

ВЛИЯНИЕ ОНКОЛИТИЧЕСКИХ ШТАММОВ НОВОЙ НЕКЛАССИФИЦИРОВАННОЙ ГРУППЫ РОТАВИРУСОВ ЧЕЛОВЕКА НА ЛИМФОЦИТЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

О.И. Кит¹, С.Ю. Филиппова^{1*}, С.В. Тимофеева¹, А.О. Ситковская¹, Е.Ю. Златник¹, С.А. Колпаков², Е.П. Колпакова², Е.С. Бондаренко¹, И.А. Новикова¹

1. ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
2. ФБУН «Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, 344000, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, пер. Газетный, д. 119

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка цитотоксического действия штаммов RVK100 и RVK228 новой неклассифицированной группы ротавирусов человека на мононуклеарные клетки периферической крови человека *in vitro*.

Материалы и методы. В качестве материала для исследования использовали мононуклеарные клетки периферической крови здорового донора. На клетки воздействовали двумя штаммами RVK100 и RVK228 в течение 24 и 48 часов. Цитотоксичность тестируемых вирусов оценивали с помощью теста Colorimetric Cell Viability Kit I (WST-8) (PromoCell, Германия). Анализ субпопуляционного состава лимфоцитов оценивали на проточном цитофлуориметре FACSCantoII (BD, США) с использованием панели моноклональных антител к человеческим антигенам: CD3, CD4, CD8, CD16/56, CD19, CD45, CD38, HLA-DR.

Результаты. По данным теста на жизнеспособность не было обнаружено достоверного значимого снижения количества живых клеток в образцах с добавлением вирусов по сравнению с контролем. Напротив, после 48 часов культивирования в образцах с добавлением RVK228 количества живых клеток было достоверно больше, чем в контроле. Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов показало относительное увеличение количества маркеров ранней активации на Т-клетках в образцах с вирусами, которое также было более выражено в образцах с добавлением RVK228.

Заключение. Исследуемые штаммы ротавирусов не оказывают цитотоксического действия на мононуклеарные клетки периферической крови человека. При этом штамм RVK228, вероятно, обладает способностью к активации лимфоцитов.

Ключевые слова:

онколитические вирусы, ротавирусы, мононуклеарные клетки периферической крови, цитотоксический тест, проточная цитофлуориметрия.

Для корреспонденции:

Филиппова Светлана Юрьевна – научный сотрудник лаборатории клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: filsv@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4558-5896>

SPIN: 9586-2785, AuthorID: 878784

Scopus Author ID: 57189618843

Информация о финансировании: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Кит О.И., Филиппова С.Ю., Тимофеева С.В., Ситковская А.О., Златник Е.Ю., Колпаков С.А., Колпакова Е.П., Бондаренко Е.С., Новикова И.А. Влияние онколитических штаммов новой неклассифицированной группы ротавирусов человека на лимфоциты периферической крови. Южно-Российский онкологический журнал. 2021; 2(3): 23-30. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-3-3>

Получено 25.06.2021, Рецензия (1) 13.07.2021, Рецензия (2) 29.07.2021, Опубликовано 09.09.2021

INFLUENCE OF ONCOLYTIC STRAINS OF A NEW UNCLASSIFIED GROUP OF HUMAN ROTAVIRUSES ON PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES

O.I.Kit¹, S.Yu.Filippova^{1*}, S.V.Timofeeva¹, A.O.Sitkovskaya¹, E.Yu.Zlatnik¹, S.A.Kolpakov²,
E.P.Kolpakova², E.S.Bondarenko¹, I.A.Novikova¹

1. National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

2. Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology of Rospotrebnadzor, 119 Gazetny Lane, Rostov-on-Don, 344000, Russian Federation

ABSTRACT

Purpose of the study. Evaluation of the cytotoxic effect of strains RVK100 and RVK228 of a new unclassified group of human rotaviruses on human peripheral blood mononuclear cells *in vitro*.

Materials and methods. As a material for the study, we used peripheral blood mononuclear cells of a healthy donor. The cells were exposed to two strains of rotaviruses RVK100 and RVK228 for 24 and 48 hours. The cytotoxicity of the tested viruses was assessed using the Colorimetric Cell Viability Kit I (WST-8) (PromoCell, Germany). Analysis of lymphocytes subpopulation composition was assessed on a FACSCantoll flow cytometer (BD, USA) using monoclonal antibodies to human antigens: CD3, CD4, CD8, CD16/56, CD19, CD45, CD38, HLA-DR.

Results. According to the cell viability test, there was no significant decrease in the number of living cells in the samples with the addition of viruses in comparison with the control. On the contrary, after 48 hours of cultivation in the samples with the addition of RVK228, the number of living cells was significantly higher than in the control. The study of lymphocytes subpopulation composition showed a relative increase in the number of early activation markers on T cells in samples with viruses, which was also more pronounced in samples with the addition of RVK228.

Conclusion. The investigated strains of rotaviruses have no cytotoxic effect on human peripheral blood mononuclear cells. Moreover, the RVK228 strain is likely to have the ability to activate lymphocytes.

Keywords:

oncolytic viruses, rotaviruses, peripheral blood mononuclear cells, cytotoxicity assay, flow cytometry.

For correspondence:

Svetlana Yu. Filippova – researcher at the Laboratory of Cellular Technologies National Medical Research Centre of Oncology of the Russian Ministry of Health, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: filsv@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4558-5896>

SPIN: 9586-2785, AuthorID: 878784

Scopus Author ID: 57189618843

Information about funding: no funding of this work has been held.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Kit O.I., Filippova S.Yu., Timofeeva S.V., Sitkovskaya A.O., Zlatnik E.Yu., Kolpakov S.A., Kolpakova E.P., Bondarenko E.S., Novikova I.A. Influence of oncolytic strains of a new unclassified group of human rotaviruses on peripheral blood lymphocytes. South Russian Journal of Cancer. 2021; 2(3): 23-30. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-3-3>

Received 25.06.2021, Review (1) 13.07.2021, Review (2) 29.07.2021, Published 09.09.2021

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на успехи современной онкологии, злокачественные опухоли – вторая по частоте причина смерти во всем мире [1]. Онколитическая виротерапия является одной из противоопухолевых стратегий, разработка которой сохраняет актуальность на протяжении ряда десятилетий. Потенциал онколитических вирусов (ОВ) был окончательно реализован, когда первый препарат для терапии на основе ОВ – Онкорин (H101) – был одобрен Государственным управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Китая (SFDA) для клинического использования в лечении карциномы носоглотки в 2005 г. [2]. Позже, в 2015 г., Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило препарат T-Vec на основе модифицированного вируса простого герпеса (HSV) для лечения метастатической меланомы [3]. Во всем мире исследуются как природные аттенуированные, так и сконструированные вирусы, апатогенные для человека. Выявление наиболее активных и безопасных из них позволило бы предложить новые методы лечения злокачественных опухолей.

Безопасность применения ОВ зависит от их способности заражать и реплицироваться только в опухолевых клетках. Известно, в частности, что избирательная репликация вирусов в клетках рака обусловлена, в основном, нарушенными механизмами противовирусного ответа в трансформированных клетках (например, сигнальный путь интерферона I типа) [4]. Также, в качестве возможных причин тропности ОВ к опухолевым клеткам рассматривают нарушения клеточного метаболизма [5] и сигнальных путей, регулирующих клеточное деление [6]. Поскольку только на основании данных о взаимодействии ОВ с опухолевыми клетками нельзя сделать заключение о его безопасности, то необходимым этапом в исследованиях по поиску новых ОВ является тестирование их цитотоксической активности по отношению к нормальным клеткам организма.

В ФБУН «Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора в ходе работы по адаптации ротавирусов человека группы А к росту на перевиваемых культурах клеток для применения их в качестве вакцины для детей были обнаружены и выделены штаммы, которые не относились ни к одной из известных групп ротавирусов человека [7]. Новая группа получила название ротавиру-

сы группы К (RVK), её представители имеют общие черты как с ротавирусами группы А, которые являются наиболее часто встречающимися возбудителями гастроэнтерита у детей, так и с реовирусами. В дальнейших совместных исследованиях ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России г. Ростова-на-Дону и ФБУН «Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора была показана онколитическая активность и иммуномодулирующие свойства этой группы вирусов *in vivo* и *in vitro* [8-10]. Дальнейшая перспектива применения новых штаммов ротавирусов в онколитической виротерапии будет определяться их безопасностью по отношению к нормальным клеткам человека.

Цель исследования: оценить цитотоксическое действие вирусов RVK100 и RVK228 новой неклассифицированной группы ротавирусов человека семейства Reoviridae на моноклеарные клетки периферической крови здоровых доноров.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Онколитические штаммы ротавирусов

В исследовании были использованы два живых аттенуированных, апатогенных штамма ротавирусов ранее выделенные в Ростовском институте микробиологии и паразитологии, с рабочим названием ротавирусы группы К – RVK100 и RVK228 [7].

Культивирование моноклеарных клеток периферической крови

Моноклеарные клетки периферической крови (МНК) были получены от здорового донора – мужчины 25 лет. Донор подписывал информированное согласие на участие в исследовании. Моноклеарные клетки выделяли методом центрифугирования с применением пробирок Vacutainer® СРТ™ (BD, США) согласно инструкциям производителя. Полученные клетки подсчитывали с добавлением 0,4 % трипанового синего на автоматическом счётчике Eve (NanoEnTek Inc, Корея).

Определение цитотоксической активности вирусов

МНК вносили в 96-луночный планшет (Eppendorf, Германия) в равной посевной дозе по 10^4 клеток на лунку в 100 мкл питательной среды RPMI 1640 (Gibco, США) без добавления сыворотки и антибиотиков. Далее клетки культивировали 24 часа при 37 °С во влажной атмосфере, содержащей 5 % CO₂. Через 24 часа в лунки с МНК вносили вирусы до конечной концентрации 10^7 частиц/мл, для чего

в каждую лунку 96-луночного планшета добавляли по 1 мкл суспензии вирусов с концентрацией 10^9 частиц/мл в питательной среде RPMI 1640 без сыворотки. В контрольные лунки вносили равное количество среды без вируса. Далее МНК культивировали 24 или 48 часов при 37°C в атмосфере $5\% \text{CO}_2$. WST-8-тест, с помощью которого определяли цитотоксичность, представляет собой аналог популярного МТТ-теста. Количество живых клеток оценивали с помощью колориметрического измерения концентрации формазана, полученного в ходе восстановления WST-8 клеточными редуктазами. В исследовании использовали набор Colorimetric Cell Viability Kit I (WST-8) (PromoCell, Германия) согласно инструкциям производителя. Измерение оптической плотности (ОП) производили на ИФА-ридере Stat Fax2100 (Awareness Technology, США) при длине волны 492 нм. Каждый вариант опыта ставили в 16 повторах, включавших 2 инкубации и 2 штамма.

Определение популяционного состава лимфоцитов

Для цитофлуориметрического анализа клетки вносили по 5×10^5 клеток на лунку 6-луночного планшета (Eppendorf, Германия) в 1,5 мл питательной среды RPMI 1640 без добавления сыворотки и антибиотиков. Культивирование клеток с вирусами проводили как описано выше. Исследование популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов проводили на 6-цветном проточном цитофлуориметре BD FACSCanto II (Becton Dickinson, США)

с использованием панели моноклональных антител к человеческим антигенам: CD3, CD4, CD8, CD16/56, CD19, CD45, CD38, HLA-DR (Becton Dickinson, США).

Статистический анализ

Данные колориметрического теста представлены, как среднее значение $\pm 95\%$ доверительный интервал. Достоверность разницы между средними значениями определялась с применением t-критерия Стьюдента. Принятый в исследовании уровень значимости с учётом поправки Бонферрони на множественное сравнение составил $\alpha' = \alpha/6 = 0,005/6 = 0,008$. Критическое значение t-критерия Стьюдента для скорректированного $\alpha' = 0,008$ и $df = 2n - 2 = 30$ составило $t_{\text{крит}} = 2,84$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Добавление вирусов в среду культивирования не оказало цитотоксического действия на МНК. По результатам колориметрического теста уровень живых клеток как в образцах с добавлением вирусов, так и в контрольных образцах существенно не различался через 24 часа культивирования ($OP_{\text{контр}} = 0,21 \pm 0,007$, $OP_{\text{RVK100}} = 0,22 \pm 0,007$, $OP_{\text{RVK228}} = 0,21 \pm 0,01$). Спустя 48 часов культивирования произошло значительное уменьшение доли живых клеток во всех образцах, однако в образце с добавлением штамма RVK228 снижение оказалось менее выраженным ($OP_{\text{контр}} = 0,14 \pm 0,003$,

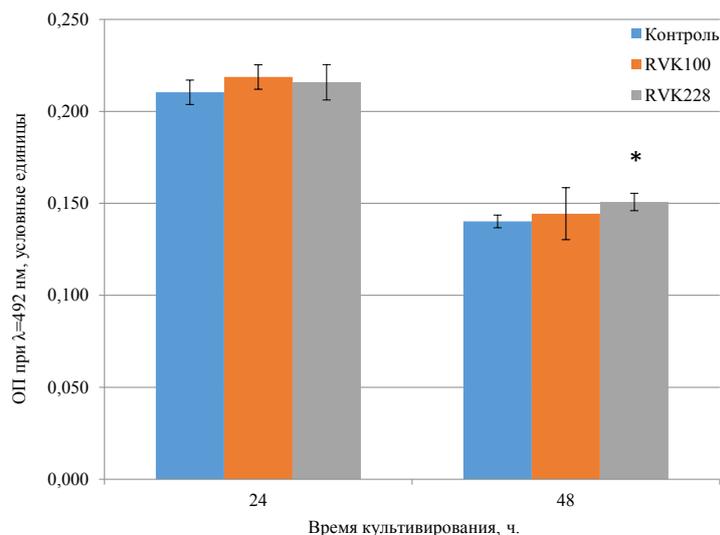


Рис. 1. Результаты WST-8-теста при действии онколитических штаммов ротавирусов RVK100 и RVK228 на МНК в условиях *in vitro* (среднее значение $\pm 95\%$ доверительный интервал). * – разница средних значений по сравнению с контролем статистически достоверна на уровне значимости $\alpha' \leq 0,008$.

ОП_{RVK100} = 0,14 ± 0,01, ОП_{RVK228} = 0,15 ± 0,005) (рис. 1). Проверка гипотезы о равенстве средних значений с применением t-критерия Стьюдента показала, что разница в доле живых клеток между контролем и вариантом с добавлением RVK228 является достоверной на уровне значимости $\alpha' \leq 0,008$ ($t_{\text{эксп}} = 3,53$, $df = 30$), различия же между другими вариантами не достигли принятого уровня значимости.

Сокращение доли живых МНК спустя короткий промежуток времени после пассажа свидетельствует о гибели части клеток, вероятно, вызванной отсутствием в бессывороточной среде специфических сигналов, поддерживающих активацию и пролиферацию лимфоцитов [11]. Тот факт, что уменьшение уровня живых клеток через 48 часов культивирования в образце с RVK228 оказалось не таким выраженным, как в контрольном образце и в образце с RVK100, возможно, связано с тем, что данный штамм обладает большей по сравнению с RVK100 способностью к активации клеток иммунной системы. Данное предположение поддерживается и результатами цитофлуориметрического исследования, приведёнными в таблицах 1, 2.

Следует отметить, что инкубация донорской про-

Таблица 1. Влияние штаммов RVK100 и RVK228 на популяционный состав лимфоцитов в условиях *in vitro*

Пробы	Популяции лимфоцитов, % от CD45+ (среднее значение ± стандартное отклонение)			
	CD3+	CD19+	CD16/56+	CD3/16/56+
До инкубации	80,4 ± 7,4	1,7 ± 0,2	14,3 ± 2,1	2,6 ± 0,9
24 часа				
Контроль	67,4 ± 6,2	0,7 ± 0,05	25,6 ± 3,0	5,3 ± 1,1
RVK100	72,1 ± 8,0	0,9 ± 0,1	24,4 ± 2,8	4,1 ± 1,0
RVK228	67,2 ± 7,8	0,7 ± 0,08	27,3 ± 3,1	4,1 ± 0,7
48 часов				
Контроль	68,8 ± 5,8	0,9 ± 0,15	23,9 ± 2,3	3,6 ± 0,5
RVK100	68,3 ± 7,1	0,4 ± 0,03	25,6 ± 3,05	2,5 ± 0,5
RVK228	69,1 ± 6,5	0,5 ± 0,03	25,6 ± 2,8	3,1 ± 0,8

Таблица 2. Влияние штаммов RVK100 и RVK228 на субпопуляционный состав Т-лимфоцитов в условиях *in vitro*

Пробы	Субпопуляции Т-лимфоцитов (среднее значение ± стандартное отклонение)					
	CD4+, % от CD3+	CD8+, % от CD3+	CD4+HLA-DR+, % от CD4+	CD4+CD38+, % от CD4+	CD8+HLA-DR+, % от CD8+	CD8+CD38+, % от CD8+
До инкубации	38,1 ± 4,8	38,0 ± 5,1	6,4 ± 0,9	33,8 ± 3,8	10,4 ± 1,8	10,7 ± 2,1
24 часа						
Контроль	15,8 ± 2,1	39,6 ± 3,5	17,0 ± 1,3	12,8 ± 1,7	4,3 ± 3,1	3,8 ± 0,45
RVK100	13,8 ± 1,05	48,0 ± 5,6	23,5 ± 1,9	7,8 ± 0,9	2,7 ± 1,9	6,0 ± 0,8
RVK228	13,2 ± 1,4	39,5 ± 4,2	19,6 ± 2,1	13,7 ± 1,2	6,0 ± 0,7	8,8 ± 0,74
48 часов						
Контроль	14,0 ± 1,7	40,8 ± 4,02	20,5 ± 2,5	9,5 ± 1,05	2,3 ± 0,4	4,5 ± 0,6
RVK100	12,9 ± 1,07	39,0 ± 4,5	18,9 ± 2,1	8,7 ± 0,9	2,7 ± 0,3	4,6 ± 0,8
RVK228	11,2 ± 1,5	39,9 ± 3,8	21,3 ± 2,8	14,7 ± 1,9	3,5 ± 0,7	3,5 ± 0,4

бы МНК в течение 24 часов при указанных условиях без вирусов привела к существенным изменениям их состава: произошло снижение процента клеток, экспрессирующих CD3⁺ и CD4⁺, при сохранности процента CD8⁺, отмечено повышение процента НК-клеток, которые, по-видимому, оказались более устойчивыми к такому варианту культивирования; изменения коснулись также субпопуляций активированных Т-клеток.

Через 24 часа в обеих пробах с добавлением вирусов по сравнению с контролем культивирования отмечалось относительное увеличение доли Т-киллеров, экспрессирующих маркер ранней активации (CD8⁺CD38⁺), при этом реакция на RVK228 была более выраженной (RVK228 – 8,8 % ± 0,74 %, RVK100 – 6,0 % ± 0,8 %, контроль – 3,8 % ± 0,45 %). 24-часовая инкубация МНК с RVK сопровождалась также повышением процента CD4⁺ клеток и снижением CD8⁺ клеток, экспрессирующих HLA-DR⁺, при действии RVK100. Через 48 часов культивирования экспрессия маркера ранней активации на Т-хелперах (CD4⁺CD38⁺) превышала контрольные значения только в образцах с добавлением RVK228 (RVK228 – 14,7 ± 1,9 %, RVK100 – 8,7 ± 0,9 %, контроль – 9,5 ± 1,05 %).

Не наблюдалось значительных изменений относительного количества Т-лимфоцитов (CD3⁺), Т-киллеров (CD8⁺), Т-хелперов (CD4⁺), В-лимфоцитов (CD19⁺), а также натуральных киллеров (НК) и натуральных киллеров Т-клеток (НКТ) в опытных образцах по сравнению с контрольными (табл. 1, 2).

Активация лимфоцитов в ответ на взаимодействие с чужеродным агентом, в том числе вирусом, является известным фактом. Однако на данном этапе без дополнительных исследований нельзя точно установить механизмы, лежащие в основе способности штамма RVK228 к поддержанию пролиферации лимфоцитов. Однако существует ряд работ, в которых приводятся результаты, сходные с нашими и исследуются возможные клетки-посредники митогенной активности ротавирусов *in vitro*. Так, в работе Yasukawa с соавт. [12], было выдвинуто предположение о том, что источником митогенного влияния на лимфоциты штамма Wa человеческого ротавируса и штамма NCDC ротавируса коров, являются Т-клетки памяти, ранее контактировавшие с этой группой вирусов, так как данный эффект не наблюдался в опытах с пуповинной кровью, лимфоциты которой были наивными в отношении патогенов. Повторная встреча с вирусом, по мнению авторов, спровоцировала активную пролиферацию Т-клеток памяти и продукцию ими

таких факторов, как интерлейкин-2 (ИЛ-2) и интерферон-γ (ИФН-γ), стимулирующих пролиферацию лимфоцитов [12]. Однако в более поздних исследованиях других авторов было показано, что первичным источником активации лимфоцитов, в том числе Т-клеток, ротавирусами являются плазмацитоидные дендритные клетки (пДК) [13, 14], которые в небольшом количестве присутствуют во всех препаратах МНК. Так, в работе Mesa с соавт. [13] было показано, что пДК при заражении штаммом Wa выделяют в среду провоспалительные цитокины ИЛ-6, фактор некроза опухоли-α (ФНО-α) и ИФН-α, что, в свою очередь, приводит к активации Т-хелперов и продукции ими регуляторных цитокинов ИФН-γ, ИЛ-2 и ИЛ-10. В этом же исследовании было показано, что помимо пДК, восприимчивыми к заражению ротавирусом являются моноциты и В-клетки, при почти полной устойчивости к нему Т-клеток, что связывают с α4-интегрином и другими неизученными факторами [13]. При этом подчёркивается, что инфекция носит кратковременный характер и не влияет на жизнеспособность этих клеток, что согласуется и с результатами нашего эксперимента.

Несмотря на то, что в нашем исследовании не наблюдалось относительного увеличения количества Т-хелперов, о котором говорится в исследовании Yasukawa с соавт. [12], мы можем предположить, что происходит активация данной субпопуляции, о чем свидетельствует увеличение доли CD4⁺CD38⁺ клеток. Является ли активация Т-хелперов прямой или опосредованной антигенпрезентирующими клетками, а также насколько Т-хелперы вовлечены в поддержание пролиферативной активности МНК, ещё предстоит установить. Учитывая, что в нашем исследовании мы изучаем свойства ранее не исследованной группы ротавирусов, механизм их взаимодействия с клетками крови может отличаться от механизмов, приведённых в работах, процитированных выше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследуемые штаммы ротавирусов человека, относящиеся к группе К, впервые описанной в Ростовском институте микробиологии и паразитологии, не обладают цитотоксической активностью в отношении лимфоцитов человека в условиях *in vitro*. Более того, штамм RVK228, вероятно, обладает способностью к активации Т-клеток, однако для проверки данной гипотезы требуются дальнейшие исследования.

Участие авторов:

Кит О.И. – научное редактирование.

Филиппова С.Ю. – анализ и интерпретация данных, подготовка иллюстраций, написание текста статьи.

Тимофеева С.В. – проведение экспериментов с выделением и культивированием лимфоцитов, постановка колориметрического исследования, первичная обработка результатов.

Ситковская А.О. – дизайн исследования, техническое редактирование.

Златник Е.Ю. – концепция исследования и научное редактирование.

Колпаков С.А. – выделение и наращивание штаммов RVK.

Колпакова Е.П. – выделение и наращивание штаммов RVK.

Бондаренко Е.С. – цитофлуориметрический анализ.

Новикова И.А. – научное редактирование.

Список литературы

- Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017 Sep 16;390(10100):1151–1210. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32152-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32152-9)
- Liang M. Oncorine, the World First Oncolytic Virus Medicine and its Update in China. *Curr Cancer Drug Targets*. 2018;18(2):171–176. <https://doi.org/10.2174/1568009618666171129221503>
- Conry RM, Westbrook B, McKee S, Norwood TG. Talimogene laherparepvec: First in class oncolytic virotherapy. *Hum Vaccin Immunother*. 2018 Apr 3;14(4):839–846. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1412896>
- Mesev EV, LeDesma RA, Ploss A. Decoding type I and III interferon signalling during viral infection. *Nat Microbiol*. 2019 Jun;4(6):914–924. <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0421-x>
- Dyer A, Schoeps B, Frost S, Jakeman P, Scott EM, Freedman J, et al. Antagonism of Glycolysis and Reductive Carboxylation of Glutamine Potentiates Activity of Oncolytic Adenoviruses in Cancer Cells. *Cancer Res*. 2019 Jan 15;79(2):331–345. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-1326>
- Russell SJ, Peng K-W, Bell JC. Oncolytic virotherapy. *Nat Biotechnol*. 2012 Jul 10;30(7):658–70. <https://doi.org/10.1038/nbt.2287>
- Колпаков С.А., Колпакова Е.П. Новая группа ротавирусов человека семейства Reoviridae. Живые и биокосные системы. 2014;(10):6.
- Колпаков С.А., Колпакова Е.П., Златник Е.Ю. Штаммовой группы ротавирусов семейства Reoviridae препятствует перевиваемости и росту опухоли яичника крыс в эксперименте. Злокачественные опухоли. 2019;9(3S1):135.
- Златник Е.Ю., Колпаков С.А., Колпакова Е.П., Ситковская А.О., Шульгина О.Г., Непомнящая Е.М. Исследование онколитического действия новой неклассифицированной группы ротавирусов человека семейства Reoviridae на эпидермоидную карциному *in vivo*. Белые ночи 2020: тезисы VI Петербургского международного онкологического форума, Санкт-Петербург, 25–28 июня 2020 г. Санкт-Петербург: Вопросы онкологии, 2020, 138 с.
- Ситковская А.О., Филиппова С.Ю., Златник Е.Ю., Колпаков С.А., Колпакова Е.П., Межевова И.В. и др. Цитотоксическое действие неклассифицированных ротавирусов группы К на культуры клеток T98G и U87MG *in vitro*. *Цитология*. 2020;62(3):189–200. <https://doi.org/10.31857/S0041377120030062>
- Ситковская А.О., Златник Е.Ю., Филиппова С.Ю., Бондаренко Е.С., Ващенко Л.Н., Кечеджиева Э.Э. и др. Влияние интерлейкинов 2, 7, 15 на пролиферацию натуральных киллеров *in vitro*. *Российский биотерапевтический журнал*. 2021;20(1):56–66. <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2021-20-1-56-66>
- Yasukawa M, Nakagomi O, Kobayashi Y. Rotavirus induces proliferative response and augments non-specific cytotoxic activity of lymphocytes in humans. *Clin Exp Immunol*. 1990 Apr;80(1):49–55. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.1990.tb06440.x>
- Mesa MC, Rodríguez L-S, Franco MA, Angel J. Interaction of rotavirus with human peripheral blood mononuclear cells: plasmacytoid dendritic cells play a role in stimulating memory rotavirus specific T cells *in vitro*. *Virology*. 2007 Sep 15;366(1):174–184. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2007.04.007>
- Pane JA, Webster NL, Coulson BS. Rotavirus activates lymphocytes from non-obese diabetic mice by triggering toll-like receptor 7 signaling and interferon production in plasmacytoid dendritic cells. *PLoS Pathog*. 2014 Mar;10(3):e1003998. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003998>

Информация об авторах:

Кит Олег Иванович – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, ResearcherID: U-2241-2017, Scopus Author ID: 55994103100

Филиппова Светлана Юрьевна* – научный сотрудник лаборатории клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4558-5896>, SPIN: 9586-2785, AuthorID: 878784, Scopus Author ID: 57189618843

Тимощева Софья Владимировна – научный сотрудник лаборатории клеточных технологий, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5945-5961>, SPIN: 5362-1915, AuthorID: 1064599

Ситковская Анастасия Олеговна – заведующая лабораторией клеточных технологий, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6035-1756>, SPIN: 1659-6976, AuthorID: 791081, ResearcherID: E-7496-2018, Scopus Author ID: 56381527400

Златник Елена Юрьевна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1410-122X>, SPIN: 4137-7410, AuthorID: 327457, Scopus Author ID: 6603160432

Колпаков Сергей Анатольевич – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории вирусологии, микробиологии и молекулярно-биологических методов исследования ФБУН «Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 5569-4171, AuthorID: 348236

Колпакова Елена Павловна – научный сотрудник лаборатории вирусологии, микробиологии и молекулярно-биологических методов исследования ФБУН «Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 3942-7583, AuthorID: 981877

Бондаренко Елена Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 3117-4040, AuthorID: 865798

Новикова Инна Арнольдовна – к.м.н., заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6496-9641>, SPIN: 4810-2424, AuthorID: 726229