

АПРОТИНИН, ИНГИБИТОР ПРОТЕАЗ, — НОВАЯ АЛЬТЕРНАТИВА В ЛЕЧЕНИИ ГРИППА

¹ФГУ НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского Минздравсоцразвития РФ;

²ГУЗ Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы

*Жирнов Олег Петрович, д-р мед. наук, проф., руководитель лаб. вирусного патогенеза.
123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 16. E-mail: zhironov@inbox.ru

Возникновение новой пандемии, вызванной новой разновидностью вируса гриппа H1N1, так называемого свиного вируса H1N1pdm, высветило проблему недостаточного арсенала химиотерапевтических средств и необходимости создания новых классов противовирусных лекарств. В настоящее время в арсенале противовирусных химиотерапевтических средств имеются два класса соединений ингибиторы вирусной нейраминидазы (осельтамивир и занамивир) и вирусного белка ионных каналов M2 (амантадин и ремантадин) [56, 61]. Однако, на современном этапе значительная часть популяции вирусов гриппа H1N1, H3N2, H1N1pdm и H5N1, циркулирующих среди людей, уже приобрела устойчивость к препаратам обоих классов (данные Центра по контролю заболеваний (CDC), Атланта, США); [<http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/antiviral-drug-resistance.htm>]. Это обстоятельство усиливает необходимость создания новых альтернативных химиопрепаратов для борьбы с вирусом гриппа.

Научные усилия концентрируются на двух подходах, которые нацелены либо на мишени самого вируса (вирусо-направленные средства), либо на клеточные факторы, которые необходимы для вирусной репликации и патогенеза (клеточно-направленные средства). Из группы клеточно-направленных соединений можно выделить апротинин, ингибитор протеаз, который эффективно суппрессирует трипсиноподобные протеазы, вовлекаемые в расщепление вирусного белка гемагглютинина (HA) и активацию вируса гриппа в инфицированном организме. Это вещество имеет давнюю медицинскую практику применения в качестве средства для лечения панкреатита и постоперационных кровотечений [28, 75]. Имеется ряд коммерческих препаратов апротинина, таких как TrasylolTM ("Baer AG", Германия), GordoxTM ("Gedeon Richter", Венгрия), IngiprolTM (Институт кровезаменителей, Москва, Россия), ContrycalTM ("AWD", Германия). В настоящем сообщении рассматривается новое назначение апротинина как ингибитора протеаз в качестве противогриппозного средства, которое оказывает бинарное — противовирусное и противовоспалительное — химиотерапевтическое действие, и анализируются достоинства и предосторожности его применения у людей.

Механизм противовирусного и противовоспалительного действия апротинина — поливалентного ингибитора трипсиноподобных протеаз

Хорошо известно, что вирусу гриппа для приобретения инфекционности необходимо протеолитическое разрезание гемагглютинина HA (белка, формирующего шипы на поверхности вириона) на два фрагмента HA1 (55 кД) и HA2 (20 кД) [46, 49]. Это явление, получившее название протеолитической активации вируса гриппа,

осуществляется специфическими протеазами организма хозяина (рис. 1). В результате разрезания гемагглютинина в субъединице HA2 высвобождается N-концевой пептид (пептид слияния), который способен делать поры при слиянии вирусной и клеточных липидных мембран и давать возможность выхода вирусной РНК в составе рибонуклеопротеида в клетку, инициируя инфекционный процесс [61].

Разрезание белка HA происходит в строго определенном месте молекулы — протеолитическом сайте (см. рис. 1). Среди множества вирусных штаммов существуют два типа этого сайта. У всех эпидемических вирусов гриппа человека субтипов H1-H3 и умеренно вирулентных птичьих вирусов H1-H16 в этом сайте содержится только один остаток аргинина, так называемый моноаргининовый сайт. У высоковирулентных вирусов птиц двух субтипов H5 и H7, включая вирус "птичьего" гриппа H5N1 человека, в сайте протеолиза HA содержится несколько остатков аргинина, мотив Arg-X-Lys/Arg-Arg, так называемый полиаргининовый сайт [31]. Разрезание данных двух сайтов осуществляют различные протеазы: либо трипсиноподобные, либо фуриновые протеазы у моно- и полиаргининовых вирусов соответственно [31]. Две указанные группы вирусов (эпидемические вирусы H1-H3 человека и высоковирулентные H5 и H7 птиц) различаются не только по природе активизирующих протеаз, но и по субклеточной локализации, где осуществляется нарезание их гемагглютининов. У вирусов субтипов H5 и H7 расщепление происходит во внутренней зоне клетки-мишени в аппарате Гольджи [31], тогда как у эпидемических моноаргининовых вирусов H1-H3 человека разрезание HA0 осуществляется на клеточной периферии — в области плазматической мембраны или на самой клеточной поверхности [88]. Известно также, что разрезание HA0 у вирусов гриппа человека могут осуществлять протеазы некоторых бактерий [24, 69, 74]. Такое синергидное усиление вируса гриппа бактериальными протеазами может иметь место при смешанной вирусно-бактериальной инфекции, которая нередко развивается при гриппе [9, 69, 74].

Для вирусов с моноаргининовым сайтом, к которым относятся все эпидемические вирусы человека H1-H3, включая "свиной" пандемический вирус H1N1pdm, в качестве эффекторных рассматривается ряд трипсиноподобных сериновых протеаз, таких как триптаза Клара, плазмин, миниплазмин, калликреин, трипсиноподобная протеаза респираторного тракта человека (HAT), эпителиазин (TMPRSS2; трансмембранная протеаза, серин 2), трансмембранная протеаза, серин 4 (TMPRSS4), которые способны активировать вирус гриппа в клеточных культурах [19, 20, 21, 44, 48, 57, 69, 81]. Однако, какая из этих протеаз связана с активацией вируса гриппа и развитием заболевания в респираторном тракте человека, пока не установлено, но наиболее вероятными кандидатами представляются три последние протеазы [19-21]. Важно отметить, что активация некоторых вирусных штаммов вируса

¹Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 10-04-01824).

гриппа может осуществляться плазмином в клетках мозга и специфически способствовать нейровирулентности таких штаммов [50, 72]. Оказалось существенным, что все перечисленные протеазы (кандидаты на роль вирусной активирующей протеазы) высокочувствительны к апротинину — природному поливалентному ингибитору протеаз из легких крупного рогатого скота [7, 21, 25, 44, 45, 57, 81, 86, 87]. Эти наблюдения имеют важное медицинское значение, поскольку создают молекулярную основу для химиотерапевтического использования апротинина в качестве противогриппозного средства.

Подтверждение вирусингибирующего эффекта апротинина в клеточных культурах, зараженных эпидемическими вирусами гриппа [19, 21, 84, 87, 88], а также пандемическим вирусом гриппа H1N1pdm [7, 88], послужило импульсом для проверки его активности на животных. Было показано, что апротинин заметно снижает патологию в легких и спасает от гибели мышей, инфицированных вирусом гриппа А или В. Эффективным оказалось как парентеральное [82—84], так и ингаляционное [58] применение апротинина. Положительное лечебное и вирусингибирующее действие низкомолекулярных ингибиторов протеаз, таких как апротинин, леупептин, камостат, было подтверждено в опытах на животных и другими авторами [33, 39, 73].

В результате анализа полученных данных была выдвинута концепция о том, что патогенез гриппозной инфекции в респираторном тракте формируется по механизму "порочного круга" (рис. 2) [1, 84]. Согласно этой концепции, вирус инфицирует респираторный эпителий и в результате размножения стимулирует протеазы хозяина, которые, с одной стороны, служат пусковым элементом воспалительных каскадов, а с другой — амплифицируют активацию вновь синтезированного вируса, усиливая распространение инфекции [6]. В ходе гриппозной инфекции дополнительно происходит снижение концентрации естественных ингибиторов протеаз [10, 18, 35, 36—67], которые в норме поддерживают протеолитический баланс в респираторном тракте. Такой дефицит ингибиторов усугубляет патогенез инфекционного процесса. Вполне очевидно, что апротинин может оказывать двойное действие, заключающееся в подавлении активации вируса и торможении рас-

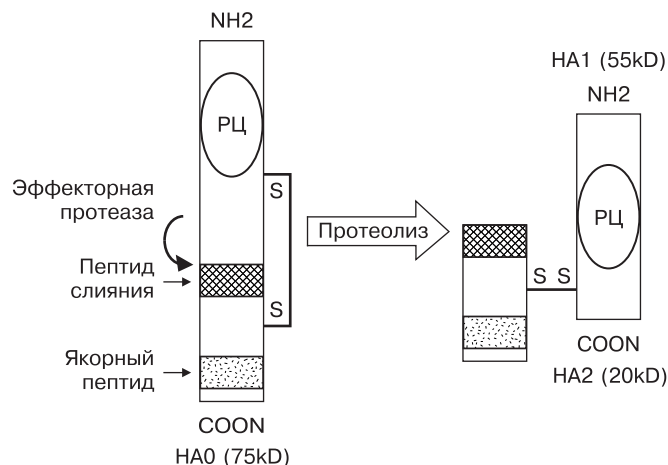


Рис. 1. Схема протеолиза гемагглютинаина (НА) вируса гриппа А человека.

Вирусный гемагглютинин (НА) синтезируется в клеточном шероховатом ретикулуме в виде гликозилированного белка с мол. массой 75 кД. После синтеза белок транспортируется на плазматическую мембрану клетки и в зоне которой он разрезается трипсиноподобной протеазой хозяина на два фрагмента: НА1 (55 кД) и НА2 (20 кД), сохраняющих дисульфидную связь. Протеолиз НА приводит к освобождению пептида слияния на N-конец НА2, который выполняет функцию внедрения вируса в клетку-мишень. Прикрепление вируса к клеточным рецепторам осуществляется рецепторным центром (PC) в субъединице НА1.

пространения инфекции, а также в аттенуации протеолитических каскадных реакций, лежащих в основе системного воспаления в организме и в очаге инфекции (см. рис. 2).

Достоинства и некоторые предосторожности терапевтического применения апротинина у людей

Данные об эффективности апротинина в культуре клеток и на животных позволили приступить к его испытанию у людей при гриппе и других ОРВИ. Поскольку вирусные инфекции, включая грипп, локализуются преимущественно в верхних отделах дыхательного тракта, наиболее рациональной лечебной формой представлялась ингаляция аэрозоля апротинина. Проведенные испытания показали, что трехразовые ежедневные ингаляции у пациентов с сезонным гриппом и ОРВИ, вызванными парамиксовирусом и аденовирусами, давали

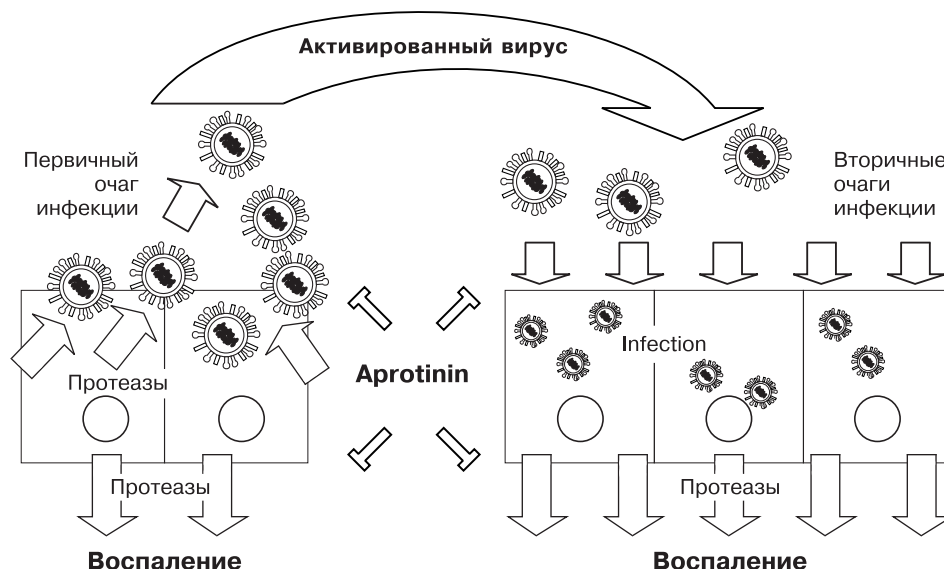


Рис. 2. Схема патогенеза гриппозной инфекции и мишени апротинина.

Вирус гриппа заражает чувствительные клетки, протеазы которых активируют вновь синтезированные вирионы. Активированные вирионы заражают новые клетки, распространяя процесс инфекции. При этом вирусная инфекция индуцирует протеазы хозяина, которые усиливают активацию и размножение вируса и провоцируют воспалительные реакции через плазмин-, калликреин- и тромбинзависимые протеолитические каскады. Таким образом формируется порочный круг: вирус индуцирует протеазы хозяина, которые активируют репродукцию вируса и запускают развитие воспаления. Апротинин, снижая уровень протеаз, подавляет размножение вируса и понижает уровень патологического воспаления.

заметный терапевтический эффект (рис. 3). Клинический лечебный эффект состоял в заметном укорочении продолжительности основных симптомов болезни: головной боли, боли в горле, першения, кашля, более ранней выписки из стационара и т.д. Важно заметить, что, во-первых, все пациенты хорошо переносили ингаляции аprotинина и, во-вторых, у пациентов не было отмечено каких-либо побочных реакций [4, 5, 85]. В полном согласии с нашими данными заметное лечебное действие и хорошая переносимость препарата обнаруживались у больных с хронической бронхолегочной болезнью при лечении ингаляциями аэрозольного аprotинина [65].

Терапевтическое действие аprotинина при гриппе и ОРВИ складывается из двух главных механизмов: противовирусного и противовоспалительного. Противовирусный механизм аprotинина обусловлен ингибированием протеазы, которая вызывает расщепление вирусного НА и активацию вируса, о чем речь шла выше. Противовоспалительный механизм аprotинина имеет поливалентный характер и обусловлен ингибированием целого ряда медиаторов воспаления. Основные воспалительные мишени аprotинина суммированы в таблице. Как видно, противовоспалительный потенциал аprotинина складывается из воздействия на такие медиаторы, как калликреин, плазмин, тромбин, оксидные радикалы, простагландин, активируемый протеазами ионно-канальный рецептор 1 и т.д. Таким образом, он способен нормализовать ряд воспалительных процессов, таких как трансмиграция лейкоцитов и трансплазма калликреина, плазматина, тромбина из кровотока в пораженные ткани, отек тканей, оксидный стресс, мукоцилиарный клиренс респираторного эпителия, суперпродукцию кининов, активность компонента (см. таблицу). Хорошо известно, что перечисленные факторы воспаления усугубляют патогенез гриппозной инфекции [8—10, 14, 36]. Из этого логично следует, что введение аprotинина будет оказывать благотворное влияние, поскольку будет ограничивать распространение инфекции и ослаблять развитие воспалительной патологии, а также способствовать ее скорейшему разрешению.

Два лечебных подхода по использованию аprotинина при гриппе и ОРВИ представляются рациональными. При легкой и средней тяжести гриппа, когда инфекция локализована в носоглотке и верхних трахеобронхиальных отделах, наиболее оптимальными представляются аэрозольные формы аprotинина для ингаляций или инсuffляций через нос или рот, в зависимости от доминирующей локализации очага. Основываясь на наших клинических наблюдениях [4, 5, 85], для такого лечения

рекомендуется доза $1-3 \cdot 10^3$ КИЕ/пациент в день. Компактный ручной ингалятор, содержащий в качестве активного вещества аprotинин, дает оптимальную возможность индивидуального лечения инфекционных больных, поскольку позволяет предотвратить кроссконтаминацию между пациентами с различными инфекциями. Такой карманный ингалятор, в котором применена озоноберегающая пропеллентная технология Modulite™ [30], создан в России (под торговой маркой Аэрус™) и разрешен для применения у людей при сезонном гриппе, включая "свиной" грипп H1N1pdm, и других ОРВИ.

Второй лечебный подход состоит в применении внутривенных инфузий аprotинина при тяжелых формах гриппа, когда имеются поражение глубоких отделов респираторного тракта и признаки системной патологии и интоксикации. Это также касается угрожающего "птичьего" гриппа H5N1, когда смертность превышает 50% [17], и церебральных форм, вызванных нейровирулентными штаммами вируса гриппа [29, 52]. Указанная лечебная форма базируется на уже разрешенном внутривенном применении аprotинина. Известно, что до 10% аprotинина от введенной внутривенно дозы поступает в ткани бронхолегочной системы или мозга [41, 79]. С учетом такой диспозиции можно рекомендовать дозу $0,5-3,0 \cdot 10^5$ КИЕ/пациент/день, которая будет поддерживать достаточную терапевтическую концентрацию препарата в легких и других важных органах (например, в мозге) для подавления репродукции вируса и снижения системного воспаления. Безусловно, необходимы дальнейшие клинические исследования, чтобы оптимизировать дозировку при различных формах гриппа и ОРВИ.

Ряд предосторожностей следует иметь в виду при применении аprotинина у людей для лечения гриппа и ОРВИ. Хорошая переносимость аprotинина и очень низкий уровень общей и локальной токсичности [2, 3, 28, 75] не исключают возможности развития некоторых побочных эффектов. В последние несколько лет появились сообщения о том, что массивное внутривенное применение аprotинина при операциях на сердце у больных с сердечной патологией может иметь несколько повышенный риск послеоперационной смерти по сравнению с кровоостанавливающими средствами на основе лизина [27]. Побочные эффекты со стороны почек, сердца, мозга ассоциировались у части пациентов при использовании массивных внутривенных доз аprotинина (начальное введение $2 \cdot 10^6$ КИЕ и последующая поддерживающая доза $5 \cdot 10^5$ КИЕ в час) [53, 70], но такая взаимосвязь была уже незначимой при снижении дозы в два раза [53]. Од-

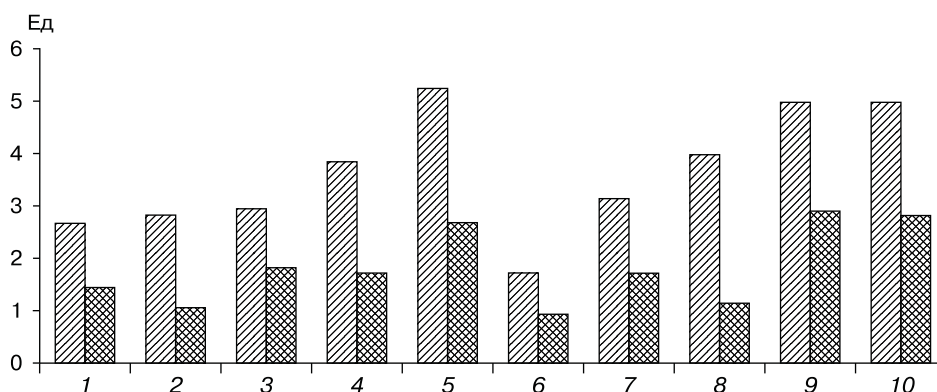


Рис. 3. Уменьшение продолжительности болезни при лечении гриппа и ОРВИ аprotинином.

Пациенты в период сезонного подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ, вызванного преимущественно вирусами гриппа и частично адено- и парамиксовирусами, получали ингаляции аprotинина (столбцы с двойной штриховкой) 3 раза в день в течение 4—5 дней, начиная со 2-го дня от момента появления симптомов заболевания. В качестве плацебо (столбцы с крестовой штриховкой) получали содовые щелочные ингаляции без аprotинина [4, 5, 85]. Продолжительность симптомов определяли с момента начала лечения до их исчезновения (ось ординат). Разница в продолжительности всех симптомов между плацебо и экспериментальной группой с аprotинином была достоверной ($p < 0,05$) [85]. 1 — головная боль; 2 — тошнота; 3 — слабость; 4 — боль в горле; 5 — гиперемия зева; 6 — склерит или конъюнктивит; 7 — лихорадка; 8 — першение в горле; 9 — насморк или заложенность носа; 10 — кашель.

Мишени апротинина (источники литературы)	Физиологические эффекты
Плазмин [9, 13, 62, 67, 80]	Ингибирует фибринолиз, предотвращает геморрагии, но не препятствует растворению тромбов в мелких сосудах, тормозит плазминзависимую трансмиграцию бактерий в ткани, подавляет активацию калликреина и продукцию брадикинина
Калликреин [79, 80, 82]	Подавляет продукцию воспалительных кининов, предотвращает капиллярную текучесть, ослабляет кининзависимый трансплазмоз сывороточных протеаз в ткани
Тромбоцитарный протеазный рецептор 1 [44, 66]	Предотвращает тромбининдуцируемую дисфункцию тромбоцитов и агрегацию, понижает сосудистый тромбоз, предохраняет рецепторы тромбоцитов
Простагин/эпителиальный натриевый канал [26, 64]	Предотвращает активацию натриевых каналов и нормализует мукоцилиарную функцию и водный баланс респираторного эпителия
Окислительный стресс [22, 39]	Снижает концентрацию оксидных радикалов и ослабляет их токсичность для тканей
Адгезивные рецепторы и активность лейкоцитов [12, 33, 36, 65]	Понижает экспрессию воспалительных адгезивных интегринов (CD11b), дегрануляцию и миграцию нейтрофилов в ткани, подавляет образование и секрецию TNF- α , IL-6, IL-8, эластазы, способствует усилению образования IL-10
Факторы комплемента 3A и 5A [11, 42, 72]	Понижает плазминрегулируемое образование активных компонентов комплемента 3A и 5A

нако пока нет единого мнения и продолжаются дебаты относительно важности такой ассоциации угрожающих рисков с применением апротинина у пациентов с выраженной сердечной и сосудистой патологией [38, 54, 59]. Важно подчеркнуть, что дозы, применяемые у хирургических больных, в 100–1000 раз выше, чем таковые, необходимые для применения у больных гриппом и ОРВИ.

Используемый в настоящее время в медицинской практике апротинин выделяется из легких крупного рогатого скота, и это несет угрозу возникновения аллергических эффектов. Процент таких осложнений при первичном применении апротинина невелик и не превышает 0,1%, однако он может повышаться до 2,7% при многократных аппликациях апротинина [16, 51]. Крайне редко апротинин дает тяжелые анафилактические реакции [77]. Следует подчеркнуть, что указанные побочные реакции апротинина развивались при массивных внутривенных дозах 1–5 · 10⁶ КИЕ. Будут или нет, такие реакции возникать при 100-кратных и более низких дозах у пациентов с гриппом, пока неизвестно. Однако важно заметить, что широко используемый в хирургической практике фибриновый клей, содержащий апротинин и накладываемый на серозные оболочки [23], практически не дает побочных аллергических осложнений (всего зарегистрировано 5 случаев на 1 млн применений [15]). В наших клинических наблюдениях около 300 пациентов получали ингаляции апротинина, отмечалась хорошая переносимость и ни в одном случае не наблюдалось побочных реакций [4, 5, 85]. В ближайшей перспективе для снижения подобных аллергических рисков может применяться апротинин человека, технология производства которого уже хорошо отработана [55, 71]. Интересно, что апротинин человека отличается от апротинина быка только по двум аминокислотам в 17-м и 18-м положениях (Arg17 → Lys17 и Ile18 → Met18) вблизи его активного центра [71]. Применение апротинина человека в силу физиологической комплементарности будет способствовать повышению его клинической эффективности в организме людей, в том числе и при лечении вирусных инфекций.

ЛИТЕРАТУРА

- Жирнов О. П. // *Вопр. вирусол.* — 1983. — № 4. — С. 9–21.
- Жирнов О. П., Овчаренко А. В., Голянд П. Б. и др. // *Антибиотики и химиотер.* — 1994. — Т. 39, № 5. — С. 25–32.
- Жирнов О. П., Овчаренко А. В., Голянд П. Б. и др. // *Антибиотики и химиотер.* — 1994. — Т. 39, № 9–10. — С. 54–58.
- Жирнов О. П., Киржнер Л. С., Овчаренко А. В., Малышев Н. А. // *Тер. арх.* — 1995. — № 6. — С. 38–42.
- Жирнов О. П., Киржнер Л. С., Овчаренко А. В., Малышев Н. А. // *Вестник РАМН.* — 1996. — № 5. — С. 26–31.
- Жирнов О. П., Поляков С. В., Малышев Н. А. // *Пульмонология.* — 2009. — № 3. — С. 109–118.
- Жирнов О. П., Klenk H. D. // *Вопр. вирусол.* — 2011. — № 2.
- Akaike T., Noguchi Y., Ijiri S. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1996. — Vol. 93, № 6. — P. 2448–2453.
- Akaike T., Molla A., Ando M. et al. // *J. Virol.* — 1989. — Vol. 63, № 5. — P. 2252–2259.
- Akaike T., Ando M., Oda T. // *J. Clin. Invest.* — 1990. — Vol. 85, № 3. — P. 739–745.
- Amara U., Rittirsch D., Flierl M. et al. // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2008. — Vol. 632. — P. 71–79.
- Asimakopoulou G., Lidington E. A., Mason J. et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2001. — Vol. 122, № 1. — P. 123–128.
- Attali C., Durmort C., Vernet T., Di Guilmi A. M. // *Infect. Immun.* — 2008. — Vol. 76, № 11. — P. 5350–5356.
- Barnett J. K., Cruse L. W., Proud D. // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1990. — Vol. 142, № 1. — P. 162–166.
- Beierlein W., Scheule A. M., Antoniadis G., Braun C., Schosser R. // *Transfusion.* — 2000. — Vol. 40, № 3. — P. 302–305.
- Beirlein W., Scheule A. M., Dietrich W., Ziemer G. // *Ann. Thorac. Surg.* — 2005. — Vol. 79. — P. 741–748.
- Beigel J. H., Farrar J., Han A. M. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353, № 13. — P. 1374–1385.
- Beppu Y., Imamura Y., Tashiro M. et al. // *J. Biochem.* — 1997. — Vol. 121. — P. 309–316.
- Bertram S., Glowacka I., Blazejewska P. et al. // *J. Virol.* — 2010. — Vol. 84, № 19. — P. 10016–10025.
- Böttcher E., Matrosovich T., Beyerle M. et al. // *J. Virol.* — 2006. — Vol. 80, № 19. — P. 9896–9898.
- Böttcher-Friebertshäuser E., Freuer C., Sielaff F. et al. // *J. Virol.* — 2010. — Vol. 84, № 11. — P. 5605–5614.
- Bruda N. L., Hurlbert B. J., Hill G. E. // *Clin. Sci.* — 1998. — Vol. 94, № 5. — P. 505–509.
- Busuttill R. W. // *J. Am. Coll. Surg.* — 2003. — Vol. 197, № 6. — P. 1021–1028.
- Callan R. J., Hartmann F. A., West S. E., Hinshaw V. S. // *J. Virol.* — 1997. — Vol. 71, № 10. — P. 7579–7585.
- Chaipan C., Kobasa D., Bertram S. et al. // *J. Virol.* — 2009. — Vol. 83, № 7. — P. 3200–3211.
- Coote K., Atherton-Watson H. C., Sugar R. et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2009. — Vol. 329, № 2. — P. 764–774.
- Fergusson D. A., Hébert P. C., Mazer C. D. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358, № 22. — P. 2319–2331.
- Fritz H., Wunderer G. // *Arzneim.-Forsch.* — 1983. — Vol. 33, № 4. — P. 479–494.
- Fujimoto S., Kobayashi M., Uemura O. et al. // *Lancet.* — 1998. — Vol. 352, № 9131. — P. 873–875.
- Ganderton D., Lewis D., Davies R. et al. // *Respir. Med.* — 2002. — Vol. 96 (suppl. D). — P. S3–S8.
- Garten W., Klenk H. D. // *Monogr. Virol.* — Basel, 2008. — Vol. 27. — P. 156–167.
- Gilliland H. E., Armstrong M. A., Uprichard S. et al. // *Anaesthesia.* — 1999. — Vol. 54, № 5. — P. 427–433.
- Harig F., Feyrer R., Mahmoud F. O. et al. // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1999. — Vol. 47, № 2. — P. 111–118.
- Hayashi T., Hotta H., Itoh M., Homma M. // *J. Gen. Virol.* — 1991. — Vol. 72, pt 4. — P. 979–982.
- Heimburger N. New York, 1975. — P. 367–386.

36. *Hennet T., Peterhans E., Stocker R.* // J. Gen. Virol. — 1992. — Vol. 73, pt 1. — P. 39—46.
37. *Hill G. E., Robbins R. A.* // Anesth. Analg. — 1997. — Vol. 84, № 6. — P. 1198—1202.
38. *Hogue C. W., London M. J.* // Anesth. Analg. — 2006. — Vol. 103, № 5. — P. 1067—1070.
39. *Hosoya M., Matsuyama S., Baba M. et al.* // Antimicrob. Agents Chemother. — 1992. — Vol. 36, № 7. — P. 1432—1436.
40. *Huber-Lang M., Sarma J. V., Zetoune F. S. et al.* // Nat Med. — 2006. — Vol. 12, № 6. — P. 682—687.
41. *Kaller H., Patzschke K., Wegner L. A., Horster F. A.* // Eur. J. Drug Metabol. Pharmacokinet. — 1978. — Vol. 3, № 2. — P. 79—85.
42. *Khan T. A., Bianchi C., Voisine P. et al.* // Ann. Thorac. Surg. — 2005. — Vol. 79, № 5. — P. 1545—1550.
43. *Khatchikian D., Orlich M., Rott R.* // Nature. — 1989. — Vol. 340, № 6229. — P. 156—157.
44. *Kido H., Yokogoshi Y., Sakai K. et al.* // J. Biol. Chem. — 1992. — Vol. 267. P. 13573—13579.
45. *Kido H., Sakai K., Kishino Y., Tashiro M.* // FEBS Lett. — 1993. — Vol. 322. — P. 115—119.
46. *Klenk H. D., Rott R., Orlich M., Blodorn J.* // Virology. — 1975. — Vol. 68. — P. 426—439.
47. *Krowarsch D., Zakrzewska M., Smalas A. O., Otlewski J.* // Protein Pept. Lett. — 2005. — Vol. 12, № 5. — P. 403—407.
48. *Lazarowitz S. G., Goldberg A. R., Choppin P. W.* // Virology. — 1973. — Vol. 56. — P. 172—180.
49. *Lazarowitz S. G., Choppin P. W.* // Virology. — 1975. — Vol. 68. — P. 440—454.
50. *Le Boudier F., Lina B., Rimmelzwaan G. F., Riteau B.* // J. Gen. Virol. — 2010. — Vol. 91, pt 11. — P. 2753—2761.
51. *Levy J. H., Adkinson N. F.* // Anesth. Analg. — 2008. — Vol. 106. — P. 392—403.
52. *Lyon J. B., Remigio C., Milligan T., Deline C.* // Pediatr. Radiol. — 2010. — Vol. 40, № 2. — P. 200—205.
53. *Mangano D. T., Tudor I. C., Dietzel C.* // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354, № 4. — P. 353—365.
54. *McEvoy M. D., Reeves S. T., Reeves J. G., Spinale F. G.* // Anesth. Analg. — 2007. — Vol. 105, № 4. — P. 949—962.
55. *Meta A., Nakatake H., Imamura T. et al.* // Protein Expr. Purif. — 2009. — Vol. 66, № 1. — P. 22—27.
56. *Moscona A.* // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 360, № 10. — P. 953—956.
57. *Murakami M., Towatari T., Ohuchi M. et al.* // Eur. J. Biochem. — 2001. — Vol. 268. — P. 2847—2855.
58. *Ovcharenko A. V., Zhirnov O. P.* // Antiviral. Res. — 1994. — Vol. 23. — P. 107—118.
59. *Pasquali S. K., Hall M., Li J. S. et al.* // Ann. Thorac. Surg. — 2010. — Vol. 90, № 1. — P. 14—21.
60. *Passero C. J., Hughey R. P., Kleyman T. R.* // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. — 2010. — Vol. 19, № 1. — P. 13—19.
61. *Pinto L. H., Lamb R. A.* // J. Biol. Chem. — 2006. — Vol. 281, № 14. — P. 8997—9000.
62. *Planès C., Caughey G. H.* // Top. Dev. Biol. — 2007. — Vol. 78. — P. 23—46.
63. *Poullis M., Manning R., Laffan M. et al.* // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2000. — Vol. 120, № 2. — P. 370—378.
64. *Pruefer D., Makowski J., Dahm M. et al.* // Ann. Thorac. Surg. — 2003. — Vol. 75, № 1. — P. 210—215.
65. *Rasche B., Marcic I., Ulmer W. T.* // Arzn. Forsch. — 1975. — Vol. 25, № 1. — P. 110—116.
66. *Ray M. J., Marsh N. A.* // Thromb. Haemost. — 1997. — Vol. 78, № 3. — P. 1021—1026.
67. *Reichert R., Hochstrasser K., Werle E.* // Klin. Wschr. — 1971. — Vol. 49, № 22. — P. 1234—1236.
68. *Sarma V. J., Huber-Lang M., Ward P. A.* // Autoimmunity. — 2006. — Vol. 39, № 5. — P. 387—394.
69. *Scheiblaue H., Reinacher M., Tashiro M., Rott R.* // J. Infect. Dis. — 1992. — Vol. 166, № 4. — P. 783—791.
70. *Shaw A. D., Stafford-Smith M., White W. D. et al.* // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 358, № 8. — P. 784—793.
71. *Sun X., Tse L. V., Ferguson A. D., Whittaker G. R.* // J. Virol. — 2010. — Vol. 84, № 17. — P. 8683—8690.
72. *Sun Z., Lu W., Jiang A. et al.* // Protein Expr. Purif. — 2009. — Vol. 65, № 2. — P. 238—243.
73. *Tashiro M., Klenk H. D., Rott R.* // J. Gen. Virol. — 1987. — Vol. 68, pt 7. — P. 2039—2041.
74. *Tashiro M., Ciborowski P., Reinacher M. et al.* // Virology. — 1987. — Vol. 157, № 2. — P. 421—430.
75. *Trautschold I., Werle E., Zickgraf-Rudel G.* // Biochem. Pharmacol. — 1967. — Vol. 16. P. 59—72.
76. *Vusicevic Z., Suskevici T.* // Ann. Pharmacother. — 1997. — Vol. 31. — P. 429—432.
77. *Wachtfogel Y. T., Kucich U., Hack C. E. et al.* // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1993. — Vol. 106, № 1. — P. 1—9.
78. *Wachtfogel Y. T., Hack C. E., Nuijens J. H. et al.* // Am. J. Physiol. — 1995. — Vol. 268, № 3, pt 2. — P. H1352—H1357.
79. *Werle E., Trautschold I., Haendle H., Fritz H.* // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1968. — Vol. 146, № 2. — P. 464—478.
80. *Yayama K., Kunimatsu N., Teranishi Y.* // Biochim. Biophys. Acta. — 2003. — Vol. 1593, № 2—3. — P. 231—238.
81. *Zhirnov O. P., Ovcharenko A. V., Bukrinskaya A. G.* // J. Gen. Virol. — 1982. — Vol. 63. — P. 469—474.
82. *Zhirnov O. P., Ovcharenko A. V., Bukrinskaya A. G.* // Arch. Virol. — 1982. — Vol. 73, № 3—4. — P. 263—272.
83. *Zhirnov O. P., Ovcharenko A. V., Bukrinskaya A. G.* // J. Gen. Virol. — 1984. — Vol. 65. — P. 191—196.
84. *Zhirnov O. P.* // J. Med. Virol. — 1987. — Vol. 21. — P. 161—167.
85. *Zhirnov O. P., Kirzhner L. S., Ovcharenko A. V., Malyshev N. A.* // Antiinfective Drug and Chemother. — 1996. — Vol. 14. — P. 209—216.
86. *Zhirnov O. P., Ikizler M. R., Wright P.* // J. Virol. — 2002. — Vol. 76. — P. 8682—8689.
87. *Zhirnov O. P., Klenk H. D.* // Virology. — 2003. — Vol. 313. — P. 198—202.
88. *Zhirnov O. P., Matrosovich T. Y., Matrosovich M. N., Klenk H. D.* // Antiviral. Chem. Chemother. — 2011. — Vol. 21. — P. 169—174.

Поступила 05.05.11