

УДК 616–006–085.277.3:578.831.1

ОНКОЛИТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВИРУСА БОЛЕЗНИ НЬЮКАСЛАК.С. Юрченко¹, Н.В. Губанова^{2,3}, Л.В. Шестопалова³, М.Ю. Шелканов⁴, А.М. Шестопалов¹

¹ Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины (630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2), ² Институт цитологии и генетики СО РАН (630090, г. Новосибирск, пр-т Академика Лаврентьева, 10), ³ Новосибирский государственный университет (630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2), ⁴ Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Ключевые слова: АРМВ 1, онколитическая виротерапия, апоптоз, аутофагия.**ONCOLYTIC ACTIVITY OF NEWCASTLE DISEASE VIRUS**K.S. Yurchenko¹, N.V. Gubanova^{2,3}, L.V. Shestopalova³, M.Yu. Shchelkanov⁴, A.M. Shestopalov¹

¹ Scientific-Research Institute of Experimental and Clinical Medicine (2 Timakov St. Novosibirsk 630117 Russian Federation), ² Institute of Cytology and Genetics (10 Prospekt Lavrentieva, Novosibirsk 630090 Russian Federation), ³ Novosibirsk State University (2 Pirogov St. Novosibirsk 630090 Russian Federation), ⁴ Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690950 Russian Federation)

Summary. Modern data about mechanisms of selective oncolytic activity of Newcastle disease virus (APMV 1 – avian paramyxovirus 1) (Mononegavirales, Paramyxoviridae, Paramyxovirinae, Avulavirus) are analyzed, application of this virus for oncolytic virotherapy – new direction of clinical investigations – is substantiated, thesis about the necessity of intensification of studies of Russian strain oncolytic properties is formulated.

Keywords: APMV 1, oncolytic virotherapy, apoptosis, autophagy.

Pacific Medical Journal, 2015, No. 3, p. 14–18.

Основными подходами к лечению онкологических заболеваний в настоящее время остаются хирургическое удаление опухоли, химио- и лучевая терапия. Однако в последние годы интенсивно развивается новое направление – онколитическая виротерапия (ОЛВТ), основанная на селективном цитопатическом действии вирусов на атипичные клетки с минимальной токсичностью для нормальных здоровых тканей. Помимо непосредственного лизиса злокачественно трансформированных клеток, онколитические вирусы способны интенсифицировать выработку эндогенных иммуномодуляторов.

Одним из наиболее перспективных кандидатов для ОЛВТ является вирус болезни Ньюкасла (ВБН), различные штаммы которого (преимущественно – вакцинные) уже проходят клинические испытания за рубежом. Была продемонстрирована их безопасность для человека, способность подавлять развитие опухолей и продлевать жизнь онкологических больных.

В настоящем обзоре обобщаются имеющиеся научные данные об онколитических свойствах ВБН для оценки перспектив практического использования отечественных штаммов в ОЛВТ.

Современное таксономическое положение ВБН: *Mononegavirales, Paramyxoviridae, Paramyxovirinae, Avulavirus*; номенклатурное название – avian paramyxovirus 1 (APMV 1) [1].

Шестопалов Александр Михайлович – д-р биол. наук, профессор, зав. лабораторией экспериментального моделирования патогенеза инфекционных заболеваний НИИ ЭКМ; e-mail: shestopalov2@mail.ru

Спектр потенциальных хозяев ВБН включает, в первую очередь, птиц (Aves). Природным резервуаром вируса считаются представители отряда курообразных (Galliformes) и голубеобразных (Columbiformes), но он обнаружен и в популяциях более чем 200 видов 27 отрядов [42]. ВБН является условно патогенным для человека: описаны редкие случаи клинических проявлений в форме конъюнктивита [1, 35].

Вирионы ВБН оболочечные, с нуклеокапсидом спиральной симметрии, имеют сферическую форму (100–500 нм), однако встречаются и нитевидной формы различной длины с диаметром около 100 нм. Два типа поверхностных пепломеров формируются тетрамерами гемагглютинин-нейраминидазы и тримерами белка слияния (рис.) [1, 42].

Геном ВБН представлен одноцепочечной несегментированной РНК негативной полярности, около 15 200 нуклеотидных оснований. Шесть генов кодируют структурные белки: нуклеокапсидный белок (N – nucleocapsid protein, ранее назывался NP), фосфопротеин (P – phosphoprotein), матриксный белок (M – matrix protein), белок слияния (F – fusion), гемагглютинин-нейраминидазу и РНК-зависимую РНК-полимеразу (L – large polymerase). Два неструктурных белка (V и W) образуются в результате редактирования РНК при инициации транскрипции гена фосфопротеина. В начале и конце каждого гена есть консервативные

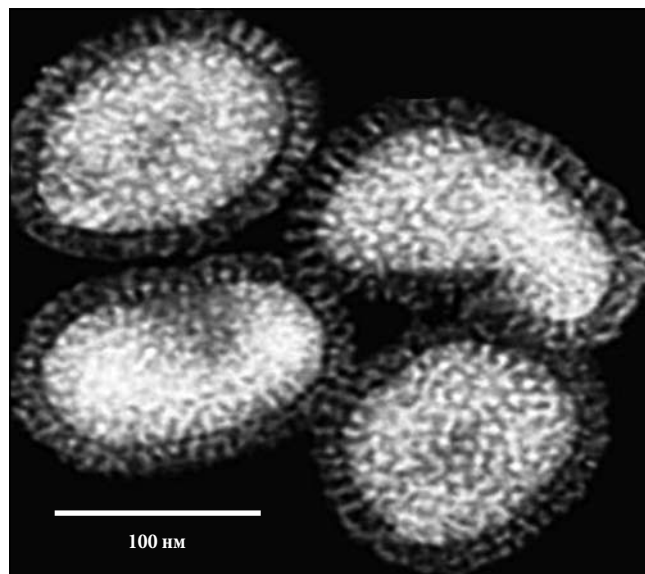


Рис. Электронно-микроскопическая фотография вириона ВБН.

start- и end-последовательности, которые контролируют процесс транскрипции. Между собой гены разделены межгенными участками размером 1–47 нуклеотидных оснований. На 3'-конце находится лидерная нетранслируемая последовательность (около 50 нуклеотидных оснований), а на 5'-конце – трейлерная нетранслируемая последовательность (114 нуклеотидных оснований), необходимые для транскрипции и трансляции. Геном ВБН содержит единственный промотор на 3'-конце. Вдоль генома располагается своеобразный градиент эффективности транскрипции: ген наиболее экспрессируемого нуклеокапсидного белка расположен на 3'-, а ген РНК-зависимой РНК-полимеразы, содержание в вирионе которого очень мало, – на 5'-конце.

Жизненный цикл ВБН начинается со специфического взаимодействия вирусной гемагглютинин-нейраминидазы с сиаловыми кислотами на поверхности клетки-мишени. Затем гемагглютинин-нейраминидаза взаимодействует с белком слияния (предварительно расщепленным клеточной протеазой на субъединицы F1 и F2), и совместно они вызывают рН-независимое слияние вирусной и клеточной мембран. Сайт расщепления белка слияния является основной детерминантой вирулентности: лентогенные (авирулентные) штаммы содержат одну основную аминокислоту в составе сайта расщепления, осуществляемого трипсиноподобными протеазами респираторного и пищеварительного трактов; велогенные (высоковирулентные) штаммы – несколько основных аминокислот, и расщепление производится убиквитиновыми протеазами (такими, как фурин), что способствует развитию системной инфекции; мезогенные штаммы занимают промежуточное положение между ленто- и велогенными штаммами по уровню своей вирулентности [1, 15].

Процесс репликации начинается после трансляции и накопления вирусных белков. Репликация протекает в цитоплазме клетки в два этапа: сначала синтезируется комплементарная геномной РНК ее полноразмерная копия, которая затем становится матрицей для синтеза дочерних геномных РНК. Одновременно с синтезом геномной РНК происходит ее инкапсуляция при наличии синтезированных молекул нуклеокапсидного белка, связывающихся с геномной РНК. Позже к нуклеокапсиду присоединяются фосфопротеин и РНК-зависимая РНК-полимераза. Оболочка вириона собирается на клеточной поверхности. Мембранный белок слияния и гемагглютинин-нейраминидаза синтезируются в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме и гликозилируются затем в комплексе Гольджи. Здесь же происходит протеолитическое расщепление белка слияния. Матриксный белок стабилизирует структуру вирионов и вместе с поверхностными гликопротеинами участвует в высвобождении дочерних вирусных частиц [1, 40].

Опухолеспецифическая репликация ВБН связана с его способностью реплицироваться в опухолевых клетках, нанося минимальный ущерб нормальным клеткам, в которых существует механизм предотвращения вирусной

репликации: в ответ на формирование двуцепочной РНК активируется протеинкиназа R [29, 36]. Она содержит два домена, связывающих двуцепочную РНК и киназный домен. После связывания вирусной двуцепочной РНК с соответствующими доменами протеинкиназа R димеризуется, происходит аутофосфорилирование с активацией киназного домена. Затем, активированная протеинкиназа R связывается с фактором трансляции eIF2a. В норме он необходим для синтеза белков, однако после связывания с протеинкиназой перестает выполнять свою функцию, в результате чего останавливается трансляция и блокируется синтез новых вирусных частиц. Одновременно с этим в инфицированных клетках активируются факторы, усиливающие экспрессию генов интерферонов 1-го типа. Высвобождаясь во внеклеточную среду и взаимодействуя со специфическими рецепторами соседних клеток, интерферон-1 запускает сигнальный каскад, который ведет как к индукции противовирусного ответа, так и к остановке пролиферации и/или апоптозу нормальных клеток [43]. В опухолевых же клетках происходит инактивация протеинкиназы R, а также возникают дефекты в сигнальном каскаде интерферонов, что и приводит к нарушению механизма противовирусной защиты.

ВБН способен реплицироваться в опухолевой клетке в 10 000 раз эффективнее, чем в нормальной клетке [40]. Новое потомство вирионов можно обнаружить в клетке уже через 3 часа после инокуляции [36]. Штаммы ВБН, используемые в ОЛВТ, разделяют на литические и нелитические по отношению к клеткам опухоли. Патогенность штаммов коррелирует с их онколитическими свойствами и определяется аминокислотной последовательностью сайта расщепления белка слияния. Высокопатогенные штаммы содержат основные аминокислоты в сайтах 115 и 116, а также F117 и R113 [16]. Белок V проявляет свойства антагониста к интерферону-1, и снижение его уровня или мутация понижают патогенность штамма [26]. Значение для патогенности РНК-зависимой РНК-полимеразы было показано на модели мезогенного штамма Beaudette C, а нуклеокапсидного белка, фосфопротеина и РНК-зависимой РНК-полимеразы – на модели велогенного штамма Herts [20, 38]. В ряде исследований продемонстрирован вклад мутаций гемагглютинин-нейраминидазы в повышение вирулентности ВБН [28, 37].

Литические штаммы активно поражают опухолевые клетки и образуют инфекционное потомство, что предоставляет возможность для полициклических репликаций и распространения вируса на соседние клетки. Нелитические штаммы участвуют только в моноциклических репликациях. Литические штаммы могут приводить к слиянию соседних клеток с образованием синцития, способствующего быстрому распространению вирусного потомства [32].

Механизмы цитопатического действия ВБН связаны с индукцией апоптоза, апоптоз-опосредованного некроза, аутофагии и синцитиеобразованием [36].

В клетке существует несколько путей активации и трансдукции апоптотического сигнала, регуляция

которых важна для поддержания тканевого гомеостаза и удаления из организма поврежденных клеток. Различают два типа апоптоза: стресс- и рецептор-активированный. В первом случае сигнал для запуска программы клеточной гибели появляется в самой клетке (повреждение ДНК, повышение концентрации кальция в цитоплазме, гипоксия и т.п.) и стимулирует наработку проапоптотических белков семейства Bcl-2 (Bax и Bak). В результате этого в митохондриях образуются поры, через которые в цитоплазму клеток высвобождается цитохром С, который, связываясь с белком Araf-1, формирует апоптосомы («колеса смерти»), активирующие прокаспазу-9. Последняя расщепляет каспазу-3, а она, в свою очередь, активирует каскад других каспаз. Рецептор-активированный апоптоз индуцируется связыванием специфических лигандов с соответствующими рецепторами, что приводит к изменению конформации рецептора и связыванию его «домена смерти» (death domain) с цитоплазматическим белком-адаптером FADD и прокаспазой-8. Образовавшийся комплекс (DISC – death inducing signalling complex) активирует каспазы 8 и 10, которые способны активировать каспазу-3 без привлечения митохондриального пути апоптоза [24].

S. Elankumaran et al. [21], исследуя цитопатическое действие штаммов Beaudette C и La Sota ВВН на панели из 60 иммортализованных клеточных линий человека, продемонстрировали, что индукция апоптоза проходит в два раунда. Сначала происходит активация апоптоза по митохондриальному пути и активации каспазы-9, а затем подключается рецептор-активированный механизм, опосредованный активацией каспазы-8, который существенно усиливает цитопатическое действие. При этом, авторы выявили индукцию фактора некроза опухоли- α и растворимой формы его лиганда, индуцирующего апоптоз, инфицированными клетками, а также независимость апоптоза от α -интерферона. В работе Z. Fabian et al. [22] показано, что клеточная гибель не зависит от активации каспаз 8 и 9, а также статуса опухолевого супрессора p53. В этой же работе установлено, что в крысиной клеточной линии PC12 (феохромоцитоме) репликация ВВН вызывала активацию киназы эндоплазматического ретикулума, фосфорилирование eIF2 α и активацию каспазы-12. Авторы предположили, что стресс эндоплазматического ретикулума являлся причиной активации апоптоза в этой системе, но их выводы не были подтверждены в более поздних исследованиях [17]. В экспериментах по заражению ВВН клеточной линии Vero было продемонстрировано, что активация рецептор-опосредованного пути апоптоза предшествует митохондриальному [36]. Такие же результаты были получены на линии A549 (мелкоклеточного рака легкого человека) [17]. Противоречивость представленных данных может быть объяснена отличиями в клеточных линиях и используемых в исследованиях штаммов вируса. Однако большинство исследователей полагает, что внутренний путь активации апоптоза играет ключевую

роль в индукции цитопатического эффекта ВВН, а наблюдаемые отличия в активации альтернативных путей клеточной смерти, по-видимому, обусловлены молекулярно-генетическими характеристиками трансформированных клеток.

Еще один вариант ответа клетки-хозяина на инфекцию ВВН – это аутофагия, представляющая собой консервативный механизм поддержания гомеостаза путем лизосомальной деградации. Маркером этого процесса являются аутофагосомы, двойная мембрана которых заключает деградируемый субстрат (как правило, долгоживущие цитоплазматические макромолекулы и поврежденные органеллы клетки). Так, для клеток глиомы U25 инфицирование ВВН индуцирует аутофагию, которая поддерживает продукцию вируса [34]. Более поздние исследования, выполненные на клетках A549, показали, что для цисплатин-резистентной субпопуляции этой клеточной линии ингибирование аутофагии увеличивает онколитический эффект ВВН, тогда как для паклитаксел-резистентной субпопуляции этой же клеточной линии онколитический эффект вируса повышается при индукции аутофагии с использованием рапамицина [27]. Результаты, полученные *in vitro*, были подтверждены *in vivo* и позволили сделать вывод, что хотя роль аутофагии в онколизисе в большей степени определяется выбранной системой исследования, однозначно можно сказать, что модуляция аутофагии играет немаловажную роль в реализации онколитических свойств ВВН.

Повышение активности иммунитета – врожденного и приобретенного – один из важнейших элементов ОЛВТ. Предварительная инкубация с ВВН приводит к повышению противоопухолевой активности макрофагов, продукции лиганда фактора некроза опухоли, индуцирующего апоптоз, моноцитами и активации натуральных киллеров из периферической крови здоровых доноров [39, 41, 45]. При этом для стимуляции врожденного иммунитета репликация вирусов не является обязательной.

Трансфекция конструкторов, экспрессирующих гемагглютинин-нейраминидазу, вызывает индукцию α -интерферона и лиганда фактора некроза опухоли, что, в свою очередь, индуцирует апоптоз [44]. Прямая иммунореактивация новообразования достигается благодаря появлению на поверхности опухолевых клеток вирусных белка слияния и гемагглютинин-нейраминидазы, которые изменяют адгезивные свойства их мембран по отношению к эритроцитам и лимфоцитам [25]. Это обуславливает активацию Т-лимфоцитов, экспрессию главного комплекса гистосовместимости, β -интерферона и молекул клеточной адгезии, в результате чего инфицирование вирусами способствует преодолению защитных свойств микроокружения опухолевых клеток и развитию противоопухолевого воспалительного ответа.

Клинические исследования по применению ВВН в ОЛВТ были начаты еще в 1960-х годах: осуществлялось внутривенное введение вируса больным миелолейкозом и внутриопухолевое – больным раком шейки

мамки. Описан случай, когда у фермера, работающего с инфицированными ВБН цыплятами, произошла спонтанная ремиссия метастазов [40].

Испытание онколитической активности мезогенного штамма PV701 ВБР было проведено в 1-й фазе клинических испытаний: из 16 пациентов у одного наблюдалась регрессия анальной карциномы, предварительно стабилизированной радиотерапией, а у четырех была достигнута стабилизация прежде прогрессирующей формы рака. В ходе исследований авторам удалось разработать схему введения препарата, позволяющую повышать дозу вируса до $1,2 \times 10^{11}$ бляшкообразующих единиц [31]. Эффективным в увеличении продолжительности жизни больных колоректальным раком оказался штамм ВБН La Sota: 96 %-ная выживаемость пациентов после года ОЛВТ, среди которых полная ремиссия отмечена в 4 %, частичная ремиссия – в 20 % и стабилизация – в 64 % случаев [33].

В ходе испытаний мезогенного штамма МТН-68/Н на 4 пациентах с мультиформной глиобластомой была достигнута регрессия опухоли и увеличена продолжительность жизни [19]. Этот же штамм был также протестирован во 2-й фазе испытаний на онкобольных с увеличением выживаемости на 1–2 года: через 2 года из 33 человек, проходивших ОЛВТ, выжили 7 пациентов [30].

Две первые фазы клинических испытаний прошел лентогенный штамм ВБН – НУJ. У пациентов с глиобластомой после внутривенного введения вируса наблюдалась хорошая переносимость. В одном случае была отмечена полная ремиссия опухоли, которая продолжалась последующие три месяца [23].

Вирус-индуцированные лизаты опухолевых клеток пациента (аутологический онколизат) или донора (аллогенный онколизат), полученные с использованием штамма 73-Т ВБН, применялись в качестве иммуностимулятора в 1–2-й фазах клинических испытаний, в ходе которых было достигнуто значительное увеличение продолжительности жизни пациентов (до 10 лет у 60 %) [18].

На данный момент в Германии, Венгрии, США и Канаде идет активный процесс патентования штаммов ВБН для ОЛВТ и сопутствующих медицинских технологий.

Применение отечественных штаммов ВБН в ОЛВТ представляется не менее перспективным, хотя их онколитический потенциал остается малоизученным. Имеется небольшое количество публикаций, в которых описаны биологические свойства штаммов этого вируса, изолированных на территории Российской Федерации, хотя соответствующие мониторинговые исследования проводятся регулярно [2–14].

Была продемонстрирована способность диких штаммов ВБН, выделенных из природных резервуаров, лизировать *in vitro* опухолевые клеточные линии человека различного происхождения (Н1299, НСТ 116, МСF7, SkBr), проявлять избирательную онколитическую активность в отношении опухолевых клеток млекопитающих, а также активно реплицироваться

и сохраняться в этих клетках на протяжении длительного времени без предварительной адаптации [2, 5].

Для верификации иммуномодулирующих и онколитических свойств различных штаммов ВБН были проведены эксперименты на иммунокомпетентных животных с аллотрансплантатами сингенной опухоли Krebs-2. Было установлено, что наибольшая онколитическая активность характерна для живых вирусных частиц, хотя вирусы, инактивированные радиацией, также способны подавлять рост опухоли, но более короткий промежуток времени. Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований и подтверждают онколитический потенциал у штаммов, которые имеют сайт расщепления белка слияния, соответствующий высокопатогенным вариантам ВБН [3, 11].

Таким образом, отечественные штаммы ВБН обладают всеми необходимыми характеристиками для создания на их основе онколитических препаратов. Соответствующие исследования необходимо резко интенсифицировать в самое ближайшее время.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 14-04-01196 А и базового бюджетного проекта № VI.53.1.4.

Литература

1. Каверин Н.В., Львов Д.К., Щелканов М.Ю. Парамиксовирусы (*Paramyxoviridae*) // Руководство по вирусологии / под ред. Д.К. Львова. М.: МИА, 2013. С. 192–197.
2. Корчагина К.В., Губанова Н.В., Максимова Д.А. [и др.]. Морфологическое изучение влияния вируса болезни Ньюкасла штамма NDV/Adigea/duck/8 на ультраструктурную организацию нормальных и опухолевых клеток человека в культуре // Вестник НГУ. 2012. Т. 10, № 2. С. 84–93.
3. Корчагина К.В., Шестопалова Л.В., Красильникова А.А. [и др.]. Особенности топологии вируса болезни Ньюкасла штамма NDV/Adigea/duck/8 в клетках экспериментальной опухоли Кребс // Казанская наука. 2010. № 9. С. 18–23.
4. Львов Д.К., Дерябин П.Г., Аристова В.А. [и др.]. Атлас распространения возбудителей природно-очаговых вирусных инфекций на территории РФ. М., 2001. 192 с.
5. Максимова Д.А., Корчагина К.В., Губанова Н.В. [и др.]. Исследование чувствительности опухолевых клеток культур человека к вирусам болезни Ньюкасла // Вестник НГУ. 2012. Т. 10, № 2. С. 94–100.
6. Силко Н.Ю., Глущенко А.В., Шестопалова Л.В. [и др.]. Биологические свойства велогенных штаммов вируса болезни Ньюкасла, изолированных от птиц на Северном Кавказе // Вопросы вирусологии. 2013. Т. 58, № 1. С. 45–48.
7. Силко Н.Ю., Шестопалов А.М., Шестопалова Л.В. Случаи выделения вируса болезни Ньюкасла на территории России // Вестник НГУ. 2010. Т. 8, № 1. С. 57–61.
8. Силко Н.Ю., Шестопалов А.М., Шестопалова Л.В. Исследование онколитической активности штаммов вируса болезни Ньюкасла // Естественные науки в современном мире. 2012. № 2. С. 4–8.
9. Усачев Е.В., Федякина И.Т., Щелканов М.Ю. [и др.]. Молекулярно-генетическая характеристика вируса болезни Ньюкасла Sterna/Astrakhan/2755/2001, изолированного в России // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2006. № 1. С. 14–20.
10. Усачев Е.В., Щелканов М.Ю., Федякина И.Т. [и др.]. Молекулярно-вирусологический мониторинг вируса болезни Ньюкасла (*Paramyxoviridae*, *Avulavirus*) в популяциях диких птиц дельты Волги (данные 2001 г.) // Вопросы вирусологии. 2006. Т. 51, № 5. С. 32–38.
11. Шестопалова Л.В., Корчагина К.В., Силко Н.Ю. [и др.]. Исследование противоопухолевой активности штаммов вируса болезни Ньюкасла. Сообщение 2. Динамика структурных

- изменений экспериментальной опухоли под влиянием вируса болезни Ньюкасла // Вестник НГУ. 2011. Т. 9, № 1. С. 42–50.
12. Шестопалова Л.В., Максимова Д.А., Красильникова А.А. [и др.]. Вирус болезни Ньюкасла как перспективный агент для создания онколитических препаратов // Вестник НГУ. 2012. Т. 10, № 2. С. 232–242.
 13. Щелканов М.Ю., Ананьев В.Ю., Львов Д.Н. [и др.]. Комплексный эколого-вирусологический мониторинг Приморского края в 2003–2006 гг. // Вопр. вирусол. 2007. Т. 52, № 5. С. 37–48.
 14. Щелканов М.Ю., Усачев Е.В., Федакина И.Т. [и др.]. Вирус болезни Ньюкасла в популяциях диких птиц на территории юга Приморского края в период осенних миграций 2001–2004 гг. // Вопр. вирусол. 2006. Т. 51, № 4. С. 37–41.
 15. Alexander D.J. Newcastle disease // Brit. Poultry Sci. 2001. Vol. 42. P. 5–22.
 16. Alexander D.J., Bell J.G., Alders R.G. [et al.]. A technology review: Newcastle disease – with special emphasis on its effects on village chickens // Eur. J. Cancer. 2003. Vol. 39, No. 9. P. 1242–1250.
 17. Bian J., Wang K., Kong X. [et al.]. Caspase- and p38-MAPK-dependent induction of apoptosis in A549 lung cancer cells by Newcastle disease virus // Arch. Virol. 2011. Vol. 156, No. 8. P. 1335–1344.
 18. Cassel W.A., Murray D.R., Phillips H.S. A phase II study on the postsurgical management of Stage II malignant melanoma with a Newcastle disease virus oncolysate // Cancer. 1983. Vol. 52, No. 5. P. 856–860.
 19. Csatory L.K., Gosztonyi G., Szeberenyi J. [et al.]. MTH-68/H oncolytic viral treatment in human high-grade gliomas // J. Neurooncol. 2004. Vol. 67, No. 1–2. P. 83–93.
 20. Dortmans J.C., Rottier P.J., Koch G. [et al.]. The viral replication complex is associated with the virulence of Newcastle disease virus // J. Virol. 2010. Vol. 84, No. 19. P. 10113–10120.
 21. Elankumaran S., Rockemann D., Samal S.K. Newcastle disease virus exerts oncolysis by both intrinsic and extrinsic caspase-dependent pathways of cell death // J. Virol. 2006. Vol. 80, No. 15. P. 7522–7534.
 22. Fabian Z., Csatory C.M., Szeberenyi J. [et al.]. p53-independent endoplasmic reticulum stress-mediated cytotoxicity of a Newcastle disease virus strain in tumor cell lines // J. Virol. 2007. Vol. 81. P. 2817–2830.
 23. Freeman A.I., Zakay-Rones Z., Gomori J.M. [et al.]. Phase I/II trial of intravenous NDV-HUJ oncolytic virus in recurrent glioblastomamultiforme // Mol. Ther. 2006. Vol. 13. P. 221–228.
 24. Galluzzi L., Vitale I., Abrams J.M. [et al.]. Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012 // Cell Death Differ. 2012. Vol. 19, No. 1. P. 107–120.
 25. Haas C., Ertel C., Gerhards R. [et al.]. Introduction of adhesive and costimulatory immune functions into tumor cells by infection with Newcastle Disease Virus // Int. J. Oncol. 1998. Vol. 13, No. 6. P. 1105–1115.
 26. Huang Z., Krishnamurthy S., Panda A. [et al.]. Newcastle disease virus V protein is associated with viral pathogenesis and functions as an alpha interferon antagonist // J. Virol. 2003. Vol. 77, No. 16. P. 8676–8685.
 27. Jiang K., Li Y., Zhu Q. [et al.]. Pharmacological modulation of autophagy enhances Newcastle disease virus-mediated oncolysis in drug-resistant lung cancer cells // BMC Cancer. 2014. Vol. 14. P. 551.
 28. Kim S.H., Subbiah M., Samuel A.S. [et al.]. Roles of the fusion and hemagglutinin-neuraminidase proteins in replication, tropism, and pathogenicity of avian paramyxoviruses // J. Virol. 2011. Vol. 85, No. 17. P. 8582–8596.
 29. Kumar A., Haque J., Lacoste J. [et al.]. Double-stranded RNA-dependent protein kinase activates transcription factor NF-kappa B by phosphorylating I kappa B // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1994. Vol. 91, No. 14. P. 6288–6292.
 30. Lam H.Y., Yeap S.K., Rasoli M. [et al.]. Safety and clinical usage of newcastle disease virus in cancer therapy // J. Biomed. Biotechnol. 2011. Vol. 2011. P. 718710.
 31. Laurie S.A., Bell J.C., Atkins H.L. [et al.]. A phase 1 clinical study of intravenous administration of PV701, an oncolytic virus, using two-step desensitization // Clin. Cancer Res. 2006. Vol. 12, No. 8. P. 2555–2562.
 32. Li Z., Sergel T., Razvi E. [et al.]. Effect of cleavage mutants on syncytium formation directed by the wild-type fusion protein of Newcastle disease virus // J. Virol. 1998. Vol. 72, No. 5. P. 3789–3795.
 33. Liang W., Wang H., Sun T.M. [et al.]. Application of autologous tumor cell vaccine and NDV vaccine in treatment of tumors of digestive tract // World J. Gastroenterol. 2003. Vol. 9, No. 3. P. 495–498.
 34. Meng C., Zhou Z., Jiang K. [et al.]. Newcastle disease virus triggers autophagy in U251 glioma cells to enhance virus replication // Arch. Virol. 2012. Vol. 157, No. 6. P. 1011–1018.
 35. Nelson C.B., Pomeroy B.S., Schroll K. [et al.]. An outbreak of conjunctivitis due to Newcastle disease virus (NDV) occurring in poultry workers // Am. J. Public Health Nations Health. 1952. Vol. 42, No. 6. P. 672–678.
 36. Ravindra P.V., Tiwari A.K., Sharma B. [et al.]. Newcastle disease virus as an oncolytic agent // Indian J. Med. Res. 2009. Vol. 130, No. 5. P. 507–513.
 37. Romer-Oberdorfer A., Veits J., Werner O. [et al.]. Enhancement of pathogenicity of Newcastle disease virus by alteration of specific amino acid residues in the surface glycoproteins F and HN // Avian Dis. 2006. Vol. 50, No. 2. P. 259–263.
 38. Rout S.N., Samal S.K. The large polymerase protein is associated with the virulence of Newcastle disease virus // J. Virol. 2008. Vol. 82, No. 16. P. 7828–7836.
 39. Schirmacher V., Bai L., Umansky V. [et al.]. Newcastle disease virus activates macrophages for anti-tumor activity // Int. J. Oncol. 2000. Vol. 16, No. 2. P. 363–373.
 40. Schirmacher V., Fournier P. Newcastle disease virus: a promising vector for viral therapy, immune therapy, and gene therapy of cancer // Meth. Mol. Biol. 2009. Vol. 542. P. 565–605.
 41. Washburn B., Weigand M.A., Grosse-Wilde A. [et al.]. TNF-related apoptosis-inducing ligand mediates tumoricidal activity of human monocytes stimulated by Newcastle disease virus // J. Immunol. 2003. Vol. 170, No. 4. P. 1814–1821.
 42. Yusoff K., Tan W.S. Newcastle disease virus: macromolecules and opportunities // Avian Pathol. 2001. Vol. 30, No. 5. P. 439–455.
 43. Zamarin D., Palese P. Oncolytic Newcastle disease virus for cancer therapy: old challenges and new directions // Future Microbiol. 2012. Vol. 7, No. P. 347–367.
 44. Zeng J., Fournier P., Schirmacher V. Induction of interferon-alpha and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in human blood mononuclear cells by hemagglutinin-neuraminidase but not F protein of Newcastle disease virus // Virology. 2002. Vol. 297, No. 1. P. 19–30.
 45. Zorn U., Dallmann I., Grosse J. [et al.]. Induction of cytokines and cytotoxicity against tumor cells by Newcastle disease virus // Cancer Biother. 1994. Vol. 9, No. P. 225–235.
- Поступила в редакцию 30.06.2015.*
- Онколитические свойства вируса болезни Ньюкасла**
 К.С. Юрченко¹, Н.В. Губанова^{2,3}, Л.В. Шестопалова³,
 М.Ю. Щелканов⁴, А.М. Шестопалов¹
- ¹ НИИ экспериментальной и клинической медицины (630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2), ² Институт цитологии и генетики СО РАН (630090, г. Новосибирск, пр-т Академика Лаврентьева, 10), ³ Новосибирский государственный университет (630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2), ⁴ Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)
- Резюме.** В обзоре представлен анализ известных на сегодняшний день механизмов избирательного онколитического действия вируса болезни Ньюкасла (APMV 1 – avian paramyxovirus 1: *Mononegavirales*, *Paramyxoviridae*, *Paramyxovirinae*, *Avulavirus*), обосновывается применение этого вируса для онколитической виротерапии – нового направления клинических исследований, формулируется тезис о необходимости интенсификации изучения онколитических свойств отечественных штаммов.
- Ключевые слова:** APMV 1, онколитическая виротерапия, апоптоз, аутофагия.