежно від структурних і функціональних властивостей усі IFN підрозділяються на два типи:

IFN I типу (кислотостійкі IFN-a, IFN-b, IFN-w та IFN-t) продукуються більшістю клітин у відповідь на дію вірусів, дволанцюгових РНК або ряду синтетичних сполук;

IFN II типу (іmunний IFN, кислотолабільний IFN-g) продукується Т-лімфоцитами та натуральними кілерами (NK-клітинами) у відповідь на чужорідні антигени та мітогени [4-6, 9-12].

Такий розподіл ґрунтується на тому, що біологічна дія IFN I типу забезпечується за допомогою загальних клітинних рецепторів, тоді як IFN II типу використовує самостійні рецептори. До того ж, IFN I типу мають схожі спектри активності, які відрізняються від спектрів активностей IFN II типу. За силою противірусної активності IFN I типу перевищує в 10 разів IFN II типу. Неоднакова виразність антивірусної дії спостерігається також серед різних підтипів IFN-a [3, 4, 9, 12].

IFN I типу є одними з перших натуральних бар'єрів на шляху інфекції. IFN-a справляє системний вплив, IFN-b - переважно місцевий. IFN I типу викликають експресію на мембранах клітин молекул HLA (антигени лейкоцитів людини) I класу [1, 6, 13].

IFN-a та IFN-b є стійкими до низьких значень рН (зберігають стабільність при рН 2) та нагрівання при 56 °C [5, 6, 10, 14].

Як правило, у відповідь на вплив індукторів IFN I типу одночасно активуються IFN-a та IFN-b [4-6, 9].

IFN-a - це родина з 20 близькоспоріднених поліпептидів. Молекула IFN-a має молекулярну масу близько 18 кД та складається з 166 амінокислотних залишків. IFN-a є мономером. Гени IFN-a знаходяться в 4-й хромосомі у мишей та в 9-й хромосомі у людини, не містять інтронів [7, 11, 13].

Раніше вважали, що IFN-a продукують лейкоцити, тому його назвали лейкоцитарним IFN. Але сьогодні відомо, що практично всі клітини, в разі певних умов стимуляції, можуть бути продуцентами IFN-a. Однак, максимальну кількість цього ци-

токіну продукують попередники дендритних клітин другого типу. Вони здатні секретувати в 200-1000 разів більше IFN-a, ніж інші клітини лімфоїдного ряду [6, 11, 13, 15].

Основними індукторами синтезу IFN-a є віруси та вірусні продукти, серед яких основне місце займає дволанцюгова РНК. Серед інших індукторів описано бактерійні ендотоксини, окремі паразити (*Trypanosoma cruzi*, *Plasmodium*, *Toxoplasma*, *Mycoplasma*), цитокини та ростові фактори (IFN-b, IFN-g, фактор стимуляції утворення колоній макрофагів (M-CSF), IL-2).

Різні субтипи IFN-a на 70-80 % гомологічні між собою за амінокислотною послідовністю. Первинна структура при порівнянні з IFN-b та IFN-g виявляє лише 30 % та 10 % гомології відповідно [5, 6, 9, 16].

Біологічні функції IFN-a спрямовані на пригнічення вірусної інфекції та пухлинного росту. IFN-a стимулює природжену іmunну відповідь, бере участь в узгодженні початкової природженої з подальшою адаптивною іmunною відповіддю [12, 13, 17, 18].

Також IFN-a здатний безпосередньо стимулювати NK-клітини, сприяє спрямуванню іmunної відповіді за гуморальним типом та посилює клітинну іmunну відповідь. Під впливом IFN-a посилюється експресія основного комплексу гістосумісності (МНС) I класу, секреція IgG B-лімфоцитами, виживання цитотоксичних CD8+ Т-лімфоцитів [6, 11, 13, 19, 20].

IFN-b – димер, як і IFN-a складається з 166 амінокислотних залишків. IFN-b належить до глікопротеїдів. Молекулярна маса IFN-b близько 24 кД. Структурні гени IFN-b не мають інтронів, локалізовані в тих самих хромосомах, що й IFN-a [1, 5, 6, 14, 16].

Спочатку IFN-b мав назву фібробластний IFN: припускалося, що його клітинами-продуцентами є фіброласти. За сучасними даними, продукують IFN-b, переважно, активовані лімфоїдні дендритні клітини. IFN-b синтезується у відповідь на індукцію РНК природного або синтетичного походження, а також конканавалін [4, 5, 11].

Біологічні властивості IFN-b та IFN-a однакові.

IFN-w відкрито при аналізі бібліотеки ДНК, присутні ні у всіх видів тварин. У людини з 6 представників цієї підгрупи IFN тільки один існує в функціональній формі, а інші представлені псевдогенами IFN-t або трофобластні IFN, які було виявлено лише у корів та овець в епітелії ембріонів на ранній стадії ембріонального розвитку [4, 9].

IFN-g не мають структурної гомології з IFN I типу. Гени IFN-g розташовані в 10-й хромосомі у мишей та в 12-й у людини, містять інтрони (1 короткий, 2 більш довгих). Молекулярна маса IFN-g 45 кД, його молекула складається з 143-146 амінокислотних залишків. IFN-g належить до глікопротеїдів, нестійкий до низьких значень рН та нагрівання [5, 6, 10, 13, 20].

IFN-g називають імунним IFN: його продукують імунні Т-лімфоцити – субпопуляції Th1 (Т-лімфоцити-помічники 1), CD8+, CD4+, Тс-лімфоцити (Т-цитотоксичні лімфоцити) та NK-клітини. Найсильнішими продуцентами IFN-g є CD4+. У них синтезується приблизно в 12 разів більше IFN-g, ніж в CD8+. Посилення синтезу IFN-g відбувається також за допомогою IL-1. Але головним цитокином, необхідним для синтезу IFN-g, є IL-12. Він стимулює продукцію IFN-g за рахунок експресії його гену та прискорення зчитування інформації мРНК в клітинах-продуцентах [4, 11, 21].

Специфічні рецептори IFN-g експресуються практично на всіх клітинах. Фізіологічні ефекти IFN-g спрямовані як на підтримку неспецифічного запалення, так й на регуляцію адаптивної імунної відповіді [1, 3, 4, 10, 11].

Встановлено, що IFN-g є основним активатором макрофагів серед цитокинів. Крім того, IFN-g активує клітини ендотелію, посилює експресію молекул МНС I та II класів, стимулює поляризацію Th-лімфоцитів у напрямку Th1-лімфоцитів. IFN-g регулює адаптивну імунну відповідь, впливаючи на антигенпрезентуючі фагоцити та лімфоцити, які розпізнають антиген. Високий рівень продукції IFN-g асоціюється з ефективною імунною відповіддю проти внутрішньоклітинних патогенів, а також з імуноопосередкованою та автоімунною патологією на підставі реакцій гіперчутливості уповільненого типу. IFN-g здатний справляти незворотну цитотоксичну дію на трансформовані клітини та зворотну дію на нормальні клітини [1, 5, 7, 11, 15].

Слід враховувати, що IFN не впливають безпосередньо на внутрішньоклітинні процеси. Ці цитокини лише взаємодіють з рецепторами, які розташовані на поверхні мембран клітин (рецепторний ендоцитоз). Специфічні рецептори до IFN-a та IFN-b знаходяться практично на всіх типах клітин. Кількість таких рецепторів може варіювати від 150 до 5 000 молекул на клітину. Кількість специфічних рецепторів до IFN-g значно вища – від 5 до 20 і навіть 100 тис. молекул на клітину. Встановлено, що кількість рецепторів на поверхні клітин залежить від їх типу, віку та інших характе-

ристик. Максимальна кількість рецепторів до IFN I типу знайдена на клітинах плаценти. Рівень рецепторів на клітинній мембрані – величина динамічна: під дією високих доз IFN їх кількість на клітинах знижується в декілька разів (що говорить про щоденного введення IFN). Експресія рецепторів відновлюється лише на 2-3-ю добу [1, 4, 6, 9, 10].

Рецептор до IFN-a та IFN-b вперше описано у 1994 р. Novick із співавторами. Його молекулярна маса дорівнює 95 кД, а в комплексі з IFN – приблизно 150 кД. Рецептор IFN-a та IFN-b кодується геном, що знаходиться в 21-й хромосомі. Рецептор до IFN-g кодується геном, який розташований в 6-й хромосомі, але для свого функціонування потребує присутності гена з 21-ї хромосоми [1, 6].

Хоча IFN-a та IFN-b використовують той самий рецептор, існує різниця в їх дії. Наприклад, IFN-b не проявляє багатьох протипухлинних властивостей, які має IFN-a [1, 7, 22, 23].

Рецептори IFN характеризуються достатньою видовою специфічністю. На рівні рецепторів може реалізуватися також сприйнятливості або резистентності клітин до IFN в межах видової специфічності. Видоспецифічність IFN не є абсолютною, відомо випадки перехресної сприйнятливості клітин інших видів тварин до IFN певної видової специфічності [9, 22, 24, 25].

Після зв'язування IFN з рецепторами відбувається ініціація ланцюга складних внутрішньоклітинних процесів, включаючи передачу сигналу до ядра та активацію транскрипції генів, які відповідають на IFN. Транскрипція відповідних генів та синтез відповідних білкових продуктів призводить до запуску та реалізації внутрішньоклітинних ефекторних механізмів, які є специфічними для дії IFN. Результатом цих процесів є численні ефекти IFN на клітинному, системному рівні та на рівні організму в цілому [4, 9, 25, 26].

В основі всіх ефектів IFN-a, IFN-b та IFN-g знаходяться зміни активності певних генних комплексів клітин, так званих інтерферон-стимульованих генів (ISG). Продукти цих генів доволі різноманітні: ферменти, нуклеотид-зв'язуючі білки, фактори транскрипції антигенів лейкоцитів людини (HLA), регуляторні білки, лімфоцитарні антигени, цитокини, а також деякі білки, функція яких досі не встановлена. Продукти ISG беруть участь одночасно в реалізації декількох функцій IFN. Слід відзначити, що й деякі функції IFN (наприклад, протівірусна та протипухлинна) перебувають під контролем декількох ISG [4, 6, 10].

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Здатність IFN гальмувати розмноження клітин стала відомою в 1962 р. До антипроліферативного ефекту виявилися чутливими нормальні та пухлинні клітини; максимальною чутливістю володіли клітини, які швидко розмножувалися. Доведено, що IFN- $\gamma$  має ефективнішу антипроліферативну дію, ніж IFN- $\alpha$  та IFN- $\beta$ . Також встановлено синергізм у пригніченні проліферації клітин між IFN- $\gamma$ , з одного боку, та IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  і TNF – з іншого. Механізм цього явища не вивчено, хоча відомо, що він пов'язаний із пригніченням IFN експресії протоонкогенів [1, 4, 6].

В основі антипроліферативної дії IFN знаходиться декілька механізмів:

1. IFN можуть безпосередньо пригнічувати ріст пухлин;

2. Під їх впливом відбувається активація Тс-лімфоцитів, NK-клітин і макрофагів, які здійснюють лізис пухлинних клітин;

3. IFN інтенсифікують експресію онкогенів на поверхні пухлинних клітин, що активує їх розпізнавання Тс-лімфоцитами та, відповідно, посилює лізис;

4. IFN впливають на продукцію антитіл, які обмежують ріст пухлин [1, 6].

Також IFN є інгібіторами гемопоєзу. Можливо, IFN- $\gamma$  бере участь у патогенезі апластичної анемії [1, 4, 13].

Противірусна активність IFN є достатньо високою: пригнічення вірусної реплікації спостерігається при концентрації IFN  $3 \times 10^{-14}$ . М.А. Isaaks показав, що ефекти IFN пов'язані зі специфічними змінами, які відбуваються в метаболізмі клітини: під впливом IFN клітина переходить в особливий стан «несприятливості до вірусної інфекції». Відбувається активація IFN-залежних ферментних систем і поява в цитоплазмі нових IFN-індукованих білків. Серед них найбільш вивченими є: 2'5'-олігоаденілатсинтетаза), PKR (*double-stranded RNA-activated protein kinase*), протеїн Mx (макрофагальні хемоатрактуючі білки) з найзначнішим противірусним ефектом. Противірусна дія IFN також пов'язана з макрофагальною iNOS (NO-синтаза) та RNA-зв'язувальним білком [4, 6, 27-29].

Назві 2'5'-OAS відповідає родина специфічних для IFN ферментів. Під впливом IFN їх активність зростає у 50-100 разів, а активність PKR – у 20 разів [1, 2, 4, 9].

За силою противірусної активності IFN I типу перевищують в 10 разів IFN II типу. Неоднакова активність противірусної дії встановлена також серед різних підтипів IFN- $\alpha$  [4-6, 10]. До того ж, різні

типи IFN використовують різні механізми противірусної дії. Наприклад, IFN- $\gamma$  не індукує синтез протеїну Mx, але під його впливом спостерігається активація гена Inos [4, 26, 29, 30].

2'5'-OAS є найбільш вивченим IFN-залежним ферментом, який каталізує синтез коротких моно-, ди-, три- та тетраполіаденілатів на основі АТФ. Активність 2'5'-OAS проявляється лише за наявності двоспіральної РНК (дсРНК). 2'5'-олігоаденілати виконують функцію активатора клітинних ендонуклеаз, зокрема РНКазы L. Внаслідок активації РНКазы відвертається зчитування чужорідної генетичної інформації за рахунок руйнування моноспіралі знову синтезованої РНК. Однак, РНКазы не здатна розщепити двоспіральну РНК [4, 6, 29].

Іншим незалежним механізмом противірусної дії є активація PKR. У результаті складних процесів, які відбуваються також за наявності дсРНК, зупиняється синтез нового білка, зокрема білка віріону. Поєднання обох вище означених механізмів забезпечує надійний противірусний захист організму в цілому [1, 20, 25].

Описано й інші механізми противірусної дії IFN:

1. Пригнічення метилування синтезованих мРНК, що виключає їх участь у синтезі білка;

2. Активація фосфодіестерази, яка призводить до виключення участі тРНК у процесі збирання білкового поліпептиду на рибосомах;

3. Специфічне пригнічення трансляції вірусних тРНК без впливу на синтез білків;

4. Пригнічення збирання віріонів і пупкування часток, які містять вірус.

Однак, ці реакції є активними відносно обмеженого числа вірусів та не потребують присутності дсРНК [4, 16, 21].

За допомогою IFN пригнічуються практично всі стадії реплікації вірусів, включаючи проникнення, транскрипцію, трансляцію, а також вихід вірусів з інфікованих клітин. Тому до дії IFN чутливими є практично всі віруси, які містять РНК або ДНК. Останнім часом встановлено наявність штучно отриманих вірусів-мутантів, які відповідають на дію IFN слабкою реакцією або відсутністю такої реакції [1, 4, 6, 10].

Противірусна дія IFN в організмі залежить також від їх впливу на імунну систему. Вони, наприклад, посилюють активність цитотоксичних клітин (К-клітини, NK-клітини, Тс-лімфоцити), здатних знищувати власні клітини, уражені вірусами, активують макрофаги, посилюють фагоцитоз, індукують експресію таких цитокінів, як IL-1, IL-6, IL-10, TNF та MIG (монокін, індукований IFN- $\gamma$ ).

Стимуляція функціональної активності клітин фагоцитарної системи та NK-клітин лежить в основі антибактерійної дії препаратів IFN. Якщо спочатку, після відкриття IFN, вважали, що ця система склалася в процесі еволюції для захисту організму від вірусної інфекції, в 1970 р. висловлено думку, що захисна дія IFN не обмежується лише вірусами. Встановлено інтерферогенну активність хламідій, рикетсій, найпростіших, грибів і бактерій (*Staphylococcus*, *Brucella*, *Mycobacteria*, *Salmonella*, *E. coli* та ін.) та продуктів їх життєдіяльності. Утворення IFN викликали життєздатні та інактивовані бактерії. Тип IFN залежав від виду клітин-продуцентів, на які вони впливали. Основними клітинами-продуцентами IFN виявилися клітини ретикулоендотеліальної системи. В подальшому було встановлено, що ендогенний IFN, який індукується бактеріями або їх дериватами, та екзогенний IFN справляють протективну дію при деяких грам-позитивних та грам-негативних інфекціях [4, 6, 21].

Механізм захисної дії IFN при бактерійних інфекціях може реалізуватися через порушення життєдіяльності мікробів (антибактерійний фактор), запобігання клітин організму від дії токсинів (антитоксичний фактор) та імуномодулювальну активність, передусім, відносно фагоцитів і NK-клітин [6].

IFN відіграють важливу роль у диференціації Th-лімфоцитів, сприяючи переважному розвитку Th1-клітинного типу імунної відповіді, яка є необхідною для реалізації ефективного противірусного імунітету [6, 10].

Продукція IFN- $\gamma$  (разом з IL-3, IL-6, IL-12, IL-15 і TNF) є надійним маркером субпопуляції Th1-лімфоцитів. Маркерами субпопуляції Th2-лімфоцитів можуть бути IL-4 та IL-10. Крім того, вони продукують широкий спектр цитокінів: IL-3, IL-5, IL-6, TNF і G-CSF (фактор, який стимулює утворення колоній гранулоцитів). Баланс цитокінів визначає напрямки диференціювання Th-лімфоцитів. У подальшому Th1-лімфоцити, за участю IFN- $\gamma$  та інших цитокінів, активують цитолітичні реакції, реакції гіперчутливості уповільненого типу та фагоцитоз. Th2-лімфоцити активують процес утворення антитіл, продукцію медіаторів запалення та алергії [4, 8, 11].

Слід підкреслити, що IFN- $\gamma$  для T-лімфоцитів (на рівні Th1- та Th2-лімфоцитів) виконує функції позитивного або негативного регулятора проліферації та диференціації. IFN- $\alpha$  у фізіологічних концентраціях за таких умов активує ефектори

цитотоксичності та B-лімфоцити. У високих концентраціях IFN- $\alpha$  здатний гальмувати диференціювання та активність усіх імунних ефektorів [4, 12, 13].

IFN володіють вираженою імуномодулюючою активністю, яка є плейотропною. IFN здатні стимулювати або пригнічувати функціональну активність клітин імунної системи, справляють вплив на проліферацію, диференціювання та репопуляцію стовбурових клітин, неспецифічну цитотоксичність нормальних і сенсibiliзованих лімфоцитів, NK-клітин, антитілозалежну цитотоксичну активність лімфоцитів крові [1, 6, 9, 10].

Відомо, що порушення реалізації дії IFN призводить до неможливості здійснення його численних ефектів (противірусного, антипроліферативного, імуномодулювального, радіопротекторного та ін.), до порушення сформованих міжклітинних взаємодій. Висунуто припущення, що дефекти системи IFN призводять до порушення функцій імунної системи та, як наслідок, до підвищення ризику розвитку хронічних інфекційних та онкологічних захворювань [10, 20, 28, 31].

На жаль, даних про клінічну значущість IFN при захворюваннях людини (у тому числі інфекційних) сьогодні недостатньо. Дослідження інтерферонного статусу є необхідною умовою сучасної діагностики інфекційних і неінфекційних захворювань, відображає характер перебігу захворювання, дозволяє прогнозувати наслідки хвороби, оцінити ефективність застосованої терапії та розробляти нові підходи до удосконалення противірусної терапії.

### Література

1. Якобисяк М. Імунологія: Пер. з польської / За ред. В.В. Чоп'як. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 672 с.
2. Малашенкова І.К., Тазулахова Э.Б., Дидковський Н.А. Інтерферони і індуктори їх синтезу (обзор) // Терапевт. архив. – 1998. - № 11. – С. 35-39.
3. Ершов Ф.И. Інтерферони (К 40-летию открытия) // Вопросы вирусологии. – 1998. - № 6. – С. 247-252.
4. Кузнецов В.П. Інтерферони в каскаді цитокинів: історический і сучасний аспекти // Антибиотики и химиотерапия. – 1998. - № 5. – С. 28-40.
5. Карпов О.В., Співак М.Я., Михайленко О.М. ВІЛ-інфекція та інтерферон: молекулярно-біологічні аспекти. – Київ: Фітосоціоцентр, 2003. – 184 с.
6. Співак Н.Я., Лазаренко Л.Н., Михайленко О.Н. Інтерферон і система мононуклеарних фагоцитів. - Київ: Фітосоціоцентр, 2002. – 164 с.



## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

7. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология: Пер. с англ. – М.: Мир, 2000. – 592 с.
8. Сепиашвили Р.И. Основы физиологии иммунной системы. – М.: Медицина. – Здоровье, 2003. – 240 с.
9. Завелевич М.П., Деев В.А., Рыбалко С.Л. Современные представления о системе интерферона // Лабор. диагностика. – 2004. - № 4. - С. 65-72.
10. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. – М.: Медицина, 1996. – 240 с.
11. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. - М.: ВИНТИ РАН, 2001. – 223 с.
12. Oppenheim J., Feidman M. (Eds.) Cytokine Reference. – London: Academic Press, 2000. – 2015 p.
13. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследований уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. – 2003. - Т. 2, № 3. – С. 20-33.
14. Callard R.E., Garing A.J.H. The Cytokine Factsbook. – London: Harcourt Brace & Co, 1995.
15. Thomson A.M. ed. Cytokines handbook. – London ect: Acad. Press, 1992: XI. – 425 p.
16. Kuby J. Immunology. Third Edition. – 1997. – 664 p.
17. Baron S., Copenhaver D.H., Biansini F. et al. (eds.) Interferons: Principles and medical applications. - The University of Texas Medical Branch at Galveston, TX, 1992. – P. 95-105.
18. Siegal F.P., Kadowaki N., Shodell M. et al. The nature of principal type 1 interferon-producing cells in human blood // Science. – 1999. – V. 284. – P. 1746.
19. Freud M., Link H., Schmidt R.E., Welte K., eds. Cytokines in hemopoiesis, oncology and immunology. - Berlin: Springer-Verlag, 1994: XXVI. – 711 p.
20. Use G., Lutfalla G., Mogensen K.E. a- and g-interferons and their receptor and their friends and relations // J. Interferon and Cytokine Res. – 1995. – V. 15, N 1. – P. 3-26.
21. Соловьев И.В., Бахтемиров Т.А. Интерфероны в теории и практике медицины. - М.: Медицина, 1981. – 400 с.
22. Yannigan G.E., Gewert D.R., Williams B.R.G. Characterization and regulation of a-interferon receptor expression in interferon-sensitive and resistant human lymphoblastoid cells // J. Biol. Chem. – 1984. – V. 259. – P. 9456-9460.
23. Pestka S. The interferon receptors // Semin. Oncol. – 1997. – V. 3, Suppl. 9. – P. S918-S940.
24. Pestka S. Interferon standarts and general abbreviations // Interferon. – 1986. – V. 119. – P. 16-21.
25. Nicola N.A. (Ed.) Guidebook to Cytokines and their Receptors. – Oxford University Press, 1994. – 284 p.
26. Shuai K. Interferon-activated signal transduction to the nucleus // Current Opinion in Cell Biology. – 1994. – V. 6, N 2. – P. 253-259.
27. Rebouillat D., Marie I., Hovanessian A.G. Molecular cloning and characterization of two related and interferon-induced 50-kDa and 30-kDa proteins highly similar to 2'-5' oligoadenylate synthetase // Eur. J. Biochem. – 1998. – V. 257, N 2. – P. 319-330.
28. Gale M., Zhou Q., Rudinski A. et al. Cell cycle control of the interferon-induced protein kinase PKR in primary murine T cells // Eur. Cytokine Netw. – 1998. – V. 9, N 3. – P. 324.
29. Martinand C., Sauhzada T., Silhol M. et al. The RNase L inhibitor (RLI) is induced by double-stranded RNA // J. Interferon Cytokine Res. – 1998. – V. 18, N 12. – P. 1031-1038.
30. Parr M.B., Parr E.L. Interferon-gamma up-regulates intracellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 and recruits lymphocytes into the vagina of immune mice challenged with herpes simplex virus-2 // Immunology. – 2000. – V. 99, N 4. – P. 540-545.
31. Chany C. Mechanism of homeostatic regulation of tissue growth and reversion of transformed cells to nonmalignancy: a Yin-Yang problem // J. Interferon Cytokine Res. – 1990. – V. 10, N 2. – P. 453-459.