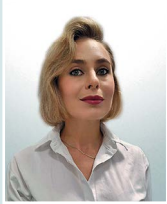


Doi: 10.52341/20738080_2024_133_6_83

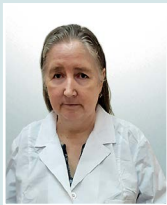
МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ВИРУСА ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ НА ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРИ ИНФИЦИРОВАНИИ



ЗОТОВА А.В.,
к.фарм.н., старший научный
сотрудник лаборатории мо-
лекулярной иммунологии
ФГБНУ «Научно-исследова-
тельский институт вакцин и
сывороток им. И.И. Мечни-
кова», zotovafoto@yandex.ru



МУРЗИНА А.А.,
научный сотрудник лабора-
тории эпидемиологическо-
го анализа и мониторинга
инфекционных заболеваний
ФГБНУ «Научно-исследова-
тельский институт вакцин и
сывороток им. И.И. Мечнико-
ва», alena_11_08@mail.ru



СЕМЕНОВА И.Б.,
д.м.н., ведущий научный со-
трудник лаборатории тера-
певтических вакцин ФГБНУ
«Научно-исследователь-
ский институт вакцин и сыво-
роток им. И.И. Мечникова»,
ibsemanova@yandex.ru



СВИТИЧ О.А.,
член-корреспондент РАН,
д.м.н., профессор РАН, дирек-
тор ФГБНУ «Научно-исследо-
вательский институт вакцин и
сывороток им. И.И. Мечнико-
ва», профессор кафедры ми-
кробиологии, вирусологии и
иммунологии имени академи-

ка А.А. Воробьева ФГАОУ ВО Первый Московский
государственный медицинский университет име-
ни И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский
Университет), svitichoa@yandex.ru

Для поддержания жизненно-го цикла вирус ветряной оспы использует стратегии уклонения от иммунитета, устанавливая латентность в клетках человека, в том числе за счет воздействия на выработку интерферонов путем опосредованного влияния на внутриклеточные механизмы иммунного ответа или прямого заражения иммунных подгрупп, играющих жизненно важную роль в противовирусном иммунитете.

Ключевые слова: ветряная оспа, опоясывающий герпес, врожденный иммунитет, уклонение от иммунитета, интерфероны, противовирусный ответ, иммунные клетки.

MECHANISMS OF VARICELLA ZOSTER VIRUS'S INFLUENCE ON THE IMMUNE RESPONSE DURING INFECTION

Zotova A.V., Murzina A.,
Semenova I., Svitich O.A.

The varicella zoster virus uses the immune evasion strategies to support its life cycle, ensuring latency in the human cells, in particular affecting production of interferons by way of indirect effect on the intracellular immune response mechanisms or directly infecting the immune subgroups which are vital for antiviral immunity.

Key words: varicella, shingles, inborn immunity, immune evasion, interferons, antiviral response, immune cells.

Введение

Вирус ветряной оспы (varicella zoster virus, VBO) является высококонтагиозной антропонозной инфекцией. Первичное инфицирование вирусом приводит к заболеванию ветряной оспой (ВО, varicella zoster). Во взрослом возрасте вирус вызывает опоясывающий герпес (ОГ, herpes zoster), запуская реактивацию вирионов из латентных вирусных геномов, которые персистируют в сенсорных ганглиях нейронов.

В большинстве случаев у иммунокомпетентных лиц заболевание ВО проходит без осложнений. Однако в ряде случаев отмечается нагнаивание везикул вплоть до абсцесса, конъюнктивит, тонзиллит, бронхит, пневмония, редко возможно возникновение миокардита, нефрита, гепатита, артрита. Ветряночный энцефалит, который может приводить к инвалидизации или в редких случаях летальному исходу, встречается в 1% случаев среди всех больных ВО.

В целом осложнения регистрируются с частотой 5–6% (из них 45% – местные осложнения, 30% – неврологические, 20% – бронхолегочные). Для реактивированного вируса характерны системные (лихорадка, озноб, выраженный болевой синдром), а также местные реакции (болезненные везикулярные высыпания вдоль нервных путей).

Согласно данным статистики, приблизительно у 1 из 3 чел. в течение жизни развивается ОГ. К осложнениям ОГ относятся: острый и хронический энцефалит, миелит, быстро прогрессирующий герпетический некроз сетчатки, приводящий к слепоте в 75–80% случаев, офтальмогерпес с контралатеральным гемипарезом в отдаленные сроки, а также поражения желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы.

Наиболее часто развивается постгерпетическая невралгия, которая проявляется в виде длительно продолжающейся жгучей боли даже на фоне исчезновения сыпи и имеет необратимый характер [1].

Способность влиять на иммунокомпетентные клетки, адаптировать клетки организма к собственному жизненному циклу и устанавливать латентность заложена в генетический код вируса ВО и помогает его продуктивному инфицированию.

Влияние вируса ветряной оспы на жизненный цикл клетки, уклонение от иммунитета

Чтобы эффективно продолжать свое развитие, любые организмы, в том числе и вирусы, должны приспосабливаться к условиям жизни. За время своего существования герпесвирусы эволюционировали и научились приспосабливаться к защитным механизмам хозяина. У человека отработаны врожденные и приобретенные механизмы иммунитета, которые помогают эффективно бороться с вирусами. Врожденный иммунитет предназначен для блокирования или ограничения передачи вируса внутри хозяина. Врожденный иммунный ответ человека срабатывает достаточно быстро и включает активность таких клеток, как натуральные киллеры (НК), Т-хелперы типа I (активируют макрофаги), системы комплемента. При этом увеличивается выработка интерферона (ИФН) типа I (ИФН α -интерферон альфа, ИФН β -интерферон бета), ИФН типа II (ИФН γ -интерферон гамма) и ИФН типа III (ИФН λ -интерферон лямбда). Выработка ИФН типа I стимулирует трансляцию собственных белков Мх (семейство белков, определяющих устойчивость клеток к вирусам), олигоаденилатсинтетазы и протеинкиназы, которые, в свою очередь, ингибируют вирусную транскрипцию, трансляцию, репликацию и сборку вирусной ДНК, вызывая противовирусный ответ. Другими словами, ИФН типа I препятствует синтезу вирусных белков, а следовательно, сборке вириона, замедляет распространение вируса, а при выходе в межклеточное пространство тормозит процесс работы рибосом в соседних клетках. ИФН типа II обладает прямым противовирусным действием. Недавние работы показали, что инфекция ВВО может стимулировать выработку ИФН λ , который также обладает прямой противовирусной активностью. Для полного определения роли ИФН типа III (ИФН λ) при инфицировании вирусом ВО требуются дополнительные исследования. Многие вирусы, в том числе вирус ВО, разрабатывали механизмы, которые препятствуют выработке ИФН или препятствуют противовирусным эффектам ИФН. ВВО манипулирует клеточным ответом посредством привлечения ранних белков-регуляторов иммунного ответа.

Предполагается, что ВВО кодирует несколько дополняющих друг друга открытых рамок считывания (ORF), которые позволяют уклоняться от передачи сигналов внутри-

клеточного сигнального пути, центральным компонентом которого является транскрипционный фактор NF κ B (nuclear factor κ B). Так, в работах D. Jones, а позднее E. Sloan было показано, что ВВО напрямую вмешивается в путь NF κ B клетки-хозяина путем секвестрации белков NF κ B в цитоплазме клетки. Более того, домен убиквитинлигазы E3 ВВО ORF61 был необходим для модуляции этого пути ниже триггерных толл-подобных рецепторов (TLR): TLR3, TLR8 и TLR9. Учитывая ключевую роль NF κ B в усилении транскрипции ИФН типа I, вполне вероятно, что выявленная роль E3-убиквитинлигазного домена ORF61 в ограничении ФНО-индуцированной активации (фактор некроза опухоли) NF κ B также будет способствовать ингибирующему эффекту инфекции ВВО в индукции ИФН [2].

Помимо ORF61, ВВО кодирует дополнительные модуляторы передачи сигналов NF κ B, поскольку при моделировании делеции ORF61 у вируса сохраняется способность предотвращать фосфорилирование и деградацию белков [3].

Еще одной мишенью из факторов транскрипции, на которую нацелен ВВО, является ген I, индуцируемый ретиноевой кислотой (retinoic acid-induced 1, RIG-1). Ген RIG1 кодирует одноименный фермент – белок 1, который чувствителен как к РНК, так и ДНК-вирусам и может приводить к выработке ответа ИФН типа I. Таким образом, ВВО нацелен не только на фактор транскрипции NF κ B, но и на RIG1, которые участвуют в выработке воспалительных цитокинов. ВВО может индуцировать супрессор передачи сигналов цитокина 3 (SOCS3) для модуляции передачи сигналов ИФН типа I и репликации вируса. Было продемонстрировано, что ВВО индуцирует образование воспаления через pod-подобные рецепторы (NLR) – NLRP3, что приводит к секреции провоспалительного интерлейкина 1 β (ИЛ) [2].

Путь влияния на врожденный иммунитет хозяина посредством взаимодействия с TLR был описан Wang J.P. и его коллегами, которые показали, что воздействие ВВО на моноциты индуцирует TLR2 и NF κ B-зависимую секрецию ИЛ-6. Предполагается, что ВВО связывается с TLR2 на поверхности клетки посредством гликопротеинов оболочки вириона [4].

Установлен факт взаимодействия ВВО с эндосомальным TLR3, который направлен на распознавание двуцепочечной РНК [5].

Воздействуя на передачу сигналов через регуляторный фактор интерферона 3 (IRF3), ВВО также может ограничивать выработку ИФН типа I. Серин-треониновая киназа, кодируемая геном ORF47, индуцирует атипичное фосфорилирование IRF3, которое ингибирует самодимеризацию IRF3, необходимую для эффективной индукции ИФН β . С другой стороны, белок гена ORF61 может напрямую взаимодействовать с белком IRF3, способствуя убиквитинированию IRF3 и последующей протеасомной деградации. Так-

же было продемонстрировано, что белок IE62 блокирует фосфорилирование IRF3 по трем специфическим остаткам IRF3, ингибируя активацию конструкции репортерного элемента и изменяя пространственную структуру белка [2].

Передача ВВО от респираторных эпителиальных клеток к Т-клеткам происходит в миндалинах и других лимфоидных органах, составляющих кольцо Вальдейера, подобно тому, как вирус Эпштейна–Барра распространяется от В-клеток миндалин к Т-клеткам [6]. В отличие от других альфагерпесвирусов ВВО, инфицируя Т-клетки миндалин во время первичной инфекции и перепрограммируя поверхностные белки Т-клеток и сигнальные пути, способствует их миграции в кожу [7]. Так, было показано, что CD4⁺ Т-клетки, инфицированные ВВО, экспрессируют маркеры активации и белки (такие, как кожный лейкоцитарный антиген [CLA] и рецептор СС-хемокина 4 [CCR4]), повышая вероятность проникновения вируса в кожу и другие ткани [3].

Поражая дендритные клетки (ДК), ВВО способствует распространению инфекции от лимфатических узлов. При исследовании заражения плазмочитарных ДК и эпидермальных клеток было отмечено отсутствие увеличения продукции цитокина ИФН α , что является нехарактерным развитием инфекционного процесса, поскольку отличительная функциональная характеристика плазмочитарных ДК – их мощная способность синтезировать ИФН α после вирусной инфекции. Плазмочитарные ДК, инфицированные ВВО, остаются резистентными к продукции ИФН α даже при стимуляции агонистом TLR9. Gutzeit С. и его коллегами при работе с инфицированными ДК было установлено нарушение секреции ИЛ-12 Т-хелперами типа 1, что связано с нарушением передачи сигналов ниже TLR2. В целом ВВО закодировал множество тактик уклонения от иммунитета при взаимодействии с различными подгруппами ДК [2].

В исследованиях с человеческими фибробластами установлено, что ВВО избирательно подавляет ключевые иммунные молекулы клеточной поверхности (такие, как MHC I, CD80, CD83 и CD86) и снижает стимуляцию аллогенных Т-клеток, активно манипулируя функциональными возможностями ДК, превращая их в неэффективных активаторов Т-клеток [3].

Еще одной мишенью врожденного иммунитета, на которую воздействует вирус ветряной оспы, являются натуральные киллеры (НК). НК представляют собой врожденные цитотоксические лимфоциты, играющие значительную роль в иммунном ответе против вирусной инфекции [8].

Чтобы препятствовать обнаружению НК инфицированных клеток-мишеней, ВВО кодирует ряд иммуномодулирующих компонентов. В частности, было обнаружено снижение экспрессии на клеточной поверхности стрессорных молекул ULBP2 и ULBP3 – двух из восьми человеческих лигандов, кото-

рые распознаются преимущественно рецепторами НК-клеток. В свою очередь, лиганд NKG2D (рецептор, распознающий стрессорные молекулы) активируется на клеточной поверхности, что является свидетельством динамического взаимодействия между иммунным ответом НК и самим вирусом. Предполагается, что влияние на уклонение от иммунитета опосредованного активностью НК-клеток, происходит также за счет снижения регуляции молекулой внутриклеточной адгезии 1 (ICAM-1), которая необходима для адгезии НК- и Т-клеток на клетках-мишенях, для формирования иммунного синапса и уничтожения инфицированных клеток путем лизиса. Помимо лизиса клеток-мишеней посредством взаимодействий рецептор-лиганд НК могут использовать механизмы гибели клеток-мишеней посредством антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (ADCC). Экспрессия CD16 на НК-клетках позволяет задействовать антитела IgG, связанные с клеткой-мишенью, что обычно происходит во время иммунных ответов против патогена. Однако ВВО мощно подавляет экспрессию CD16 на клеточной поверхности НК, что может препятствовать функции ADCC [9].

С другой стороны, ВВО инфицирует сами НК, потенциально используя их для распространения вируса. Campbell T.M. и коллеги пришли к выводу, что НК, инфицированные ВВО, способны передавать инфекцию эпителиальным или фибробластным клеткам, активируя рецепторы хемокинов и регулируя и стимулируя тем самым передвижение клеток и их миграцию из крови в ткани, что указывает на потенциальную роль в распространении вируса во время патогенеза. Подтверждает это в своей работе Jones D., который при исследовании случая тяжелой, персистирующей ВО выявил ДНК ВВО в НК-клетках среди других популяций лимфоцитов [9, 10]. Кроме того, Jones D. в своих работах показал, что НК, инфицированные ВВО, усиливают экспрессию лиганда запрограммированной смерти-1 (PD-L1), потенциально препятствуя эффективным иммунным ответам посредством передаваемого им ингибирующего сигнала [10]. В свою очередь, Gerada С. и др. совсем недавно также показали, что ВВО не только регулирует обнаружение инфицированных клеток, но и напрямую ухудшает функцию НК-клеток [2].

Таким образом, ВВО, влияя на изменение клеточной поверхности инфицированных клеток, вероятно, защищает клетку от эффективного иммунного клиренса посредством НК.

В дополнение к вышесказанному можно привести пример еще одной работы, в которой сообщалось о снижении уровня гранулизына в сыворотке крови у пациентов с ВО, при этом количество циркулирующих НК у пациентов не изменилось. Было высказано предположение, что активность НК снижается в период заболевания ВО, что подтверждает гипотезу об ингибировании функции НК ВВО. В эксперименте также было про-

демонстрировано, что ВВО снижает секрецию НК-клетками как ИФН γ , так и ФНО [2, 11].

Наряду с НК макрофаги, в свою очередь, также очень восприимчивы к инфекции ВВО, что показано в ряде исследований. С одной стороны, вирус влияет на потенциал презентации антигена моноцитами. С другой стороны, инфекция ВВО существенно влияет на продолжительность жизни моноцитов и их способность генерировать сайт-специфические макрофаги. Способность ВВО продуктивно инфицировать и модулировать функцию моноцитов может приводить к тяжелому течению заболевания. Таким образом, единая система врожденного иммунитета (в том числе моноциты-макрофаги), направленная на индукцию и поддержание противовирусного ответа, становится недостаточно эффективной за счет того, что ВВО активно ей противодействует посредством стратегий прямого заражения и уклонения от иммунитета [11].

Программируемую гибель клеток (ПГК) можно рассматривать как врожденный защитный механизм, помогающий устранить резервуар инфекции, замедляя распространение вируса до тех пор, пока хозяин не сможет выработать вирус-специфический адаптивный иммунный ответ. ПГК может быть вызвана клеточными механизмами, непосредственно обнаруживающими часть вируса, например вирусную ДНК, или в ответ на потерю клеточного гомеостаза. Следовательно, многие вирусы, в частности члены семейства *herpesviridae*, включая ВВО, эволюционировали, чтобы вмешиваться в эти пути и облегчить выживание. Существует множество форм ПГК, при этом апоптоз является наиболее хорошо охарактеризованным. За ним следуют некроптоз и пироптоз, и было показано, что ВВО манипулирует всеми тремя путями [11].

ВВО модулирует апоптоз специфичным для типа клеток образом посредством снижения экспрессии Bcl-2 – известного антиапоптотического белка. ВВО индуцирует апоптоз в иммунных клетках (таких, как Т-клетки, В-клетки и моноциты), но при этом не индуцирует апоптоз нейронов [12].

Способность ВВО защищать нейроны от индукции апоптоза была обнаружена при работах с использованием рекомбинантного вируса и мутаций в ORF63, при которых ORF63 был способен экспрессировать только одну копию диплоидного гена. На сегодняшний день остается неясным, почему определенные типы клеток защищены от апоптоза во время инфекции, а другие нет, однако есть данные, позволяющие предположить, что ВВО по-разному изменяет транскрипционный профиль апоптотических генов в нейрональных клетках по сравнению с фибробластами. Поскольку ВВО устанавливает пожизненную латентность в нейронах дорсальных ганглиев, ингибирование апоптоза в нейронах имеет решающее значение для поддержания вирусной латентности и установления реактивации [13].

Известно, что ORF63 является мощным вирусным трансактиватором и может подавлять противовирусную активность, индуцируемую ИФН посредством ингибирования фосфорилирования субъединицы эукариотического фактора инициации 2 (eIF-2). Marieke C. Verweij в своих работах показал, что ВВО посредством ORF63 ингибирует ИФН-опосредованную индукцию регуляторного фактора ИФН (ISG) и снижает экспрессию IRF9. Кроме того, было отмечено незначительное снижение уровня STAT2 и полное ингибирование ИФН-зависимого фосфорилирования STAT2 в ВВО-инфицированных клетках [14].

В экспериментах с мутацией белка ORF66 было показано, что Т-клетки легче подвергаются апоптозу при инфицировании вирусом, в котором экспрессия белка ORF66 нарушена. Следовательно, ORF66 ингибирует апоптоз в Т-клетках. Ранее сообщалось, что протеинкиназа ORF66 обладает способностью удерживать молекулы MNC 1 в аппарате Гольджи инфицированных фибробластов и клеток MeWo [2, 12]. Белок ORF66 предотвращает активацию STAT1 и через регулирование активности ИФН типа I и II посредством нарушения передачи сигналов после связывания рецептора ИФН γ через фосфорилирование STAT1 способствует заражению, реплицированию и установлению латентности в дифференцированных клетках хозяина [11].

Продукты гена ORF12 взаимодействуют с сигнальным путем киназ, регулируемых внеклеточными сигнальными киназами (ERK). Это взаимодействие оптимизирует способность вируса к репликации и вызывает ингибирование пути апоптоза. Действие ORF12 реализуется за счет усиления фосфорилирования и активации Akt зависимым от фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы способом (PI3K) и связано с повышенными уровнями циклина B1, циклина D3 и фосфорилированием гликогенсинтазы 3 β (GSK-3 β), которые имеют решающее значение для поддержания клеточного цикла. Также сообщалось, что активация сигнального пути ERK вызывает фосфорилирование и ингибирование Bim, который, являясь проапоптотическим членом семейства Bcl-2, участвует в клеточном апоптозе. Таким образом, ORF12 способен как стимулировать клеточный цикл через сигнальный путь ERK, так и ингибировать внутриклеточные процессы апоптоза. Влияние ORF12 на апоптоз и развитие клеточного цикла в нейронах еще до конца не изучено [15].

При прорыве защитных механизмов врожденного иммунитета инфицированные кератиноциты высвобождают свежесозрелые вирионы из очага инфекции, и происходит манифестация клинической картины после инкубационного или латентного периода.

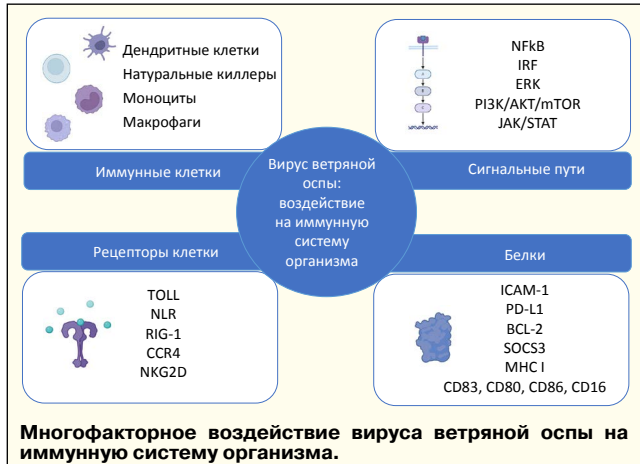
На сегодняшний день существует ограниченное количество препаратов этиотропной терапии ВО и ОГ. Вакцинопрофилактика является эффективной мерой профилак-

ки заболеваний, однако ее использование ограничено в связи с недостатком вакцин [16]. Целесообразно назначение иммуномодуляторов, которые могут скорректировать иммунное звено организма и препятствовать развитию тяжелого течения заболевания.

Заключение

Таким образом, вирус ветряной оспы приводит к модуляции фенотипа рецепторов клеточной поверхности и иммунных функций: влияет на апоптоз инфицированных клеток, препятствует выработке ИФН, взаимодействует с TLR и NLR, подавляет работу НК и макрофагов, устанавливает латентность в ганглиях нейронов за счет влияния на клеточные процессы, воздействуя на различные белки, включая транскрипционные факторы и фосфопротеины, которые регулируют, в свою очередь, важные клеточные пути жизненного цикла клетки во время инфекции (см. рис.).

Тем самым ВВО активно воздействует на компоненты врожденного и адаптивного иммунных ответов, обеспечивая распространение вируса и установление



Многофакторное воздействие вируса ветряной оспы на иммунную систему организма.

пожизненного латентного периода. Крайне важно учитывать механизмы иммуномодуляции и патогенез ВВО при лечении пациентов с ВО или ОГ, а также при разработке профилактических и терапевтических противовирусных препаратов нового поколения. Так, использование иммуномодуляторов при инфекции ВВО может положительно повлиять на иммунный профиль пациента и предотвратить тяжелое течение заболевания.

Литература

1. Pahud B.A., Glaser C.A., Dekker C.L., Arvin A.M., Schmid D.S. Varicella zoster disease of the central nervous system: epidemiological, clinical, and laboratory features 10 years after the introduction of the varicella vaccine // *J Infect Dis.* – 2011; 203(3):316–323. Doi: 10.1093/infdis/jiq066
2. Gerada C., Campbell T.M., Kennedy J.J., McSharry B.P., Steain M., Slobedman B. and Abendroth A. (2020) Manipulation of the Innate Immune Response by Varicella Zoster Virus. *Front. Immunol.* 11:1. Doi: 10.3389/fimmu.2020.00001
3. Preda M., Manolescu L.S.C., Chivu R.D. Advances in Alpha Herpes Viruses Vaccines for Human // *Vaccines (Basel)*. – 2023 Jun 12; 11(6):1094. Doi: 10.3390/vaccines11061094.
4. Wang J.P., Kurt-Jones E.A., Shin O.S., Manchak M.D., Levin M.J., Finberg R.W. Varicella-zoster virus activates inflammatory cytokines in human monocytes and macrophages via Toll-like receptor 2 // *J Virol.* – 2005.
5. Sironi M., Peri A.M., Cagliani R., Forni D., Riva S., Biasin M. et al. TLR3 mutations in adult patients with herpes simplex virus and varicella-zoster virus encephalitis // *J Infect Dis.* – 2017.
6. Zerboni L., Sen N., Oliver S.L., Arvin A.M. Molecular mechanisms of varicella zoster virus pathogenesis // *Nat Rev Microbiol.* – 2014.
7. Sen N., Mukherjee G., Sen A., Bendall S.C., Sung P., Nolan G.P., Arvin A.M. (2014) Single-cell mass cytometry analysis of human tonsil T cell remodeling by varicella zoster virus. *Cell Reports* 24:633–645.
8. Jost S., Altfeld M. Control of human viral infections by natural killer cells // *Annu Rev Immunol.* – 2013.
9. Campbell T.M., Mcsharry B.P., Steain M., Ashhurst T.M., Slobedman B., Abendroth A. Varicella zoster virus productively infects human natural killer cells and manipulates phenotype // *PLoS Pathog.* – 2018.
10. Jones D., Como C.N., Jing L., Blackmon A., Neff C.P., Krueger O. et al. Varicella zoster virus productively infects human peripheral blood mononuclear cells to modulate expression of immunoinhibitory proteins and blocking PD-L1 enhances virus-specific CD8+ T cell effector function // *PLoS Pathog.* – 2019.
11. Ann M. Arvin, Jennifer F. Moffat, Allison Abendroth, Stefan L. Oliver. Varicella-zoster Virus // *Genetics, Pathogenesis and Immunity.* – 2023.
12. Brazeau E., Mahalingam R., Gilden D., Wellish M., Kaufer B.B., Osterrieder N. et al. Varicella-zoster virus-induced apoptosis in MeWo cells is accompanied by down-regulation of Bcl-2 expression // *J Neurovirol.* – 2010.
13. Gerada C., Steain M., Mcsharry B.P., Slobedman B., Abendroth A. Varicella-zoster virus ORF63 protects human neuronal and keratinocyte cell lines from apoptosis and changes its localization upon apoptosis induction // *J Virol.* – 2018.
14. Verweij M.C., Wellish M., Whitmer T., Malouli D., Lapel M., Jonjic S. et al. Varicella viruses inhibit interferon-stimulated JAK-STAT signaling through multiple mechanisms // *PLoS Pathog.* – 2015.
15. Liu X., Cohen J.I. Varicella-zoster virus ORF12 protein activates the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway to regulate cell cycle progression // *J Virol.* – 2013.
16. Вишнёва Е.А., Костинов М.П., Мазанкова Л.Н., Малинникова Е.Ю., Намазова-Баранова Л.С., Плякида А.В., Привалова Т.Е., Ртищев А.Ю., Таточенко В.К., Федосеев М.В., Фельдблюм И.В., Харит С.М. Резолюция Форума экспертов Российской Федерации «Ветряная оспа: серьезная инфекционная угроза для Российской Федерации, которая может быть предотвращена вакцинацией» // *Вопросы современной педиатрии.* – 2019; 18(6):491–494.