

ИММУННАЯ СИСТЕМА ЧЕЛОВЕКА И ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ (ОБЗОР)

УДК 616.523-092:615.37

Поступила 27.12.2013 г.



Д.М. Собчак, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней¹;
Н.Е. Волский, ассистент кафедры инфекционных болезней¹;
Т.А. Свинцова, ассистент кафедры инфекционных болезней¹;
Т.В. Щуклина, врач²;
Т.Ю. Бутина, врач³;
К.В. Кушман, клинический ординатор кафедры инфекционных болезней¹;
О.В. Корочкина, д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней¹

¹Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1;

²Клиническая инфекционная больница №9, Н. Новгород, 603010, ул. Украинская, 1;

³Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, Н. Новгород, 603950, ул. Малая Ямская, 71

В последние годы растет значимость изучения иммунных механизмов формирования различных патологических состояний, что связано с особенностями существования современного человека. Острые заболевания чаще принимают затяжное течение, увеличивается число хронических заболеваний. Главными задачами при изучении иммунной системы человека являются определение нарушенного звена иммунитета, прогнозирование хронизации заболевания, оценка эффективности проводимого лечения.

Вирусная иммунология развивается быстрыми темпами. Однако по-прежнему остаются непонятными многие механизмы взаимодействия организма человека и вирусов, недостаточно изучены функции многих вирусных белков, позволяющих вирусам избегать иммунного надзора. Такие исследования дадут возможность более полно понять патогенез вирусных инфекций, а следовательно, разработать новые виды лечения и профилактики.

В обзоре отражены современные представления о формировании иммунного ответа при герпетической инфекции, механизмы взаимодействия вируса и макроорганизма, основные направления научных исследований в области клиники, диагностики и лечения этой патологии.

Ключевые слова: вирус Эпштейна–Барр; цитомегаловирус; герпетические инфекции; медиаторы иммунного ответа.

English

Human Immune System and Pathogenesis Characteristics of Herpetic Infection (Review)

D.M. Sobchak, D.Med.Sc., Professor, the Department of Infectious Diseases¹;
N.E. Volsky, Tutor, the Department of Infectious Diseases¹;
T.A. Svintsova, Tutor, the Department of Infectious Diseases¹;
T.V. Stchuklina, Physician²;
T.Y. Butina, Physician³;
K.V. Kushman, Resident Medical Practitioner, the Department of Infectious Diseases¹;
O.V. Korochkina, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Infectious Diseases¹

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy, Minin and Pozharsky Square, 10/1, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603005;

²Clinical Infectious Hospital No.9, Ukrainskaya St., 1, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603010;

³Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific and Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Malaya Yamskaya St., 71, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603950

In recent years the significance of knowledge of immune mechanisms of various pathological conditions is growing, since it is related to the survival peculiarities of modern human. Acute diseases are frequently protracted, the number of chronic conditions increasing. The principal tasks of human immune system study is to determine an impaired component of immunity system, make the prognosis of a chronic character of the disease, and assess the provided treatment efficiency.

Для контактов: Собчак Девора Михайловна, тел. моб. +7 960-171-56-92; e-mail: sobchak_devora@mail.ru

Virus immunology is on the fast track. However, there are still many incomprehensible mechanisms of interaction between a human organism and viruses; some functions of many virus proteins enabling viruses to escape immune surveillance are understudied. Such studies will enable to comprehend significantly the pathogenesis of virus infections, and therefore develop new forms of treatment and prevention.

The review presents current views on immune response formation in herpetic infection, the interaction mechanisms of a virus and a macroorganism, the main lines of research in a clinical picture, diagnosis and management of the pathology.

Key words: Epshtein–Barr virus; cytomegalovirus; herpetic infections; immune response mediators.

Основная функция иммунитета — защита от чужеродного для данного конкретного организма, поддержание его внутреннего постоянства, т.е. гомеостаза. В конечном итоге это означает сохранение своей биологической индивидуальности. Учение об иммунном ответе организма человека прошло долгий и сложный путь. До настоящего времени большую ценность сохранили известные труды И.И. Мечникова, в которых сформулирована биологическая теория воспаления, разработаны основы учения об иммунной системе. В дальнейшем эту проблему продолжали изучать такие известные патологи и интернисты, как А.А. Богомолец, И.В. Давыдовский, Н.Н. Сиротинин, А.А. Максимов, Р. Вирхов, Д. Келлер, Ж. Доссе и др. Рост социальной значимости изучения иммунных механизмов формирования различных патологических состояний обусловлен особенностями существования современного человека: острые заболевания чаще принимают затяжное течение, увеличивается число хронических заболеваний. Главными задачами при изучении иммунной системы человека являются идентификация нарушенного звена иммунитета, прогнозирование хронизации инфекционного заболевания, оценка эффективности проводимого лечения.

Показатели иммунной системы человека.

Воздействие возбудителя на организм человека приводит к активации клеток макрофагально-фагоцитарной и Т-эффекторной системы иммунитета. Клетки макрофагально-фагоцитарной системы — основные продуценты фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, названных провоспалительными цитокинами. Действие цитокинов опосредуется через специфические рецепторы, расположенные на поверхностной мембране клетки-мишени. После соединения цитокина с рецептором цитокиновый сигнал передается к ядру клетки и воздействует на генетический аппарат. В результате начинаются синтез новых белков и каскад внутриклеточных реакций, изменяющих функциональное состояние клетки: пролиферация, дифференцировка, активация или выход в запрограммированную смерть (апоптоз) [1–3]. Исключительной особенностью провоспалительных цитокинов является чрезвычайно широкий спектр активирующего действия, включающий каскад иммунопатологических реакций: воздействие на терморегуляторный центр, активация лимфоцитарного звена, повышение активности нейтрофилов, стимуляция фибропластических процессов, стимуляция прокоагулянтной активности, синтез клетками печени белков острой фазы, стимуляция гемопоэза, активация макрофагов [4–6]. ИЛ-1 β ак-

тивирует Т-эффекторную систему иммунитета и дальнейший синтез ИЛ-2, который стимулирует процессы бласттрансформации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток [7, 8]. Одно из важнейших событий в иммунном ответе — представление антигена, в котором участвуют антигенпрезентирующие клетки, молекулы II класса гистосовместимости и Т-хелперы. Т-хелперы не являются гомогенной популяцией клеток. В результате дифференцировки нативных Т-клеток образуются два типа Т-хелперов — Th1 и Th2 [9–11]. Открытие методов количественного анализа цитокинов позволило установить гетерогенность Т-хелперов. Оказалось, что Т-хелперы различаются между собой набором продуцируемых цитокинов: Th1-хелперы продуцируют интерферон (ИНФ- γ), ФНО- β , ИЛ-2, тогда как Th2-хелперы — ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13 [12, 13].

В настоящее время принято считать, что Th1- и Th2-хелперы представляют собой альтернативные состояния экспрессии генов и функции CD4 Т-лимфоцитов. При использовании многократно перевиваемых культур со сменой среды выявлена стабильность поддержания Th1- и Th2-хелперов с неизменным постоянством набора синтезируемых цитокинов [12, 13]. Эксперименты с мышами подтвердили факт стабильности Th1 и Th2 *in vivo* и показали, что ключевыми факторами, определяющими тип иммунитета, являются ИНФ- γ и ИЛ-4. Так, в отсутствие гена ИНФ- γ нарушается иммунный ответ по клеточному типу, поддерживаемый Th1, элиминация ИЛ-4 блокирует Th2-зависимый гуморальный ответ [14–16]. Факторы, направляющие дифференцировку Th2-хелперов, отличаются от тех, которые индуцируют Th1. Данный факт кажется совершенно оправданным, так как развитие Th2 приводит к синтезу цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10, подавляющих всю активность ИЛ-12, ИНФ- γ , а также к синтезу цитокинов ИЛ-1 β и ИНФ- α , которые могут индуцировать синтез Т-клетками ИЛ-2 и ИНФ- γ . Наблюдается также противоположная ситуация, когда цитокины Th1 подавляют продукцию цитокинов, свойственных Th2 [15, 16].

Для цитокинов характерны плейотропность, дублирующие и перекрывающиеся эффекты, взаимодействие разных цитокинов в каскадах единой регуляторной сети. Каскадный характер действия цитокинов объясняется тем, что один цитокин индуцирует продукцию другого цитокина (например, ИЛ-1 β индуцирует продукцию ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и других) [16, 17]. Взаимодействие цитокинов характеризуется синергизмом (например, ТНФ- α с ИНФ- γ) или антагонизмом (например, ИЛ-4 с ИНФ- γ). Сбалансированность цитокиновой регуляции основывается на равновесии аль-

тернативных по биологической активности пулов молекул, нарушение которого ведет к развитию патологии [18–20].

Контакт с возбудителем является сигналом секреции моноцитами провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО- α . Аутокринная стимуляция макрофагов этими цитокинами сопровождается продукцией и секрецией других биологически активных молекул: супероксидных радикалов, простагландинов, лейкотриенов. Мишенями паракринного действия тех же провоспалительных цитокинов становятся эндотелиальные клетки кровеносных сосудов, на которых индуцируется экспрессия адгезивных молекул. Этим обеспечивается приток циркулирующих нейтрофилов и моноцитов в очаг инфекции. ИЛ-8 является аутокринным хемоаттрактантом для эндотелиальных клеток, может функционировать как ангиогенный фактор [19, 20].

Альтернативным регулирующим цитокином для макрофагов служит типичный противовоспалительный цитокин ИЛ-10. Его продуцентами могут быть моноциты, макрофаги, Th2- и даже Th1-лимфоциты. Этот цитокин является физиологическим антагонистом и ингибитором синтеза ИЛ-12, подавляет продукцию ИНФ- γ и весь Th1-ответ. ИЛ-10 ингибирует продукцию макрофагами всех провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО- α), экспрессию рецепторов ФНО- α и ИЛ-12 на естественных киллерах [20, 21]. Кроме ИЛ-10 ингибирующим цитокином является трансформирующий фактор роста (ТФР- β), продуцируемый всеми типами лейкоцитов, в том числе лимфоцитами и макрофагами. Среди эффектов ТФР- β описаны как провоспалительные (хематтрактант для гранулоцитов, стимулятор экспрессии рецепторов цитокинов), так и противовоспалительные (супрессия пролиферации лимфоцитов, ингибция продукции провоспалительных цитокинов, ингибция защитных функций макрофагов) [21]. ТФР- β ингибирует ИЛ-2-зависимую пролиферацию тимоцитов, индуцированную ИЛ-2 продукцией Т-клетками цитокинов, активированные ИЛ-2 цитолитические функции клеток. Особенность ТФР- β состоит в том, что он угнетает продукцию цитокинов и ответ на цитокины обеих альтернативных субпопуляций — Th1 и Th2. В связи с этим антигенспецифические Т-лимфоциты, продуцирующие исключительно ТФР- β , были выделены в особую субпопуляцию — Th3. Наиболее выраженные антагонистические взаимоотношения между ТФР- β , с одной стороны, и ИЛ-12 и ИНФ- γ , с другой, рассматриваются как причина индукции периферической иммунологической толерантности в ответ на введение антигена [23, 24]. Ингибирующее действие ТФР- β на тканевые макрофаги в очаге воспаления опосредовано ограничением продукции ИНФ- γ . Как и другие противовоспалительные цитокины, ТФР- β сдерживает процесс чрезмерной активации макрофагов, ведущий к разрушительным последствиям [23, 24].

Иммунная система и вирусы герпеса. На сегодняшний день открыто более 100 представителей семейства вирусов герпеса, из которых 8 типов патогенны для человека. К ним относятся: вирус простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, вирус ветряной

оспы, цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна–Барр, герпесвирусы человека 6-го, 7-го и 8-го типов. Все 8 типов представлены ДНК-содержащими вирусами с единой морфологией, не дифференцируемой при электронной микроскопии [24].

Патогенез герпетической инфекции взаимосвязан с клиникой и эпидемиологией. Попадая в организм человека, вирус простого герпеса пожизненно персистирует в нем, периодически вызывая рецидивы различной тяжести. В паравертебральных сенсорных ганглиях вирусы герпеса находятся в латентном состоянии. Вирус герпеса распространен повсеместно и является к тому же политропным агентом, поражая различные ткани и вызывая разнообразные формы заболевания:

поражения кожи (герпес кожи, крыльев носа, лица, рук, ягодиц и др.);

поражения слизистых оболочек (стоматит, гингивит, фарингит и др.);

офтальмогерпес (конъюнктивит, кератит, иридоциклит, увеит и др.);

генитальный герпес (воспалительные, везикулярные и язвенные поражения гениталий, цервикального канала матки и придатков);

висцеральные поражения (пневмония, гепатит, эзофагит и др.);

герпетические поражения нервной системы (менингит, энцефалит, неврит, менингоэнцефалит и др.) [24, 25].

Известно, что вирусы герпеса являются облигатными внутриклеточными генетическими паразитами и репродуцируются в ядре инфицированных клеток. Все неопухольевые вирусы вызывают быструю дегенерацию и гибель пораженных клеток. Для опухолевых вирусов характерна длительная связь с клеткой-хозяином. В результате резко изменяются биологические свойства клетки и возрастает ее способность к росту [25]. Вирусы герпеса адсорбируются на липопротеиновых рецепторах. Последовательность процессов, ведущих к образованию вирусов, выглядит следующим образом: синтез вирусного белка — «созревание» белка — связывание белка с вновь образовавшейся вирусной ДНК — образование полных частиц. Освобождение из клетки созревших вирионов происходит разными путями: герпесвирусный нуклеокапсид постепенно «выталкивается» сначала из ядра клетки, а затем из ее цитоплазмы. При этом происходит формирование наружной оболочки за счет мембранных компонентов ядра и цитоплазмы клетки-хозяина. Размножение вирионов ведет к изменению внешнего вида клеток. В отдельных участках клетки (цитоплазме или ядре) образуются скопления включений вирусов, видимые в световой микроскоп. Изменения клеток или наличие в них включений имеет большое диагностическое значение [25, 26].

В ходе эволюции с организмом хозяина у герпесвирусов сформировались различные механизмы для уклонения их от элиминации иммунной системой. Один из таких механизмов, описанный у ДНК-содержащих вирусов, заключается в кодировании гомологов ряда цитокинов, хемокинов и их рецепторов, играющих ключевую роль в иммунном ответе. Исследование таких

вирусных цитокинов и раскрытие их роли в патогенезе заболевания может способствовать разработке новых подходов к иммуномодулирующей терапии [25, 26].

Помимо использования гомологов цитокинов у вирусов реализуются и другие способы уклонения от иммунного ответа. Так, антигенная вариация может радикально влиять на формирование иммунных реакций, а также ускорить появление новых защитных механизмов. Многие вирусные белки блокируют эффекторские функции цитокинов, например противовирусный эффект ИНФ или же ФНО-зависимый апоптоз, причем описаны и внутриклеточные антагонисты проведения сигналов через рецепторы ФНО и ИЛ-1 [27]. Интересным примером того, каким образом вирусы вклиниваются в сигнальные каскады цитокинов, может служить белок LMP1 вируса Эпштейна–Барр, привлекающего компоненты проведения сигналов, ассоциированных с TNFR и CD40 и способствующих вирусной репликации [28].

Все герпесвирусы являются ДНК-содержащими, сходны по морфологии, типу нуклеиновой кислоты, способу репродукции в ядрах инфицированных клеток и размерам, а также по способности индуцировать латентную, острую и хроническую инфекцию у человека [28, 29].

В настоящее время используется современная классификация герпесвирусов, где семейство герпесвирусов подразделяют на три подсемейства — α , β , γ :

1) α -герпесвирусы обычно персистируют в центральной нервной системе (в сенсорных ганглиях), поддерживая латентную инфекцию, которая нередко проявляется как периодически обостряющееся заболевание (ВПГ-1, ВПГ-2). Эти герпесвирусы характеризуются коротким циклом репродукции с цитопатическим эффектом в клетках инфицированных культур;

2) β -герпесвирусы отличаются менее выраженной цитопатичностью клеток, длительным циклом репликации. Они вызывают возникновение манифестной и латентной инфекции в слюнных железах, почках и других органах, могут быть причиной генерализованных поражений у новорожденных детей и взрослых при иммунодефицитных состояниях (цитомегаловирусная инфекция, внезапная экзантема, синдром хронической усталости);

3) γ -герпесвирусы характеризуются тропизмом к В- и Т-лимфоцитам (но репродуцируются в основном в В-клетках), лимфоидным клеткам, в которых они способны размножаться и длительно персистировать. Эти вирусы нередко являются причинами тяжелых, смертельных лимфом и лейкозиев, саркомы Капоши, развитию которых способствуют дополнительные факторы — экзогенные, генетические и другие.

Диаметр зрелого вириона герпесвируса — 120–200 нм. Вирус имеет сферическую форму, в его состав входят четыре структурных компонента:

1) сердцевина — геном представлен вирусной ДНК — линейная двунитевая молекула с коротким и длинным компонентами, в составе имеет 80 генов;

2) суперкапсид с внешней оболочкой (envelop), пронизанный гликопротеиновыми шипами, типоспецифи-

ческими антигенами, по которым определяют отдельные серотипы герпесвирусов;

3) внутренняя оболочка (tegumentum) — расположена между суперкапсидом и капсидом;

4) капсид, построенный из 162 капсомеров, диаметром 100–120 нм, организован по типу кубической симметрии, представлен группоспецифическими для каждого подсемейства антигенами.

В структуре вириона более 30 структурных белков (гликопротеинов), семь из которых (gB, gC, gD, gE, gF, gG, gX) находятся на поверхности и вызывают образование вируснейтрализующих антител [30].

Репродукция герпесвируса в чувствительных клетках — сложный процесс, протекающий с участием вирионных, клеточных, вирусиндуцированных и вирусомодифицированных энзимов. На поверхности вириона представлено 11 белков, 10 из которых гликозилированы. Гликопротеины gB, gD, gE взаимодействуют с молекулами рецепторов на наружной мембране клеток-мишеней [24]. После слияния вирусной и клеточной мембран в цитоплазму высвобождаются белки текумента, содержащиеся между наружной вирусной оболочкой и капсидом. Один из них (VHS) подавляет трансляцию клеточных белков, а другой (α -TIF) проникает в ядро и иницирует транскрипцию ранних (α) генов герпесвируса. Капсиды транспортируются к ядерным порам, где вирусная ДНК (вДНК) высвобождается из капсидов, проникает в ядро и замыкает кольцо [30, 31].

Механизмы уклонения вируса от иммунного ответа в целом могут быть разделены на три группы: 1) изменения иммунодоминантных эпитопов; 2) препятствие клеточному иммунитету, подавление презентации вирусных пептидов и подавление активности натуральных киллеров (NK-клеток); 3) подавление реализации эффекторных функций, например экспрессии цитокинов, а также апоптоза инфицированных клеток [32, 33].

Основные эффекторные клетки, принимающие участие в антивирусном ответе — NK-клетки и цитотоксические Т-лимфоциты, которые синтезируют провоспалительные медиаторы и напрямую лизируют зараженные клетки, а также В-лимфоциты, продуцирующие антитела, которые становятся специфичными для вирусных антигенов с помощью Т-хелперов. Персистирующие вирусы приобрели некоторые механизмы для того, чтобы уменьшить взаимодействие с иммунной системой хозяина, позволяющие им реплицироваться и распространяться среди здоровых людей [34].

В последние годы продолжалось активное изучение показателей гуморального и клеточного иммунитета. В остром периоде инфекционного мононуклеоза наличие ДНК вируса Эпштейна–Барр, выявленное методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови, позволяет подтвердить диагноз у 100% больных, реакция Хофф–Бауэра давала положительный результат только в 80%. Капсидные антитела класса IgM к вирусу Эпштейна–Барр в остром периоде болезни и в период ранней реконвалесценции выявлялись соответственно у 85 и 90% больных. Ранние антитела к

вирусу Эпштейна–Барр класса IgG в остром периоде инфекционного мононуклеоза и в периоде ранней реконвалесценции обнаруживались соответственно у 68 и 70%, а нуклеарные антитела обнаруживались только у 10% больных в остром периоде инфекционного мононуклеоза, тогда как к 12-му месяцу наблюдения они выявлялись у 95–97% пациентов. У 1/3 больных, перенесших инфекционный мононуклеоз, активная репликация вируса Эпштейна–Барр сохранялась в течение длительного времени (не менее двух лет) [35].

При лабораторной диагностике герпесвирусных инфекций у больных с острыми лейкозами обнаружены серологические и молекулярные маркеры всех искомым герпесвирусов [36, 37]. Для вируса Эпштейна–Барр отмечено уменьшение частоты выявления маркеров после химиотерапии. У больных с резистентным течением острого лейкоза определялись маркеры активной репликации вируса Эпштейна–Барр. Установлено, что после химиотерапии частота выявления герпесвируса человека 6-го типа в крови увеличивалась в несколько раз, а в костном мозге — в 2 раза.

При изучении влияния бессимптомной герпесвирусной инфекции на женскую репродуктивную систему определялась достоверно высокая частота обнаружения вируса Эпштейна–Барр в клетках эндометрия у женщин с самопроизвольными выкидышами [38]. Выявлялись гормонально-зависимый характер активации эндометрита, ассоциированного с ВПГ, и преобладание Th 1-го типа у обследуемых больных. Делалось заключение, что герпесвирусная инфекция, в том числе в бессимптомной форме, может приводить к бесплодию.

Исследование функционального состояния различных органов и систем у больных с герпесвирусными инфекциями показало, что инфекционный мононуклеоз может протекать с явлениями миокардита [38, 39]. Выявлены нарушения функции проводимости у 1,5% пациентов, сократимости — у 27,5%, сделаны выводы о возможности дальнейшего нарушения функции автоматизма, проводимости и электрической нестабильности.

При оценке цитотоксических реакций лимфоцитов крови у детей, больных инфекционным мононуклеозом, отмечено, что клинико-гематологическая манифестация сопровождается увеличением содержания CD4 и CD8 лимфоцитов в периферической крови на фоне пониженной секреции ИНФ- γ и ФНО- α , что характерно для ранней фазы реконвалесценции [40]. При инфекционном мононуклеозе активируется Fas-зависимый апоптоз лимфоцитов, о чем свидетельствует увеличение содержания CD95 и CD95L клеток в крови, наиболее выраженное в острый период болезни. Нарушение функции цитотоксических Т-лимфоцитов при инфекционном мононуклеозе в острый период и в период ранней реконвалесценции обусловлено снижением ИНФ- γ и ФНО- α [41–43].

Установлено, что вирус Эпштейна–Барр является этиологическим агентом ряда доброкачественных и злокачественных опухолей. Обнаружено, что латентный мембранный белок вируса LMP1 (признанный в качестве вирусного белка-онкогена) различного кли-

нического и географического происхождения характеризуется разными типами аминокислотных мутаций, влияющих на его биологическую активность. Среди точечных замен аминокислот абсолютно преобладают мутации S366T, F106Y, 185L, E328Q, связанные с усилением трансформирующей активности и снижением цитотоксичности молекул LMP1 [44, 45].

При верификации ДНК ВПГ, цитомегаловируса с использованием ПЦР выявлена связь врожденных аномалий развития с внутриутробным инфицированием данными возбудителями в 85,9% случаев. На основании представленных наблюдений авторы предположили, что внутриутробные инфекции могут приводить к формированию врожденных пороков развития [44, 45].

Изучение клинико-лабораторных особенностей инфекционного мононуклеоза у взрослых показало, что одним из характерных признаков инфекционного мононуклеоза служит поражение печени, которое наблюдается в 75% случаев и проявляется гепатомегалией, умеренным нарушением билирубинового обмена, повышением активности трансаминаз (от 2 до 10 норм), сохраняющимся в периоде реконвалесценции у 13% больных. Заболевание в 4,8% случаев протекает в виде острого гепатита желтушной формы, в 7% случаев может осложниться инфекционно-токсическим миокардитом и сочетаться с реактивацией цитомегаловирусной инфекции [43, 46].

Герпетические инфекции были изучены как фактор формирования вторичных иммунодефицитов в детском возрасте [43, 46]. У детей, переболевших герпетической инфекцией в раннем возрасте, отмечалось снижение показателей иммунного статуса и уровня эндогенных интерферонов в крови. Установлено, что текущая герпетическая инфекция является ведущим фактором в формировании состояния вторичного иммунодефицита у детей.

При исследовании воздействия ВПГ и цитомегаловируса в семенной жидкости у мужчин обнаружено, что ВПГ чаще встречался при идиопатическом бесплодии и коррелировал со снижением количества активно-подвижных сперматозоидов и уменьшением доли морфологически нормальных форм половых клеток [47, 48].

Для объективной оценки наличия эндогенной интоксикации и иммунопатологических реакций у детей, инфицированных вирусом Эпштейна–Барр, исследовались уровни молекул средней массы и циркулирующих иммунных комплексов. С целью изучения выраженности иммунопатологических реакций определялись титры аутоантител в сыворотке крови к тканям сердца, печени, селезенки, поджелудочной железы, почек, кишечника, тимуса, легких и мозга микрометодом в реакции пассивной гемагглютинации с использованием приоритетных противоорганных эритроцитарных диагностикомов, а также содержание медиаторов иммунного ответа [49, 50]. Установлено, что первичная инфекция, протекающая в форме инфекционного мононуклеоза, сопровождалась развитием эндогенной интоксикации, более выраженной, но менее продолжительной, чем при реактивации процесса. При недостаточной реактивации клеточного иммунитета и смещении баланса

цитокинов в сторону Th2-ответа при реактивации инфекции наблюдалось значительное усиление аутоенсибилизации к тканям различных органов. Наибольшие уровни аутоантител отмечались к тканям кишечника и печени. Это свидетельствовало об активации аутоиммунных процессов в ходе формирования органопатологии при инфицировании вирусом Эпштейна–Барр.

Комплексное клинико-лабораторное исследование показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета у больных с демиелинизирующими полинейропатиями (синдром Гийена–Барре), ассоциированными с вирусом Эпштейна–Барр, выявило многочисленные иммунологические сдвиги по сравнению со здоровыми людьми. Повышен уровень аутоантител к ганглиозидам клеточных мембран периферических нервов. Сделан вывод о возможности использования иммунологических показателей (количество CD3 клеток, CD3 HLA-DR клеток и уровень IgM) для дифференциальной диагностики разных форм синдрома Гийена–Барре в ранние сроки болезни [51–53].

Большое количество исследований посвящается изучению распространенности эндогенных инфекций перинатального периода и их клинико-неврологических проявлений у детей и подростков. У детей с клинико-неврологическими симптомами, которые проявляются формированием умственной отсталости, двигательными нарушениями, задержками развития, детским церебральным параличом, эпилепсией, цефалгическим синдромом, гиперреактивностью, невротическим и цереброастеническим синдромом, ГВЧ 6-го типа был идентифицирован в 67% случаев, вирус Эпштейна–Барр — в 36%, цитомегаловирус — в 11%, ВПГ 1-го и 2-го типа — в 11% случаев [52, 53].

Продолжается изучение активности противогерпетических вакцин [53–56]. Показано преимущество комбинированного применения вакцины Витагерпавак («Витафарма», Россия) и иммуномодулятора Гиаферона («Витафарма», Россия). Установлено, что новая лекарственная форма препарата в виде свечей позволяет не только усилить иммуногенность и протективные свойства вакцины, но и сократить кратность ее применения и обеспечить удобство использования.

Большое внимание уделяется исследованию взаимосвязи [57] герпесвирусных инфекций и репродуктивной функции человека. Анализ представленных результатов [57] позволяет сделать следующие выводы: ВПГ вызывает нарушение сперматогенеза, уменьшает пролиферативную активность сперматогониев, увеличивает апоптоз половых клеток. Показана внутригаметная локализация герпесвирусов.

Изучаются патогенетические механизмы герпетических гепатитов, вызванных цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна–Барр, ГВЧ 6-го типа. Описан механизм антителозависимого цитолиза гепатоцитов, пораженных герпесвирусами, под влиянием Т-супрессоров и естественных киллеров. При желтушных формах герпетического гепатита ДНК вирусов выявляются преимущественно в CD3, CD4, CD8 лимфоцитах, тогда как при мононуклеозоподобных формах в основном инфицированы В-лимфоциты [58, 59].

Продолжается совершенствование ранней дифференциальной диагностики вариантов инфекционного мононуклеоза, ассоциированного с герпесвирусами 4-го и 5-го типов у детей. Показано, что у детей со смешанным инфицированием (вирус Эпштейна–Барр + цитомегаловирус) более выражены лимфопролиферативный синдром, высокая лихорадка, ангина с наложениями и отмечается положительная проба на гетерофильные антитела [58–61].

Вирусная иммунология развивается быстрыми темпами. Однако по-прежнему остаются непонятными многие механизмы взаимодействия организма человека и вирусов, недостаточно изучены функции многих вирусных белков, позволяющих вирусам избегать иммунного надзора. Требуется исследование, которые дадут возможность полностью понять патогенез вирусных инфекций и, следовательно, разработать новые виды лечения и профилактики.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература

1. Акберова С.И., Ершов Ф.И., Мусаев П.И. и др. Динамика интерферонового статуса у больных с герпетическими кератитами при лечении индукторов интерферона. Вестник офтальмологии 2008; 1: 33–35.
2. Исаков В.А. Современные методы лечения герпетической инфекции. Terra Medica 1997; 3: 2–6.
3. Belyakov I.M., Isakov D., Zhu Q., et al. A novel functional CTL avidity/activity compartmentalization to the site of mucosal immunization contributes to protection of macaques against simian/human immunodeficiency viral depletion of mucosal CD4+ T cells. J Immunology 2007; 178(11): 7211–7221.
4. Катагадзе З.Г. Иммунодиагностика и иммунотерапия. Вестник РАМН 1999; 5: 19–22.
5. Belyakov I.M., Kuznetsov V.A., Kelsall B., et al. Impact of vaccine-induced mucosal high avidity CD8+ CTLs in delay of AIDS-viral dissemination from mucosa. Blood 2008; 3258: 3258–3264.
6. Masopust D., Choo D., Vezyes V. Dynamic T-cell migration program provides resident memory within intestinal epithelium. J Exp Med 2010; 207(3): 533–564, <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20090858>.
7. Paludan S.R., Bowie A.G., Horan K.A., Fitzgerald K.A. Recognition of herpesviruses by the innate immune system. Nat Rev Immunol 2011; 11(2): 143–154, <http://dx.doi.org/10.1038/nri2937>.
8. Wakim L.M., Woodward A., Bevan M.J. Memory T cells persisting within the brain after local infection show functional adaptations to their tissue of residence. Proc Nat Acad Sci USA 2010; 107(42): 17872–17879, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1010201107>.
9. West J.A., Gregory S.M., Sivaraman V., et al. Activation of plasmacytoid dendritic cells by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. J Virol 2011; 85(2): 895–904, <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.01007-10>.
10. Караулов А.В., Евсегнеева И.В., Тюленева Е.Б. Изучение содержания растворимых форм дифферен-

- цировочных антигенов у больных с сахарным диабетом. Российский биотерапевтический журнал 2006; 1: 75–79.
11. Ballantyne C.M., Kozak C.A., O'Brien W.E., Beaudet A.L. Assignment of the gene for intercellular adhesion molecule-1 (Icam-1) to proximal mouse chromosome 9. *Genomics* 1991; 9(3): 547–550, [http://dx.doi.org/10.1016/0888-7543\(91\)90423-C](http://dx.doi.org/10.1016/0888-7543(91)90423-C).
 12. Абдулмеджиева А.Г., Торганова И.Г., Витязева И.И. Влияние бессимптомной формы герпес-вирусной инфекции на эффективность лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология* 2009; 1: 45–48.
 13. Носик Н.Н., Стаханова В.М. Лабораторная диагностика вирусных инфекций. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2000; 2: 70–78.
 14. Тимченко В.Н., Чернова Т.М. Инфекционный мононуклеоз: проблемы диагностики и лечения. *Terra Medica* 2006; 1: 62–65.
 15. Кадагидзе З.Г., Заботина Т.Н., Короткова О.В. Современные возможности использования иммунологических показателей при иммунотерапии онкологических больных. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина* 1996; 1: 50–55.
 16. Barreiro O., Yöğez-Mó M., Sala-Valdés M., et al. Endothelial tetraspanin microdomains regulate leukocyte firm adhesion during extravasation. *Blood* 2005; 105(7): 2852–2861.
 17. Степанова Е.В. Герпесвирусные заболевания и ВИЧ-инфекция. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия 2009; 2: 16–30.
 18. Fleming D.T., McQuillan G.M., Johnson R.E., et al. Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994. *NEJM* 1997; 16: 1105–1111.
 19. Калугина М.Ю., Каржас Н.В., Козина В.И. и др. Герпетические инфекции у больных с иммунодефицитным состоянием. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии* 2009; 1: 79–80.
 20. Степанова Е.В., Пантелеева О.В., Рассохин В.В. Гнойно-септические и оппортунистические заболевания при ВИЧ-инфекции. *Вестник гематологии* 2010; 1: 64–65.
 21. Новиков В.В., Чеснокова Т.В., Монакова Э.А. Роль растворимых форм CD38, CD50, CD95 антигенов в модуляции иммунного ответа при цитомегаловирусной инфекции. *Паллиативная медицина и реабилитация* 2005; 1: 75.
 22. Адиева А.А., Гаджиева З.С., Каск Л.Н. и др. Полимеразная цепная реакция *in situ* для выявления ДНК вируса простого герпеса и цитомегаловируса в материалах аутопсии плодов и умерших новорожденных. *Вопросы диагностики в педиатрии* 2010; 2(2): 20–25.
 23. Бочарова Е.Н., Курило Л.Ф., Шилейко Л.В. и др. Анализ популяции половых клеток в эякуляте мужчин, инфицированных вирусом простого герпеса. *Онтогенез* 2008; 1: 47–57.
 24. Науменко В.А., Куц А.А. Герпесвирусы и мужское бесплодие: есть ли связь? *Вопросы вирусологии* 2013; 3: 4–8.
 25. Гаджиева З.С., Цибилов А.С., Новикова С.В. Выявление маркеров герпесвирусной инфекции у беременных женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии* 2010; 2: 15–21.
 26. Куц А.А., Дегтярева М.В., Малиновская В.В. и др. Эффективность лечения рекомбинантным интерфероном α -2 (Вифероном) у недоношенных детей с тяжелыми внутриутробными инфекциями. *Детские инфекции* 2009; 3: 40–44.
 27. Науменко В.А., Климова Р.Р., Курило Л.Ф. и др. Выявление вируса простого герпеса в мужских половых клетках при экспериментальной инфекции органной культуры семенника и в эякуляте мужчин с нарушениями фертильности. *Акушерство и гинекология* 2010; 3: 42–46.
 28. Купаев В.И., Давыдкин И.Л., Россиев В.А. Анализ инфекционных осложнений у больных с гемобластозами. *Вестник гематологии* 2010; 1: 41–44.
 29. Coen D.V., Schaffer P.A. Antihherpesvirus drugs: a promising spectrum of new drugs and drug targets. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2(4): 278–288.
 30. Долгих Т.И., Ершов А.В., Минакова Е.Ю., Запарий Н.С. Иммунологическая характеристика впервые возникшей герпетической инфекции. *Инфекционные болезни* 2010; 8(1): 25–28.
 31. Johnson R.W. Herpes zoster in the immunocompetent patient: management of post-herpetic neuralgia. *Herpes* 2003; 10(2): 38–45.
 32. Raborn G.W., Grace M.G.A. Recurrent herpes simplex labialis: selected therapeutic options. *J Can Dental Association* 2003; 69(8): 498–502.
 33. Braun R.E., Lo D., Pinkert C.A. Infertility in male transgenic mice: disruption of sperm development by HSV-tk expression in postmeiotic germ cells. *Biol Reprod* 1990; 43(4): 684–693, <http://dx.doi.org/10.1095/biolreprod43.4.684>.
 34. Eggert-Kruse W., Reuland M., Johannsen W., et al. Cytomegalovirus (CMV) infection — related to male and/or female infertility factor? *Fertil Steril* 2009; 91(1): 67–82, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.11.014>.
 35. Gribencha S.V., Bragina E.E., Abdumalikov R.A., et al. Detection of type 2 herpes simplex virus in cells of spermatogenic epithelium in infected testes of guinea pigs. *Bull Exp Biol Med* 2007; 144(1): 73–76.
 36. Вайншенкер Ю.И., Калинина О.В., Нуралова И.В. и др. Маломанифестные инфекции перинатального периода и их клинико-неврологические проявления у детей и подростков. *Инфекционные болезни* 2013; 1: 44–49.
 37. Hill C., McKinney E., Lowndes C.M., et al. Epidemiology of herpes simplex virus types 2 and 1 amongst men who have sex with men attending sexual health clinics in England and Wales: implications for HIV prevention and management. *Euro Surveill* 2009; 14(47): 19418.
 38. Вязьмина Е.С., Новиков В.В., Добротина Н.А. и др. Сывороточный уровень цитокинов и растворимых форм мембранных антигенов клеток иммунной системы при сифилисе. *Цитокины и воспаление* 2002; 1(3): 15–19.
 39. Hall C.B., Caserta M.T., Schnabel K., et al. Chromosomal integration of human herpesvirus 6 is the major mode of congenital human herpesvirus 6 infection. *Pediatrics* 2008; 122(3): 513–520, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2007-2838>.
 40. Cai L.Y., Kato T., Nakayama M., et al. HSV type 1 thymidine kinase protein accumulation in round spermatids induces male infertility by spermatogenesis disruption and apoptotic loss of germ cell. *Reprod Toxicol* 2009; 27(1): 14–21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2008.11.052>.
 41. Климова Р.Р., Науменко В.А., Курило Л.Ф. и др. Влияние вируса простого герпеса на сперматогенез мыши при экспериментальной инфекции органной культуры фрагмента семенника. *Андрология и генитальная хирургия* 2009; 4: 44–49.
 42. Абдулмеджидова А.Г., Курило А.Г., Шилейко Л.В. и

др. Бессимптомная форма генитального герпеса и бесплодие у мужчин. Урология 2007; 3: 56–58.

43. Kapranos N.C., Kotronias D.C. Detection of herpes simplex virus in first trimester pregnancy loss using molecular techniques. *In vivo* 2009; 23(5): 839–842.

44. Науменко В.А., Тюленев Ю.А., Сегал А.С. и др. Влияние вируса простого герпеса на сперматогенез. Урология 2011; 6: 32–36.

45. Климова Р.Р., Чичиев Е.В., Науменко В.А. Вирус простого герпеса и цитомегаловирус в эякуляте мужчин: вирус простого герпеса чаще встречается при идиопатическом бесплодии и коррелирует со снижением показателей спермы. Вопросы вирусологии 2010; 1: 27–31.

46. Kapranos N.C., Petrakou E., Anastasiadou C., Kotronias D. Detection of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and Epstein–Barr virus in the semen of men attending an infertility clinic. *Fertil Steril* 2003; 79(3): 1566–1570, [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(03\)00370-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(03)00370-4).

47. Krikun G., Lockwood C.J., Abrahams V.M., et al. Expression of Toll-like receptors in the human decidua. *Histol Histopathol* 2007; 22(8): 847–854.

48. Le H.V., Schoenbach V.J., Herrero R., et al. Herpes simplex virus type-2 seropositivity among ever married women in South and North Vietnam: a population-based study. *Sex Transm Dis* 2009; 36(10): 616–620, <http://dx.doi.org/10.1097/OLQ.0b013e3181a8cde4>.

49. LeGoff J., Sausseure E., Boulanger M.C., et al. Unexpected high prevalence of herpes simplex virus (HSV) type-2 seropositivity and HSV genital shedding in pregnant women living in an East Paris suburban area. *Int J STD AIDS* 2007; 18(9): 593–595, <http://dx.doi.org/10.1258/095646207781568457>.

50. Касымова Е.Б., Башкина О.А., Галимзянов Х.М., Неталиева С.Ж. Инфекционный мононуклеоз у детей, ассоциированный с вирусами герпеса 4-го и 5-го типов. *Инфекционные болезни* 2012; 3: 44–47.

51. Emmert D.H. Treatment of common cutaneous herpes simplex virus infections. *Am Fam Physician* 2000; 61(6): 1697–1706.

52. Munjoma M.W., Kureva E.N., Masingire M.P., et al. The prevalence, incidence and risk factors of herpes simplex virus type 2 infection among pregnant Zimbabwean women followed up nine months after childbirth. *BMC Women's Health* 2010; 10: 2, <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6874-10-2>.

53. Pallier C., Tebourbi L., Chopineau-Proust S., et al. Herpesvirus, cytomegalovirus, human sperm and assisted fertilization. *Hum Reprod* 2002; 17(5): 1281–1287, <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/17.5.1281>.

54. el Borai N., Inoue M., Lefèvre C., et al. Detection of herpes simplex DNA in semen and menstrual blood of individuals attending an infertility clinic. *J Obstet Gynaecol Res* 1997; 23(1): 17–24.

55. Учайкин В.Ф., Смирнов А.В., Чуелов С.Б., Россина А.Л. Герпесвирусные гепатиты. *Инфекционные болезни* 2012; 3: 80–82.

56. Wu K.H., Zhou Q.K., Huang J.H., et al. Infection of cytomegalovirus and herpes simplex virus and morphology of infected spermatogenic cells in infertile men. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2007; 13(12): 1075–1079.

57. Yang Y.S., Ho H.N., Chen H.F. Cytomegalovirus infection and viral shedding in genital tract of infertile couples. *J Med Virol* 1995; 45(2): 179–182.

58. Львов Н.Д. Герпесвирусы человека — системная, ин-

тегративная, лимфопролиферативная иммуноонкопатология. *Русский медицинский журнал* 2012; 20(22): 1133–1137.

59. Гервазиева В.Б., Самойликов П.В. Взаимодействие вирусов семейства Herpesviridae с иммунной системой человека. *Аллергология и иммунология* 2010; 11(1): 31–41.

60. Nagasako E.M., Johnson R.W., Griffin D.R., Dworkin R.H. Rash severity in herpes zoster: correlates and relationship to postherpetic neuralgia. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46(6): 834–839.

61. Wrathall A.E., Simmons H.A., Van Soom A., Simmons A.E. Evaluation of risk of viral transmission to recipients of bovine embryos arising from fertilisation with virus-infected semen. *Theriogenology* 2006; 65(2): 247–274, <http://dx.doi.org/10.1016/j.theriogenology.2005.05.043>.

62. Lekström-Himes J.A., Dale J.K., Kingma D.W., et al. Periodic illness associated with Epstein–Barr virus infection. *Clin Infect Dis* 1996; 22(1): 22–27.

63. Dimarco G.S. Management of herpesvirus infections in the immunocompromised host with and without HIV infection. *Building International Congress*. London; 2006.

References

1. Akberova S.I., Ershov F.I., Musaev P.I., et al. Dynamics of interferon status in patients with herpetic keratitis in the treatment of interferon inducers. *Vestnik oftal'mologii* 2008; 1: 33–35.

2. Isakov V.A. Modern treatment techniques of herpetic infection. *Terra Medica* 1997; 3: 2–6.

3. Belyakov I.M., Isakov D., Zhu Q., et al. A novel functional CTL avidity/activity compartmentalization to the site of mucosal immunization contributes to protection of macaques against simian/human immunodeficiency viral depletion of mucosal CD4+ T cells. *J Immunology* 2007; 178(11): 7211–7221.

4. Katagadze Z.G. Immunodiagnosis and immunotherapy. *Vestnik RAMN* 1999; 5: 19–22.

5. Belyakov I.M., Kuznetsov V.A., Kelsall B., et al. Impact of vaccine-induced mucosal high avidity CD8+ CTLs in delay of AIDS-viral dissemination from mucosa. *Blood* 2008; 3258: 3258–3264.

6. Masopust D., Choo D., Vezyes V. Dynamic T-cell migration program provides resident memory within intestinal epithelium. *J Exp Med* 2010; 207(3): 533–564, <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20090858>.

7. Paludan S.R., Bowie A.G., Horan K.A., Fitzgerald K.A. Recognition of herpesviruses by the innate immune system. *Nat Rev Immunol* 2011; 11(2): 143–154, <http://dx.doi.org/10.1038/nri2937>.

8. Wakim L.M., Woodward A., Bevan M.J. Memory T cells persisting within the brain after local infection show functional adaptations to their tissue of residence. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(42): 17872–17879, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1010201107>.

9. West J.A., Gregory S.M., Sivaraman V., et al. Activation of plasmacytoid dendritic cells by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *J Virol* 2011; 85(2): 895–904, <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.01007-10>.

10. Karaulov A.V., Evsegneeva I.V., Tyuleneva E.B. The study of soluble differential antigen content in patients with diabetes mellitus. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* 2006; 1: 75–79.

11. Ballantyne C.M., Kozak C.A., O'Brien W.E., Beaudet A.L. Assignment of the gene for intercellular adhesion molecule-1

- (Icam-1) to proximal mouse chromosome 9. *Genomics* 1991; 9(3): 547–550, [http://dx.doi.org/10.1016/0888-7543\(91\)90423-C](http://dx.doi.org/10.1016/0888-7543(91)90423-C).
12. Abdulmedzhieva A.G., Torganova I.G., Vityazeva I.I. The effect of asymptomatic herpes virus infection on the efficiency of infertility treated by assisted reproductive technologies. *Akusherstvo i ginekologiya* 2009; 1: 45–48.
 13. Nosik N.N., Stakhanova V.M. Laboratory diagnosis of viral infections. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* 2000; 2: 70–78.
 14. Timchenko V.N., Chernova T.M. Infectious mononucleosis: diagnosis and management problems. *Terra Medica* 2006; 1: 62–65.
 15. Kadagidze Z.G., Zabolina T.N., Korotkova O.V. Current capabilities of using immunologic indices in immunotherapy of oncology patients. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina* 1996; 1: 50–55.
 16. Barreiro O., Yöğez-Mó M., Sala-Valdés M., et al. Endothelial tetraspanin microdomains regulate leukocyte firm adhesion during extravasation. *Blood* 2005; 105(7): 2852–2861.
 17. Stepanova E.V. Herpes virus diseases and HIV-infection. *VICH-infektsiya i immunosupressiya* 2009; 2: 16–30.
 18. Fleming D.T., McQuillan G.M., Johnson R.E., et al. Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994. *NEJM* 1997; 16: 1105–1111.
 19. Kalugina M.Yu., Karzhas N.V., Kozina V.I., et al. Herpetic infections in patients with immunodeficiency state. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii* 2009; 1: 79–80.
 20. Stepanova E.V., Panteleeva O.V., Rassokhin V.V. Purulent septic and opportunistic diseases in HIV-infection. *Vestnik gematologii* 2010; 1: 64–65.
 21. Novikov V.V., Chesnokova T.V., Monakova E.A. The role of soluble CD38, CD50, CD95 antigens in immune response modulation in cytomegalovirus infection. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya* 2005; 1: 75.
 22. Adieva A.A., Gadzhieva Z.S., Kask L.N., et al. Polymerase chain reaction in situ to reveal DNA of herpes simplex virus and cytomegalovirus in autopsy materials of fetuses and non-survived newborns. *Voprosy diagnostiki v pediatrii* 2010; 2(2): 20–25.
 23. Bocharova E.N., Kurilo L.F., Shileyko L.V., et al. The analysis of sperm pool in male ejaculate infected by herpes simplex virus. *Ontogenez* 2008; 1: 47–57.
 24. Naumenko V.A., Kushch A.A. Herpes viruses and male infertility: is there any relationship? *Voprosy virusologii* 2013; 3: 4–8.
 25. Gadzhieva Z.S., Tsibizov A.S., Novikova S.V. Detection of herpes viral infection in pregnant women with burdened obstetric history. *Sovremennye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoy kosmetologii* 2010; 2: 15–21.
 26. Kushch A.A., Degtyareva M.V., Malinovskaya V.V., et al. Efficiency of recombinant Interferon α -2 (Viferon) management in premature infants with severe prenatal infections. *Detskie infektsii* 2009; 3: 40–44.
 27. Naumenko V.A., Klimova R.R., Kurilo L.F., et al. Detection of herpes simplex virus in sperm in experimental infection of testis organ culture and infertile male ejaculate. *Akusherstvo i ginekologiya* 2010; 3: 42–46.
 28. Kupaev V.I., Davydkin I.L., Rossiev V.A. Analysis of infectious complications in patients with hemoblastoses. *Vestnik gematologii* 2010; 1: 41–44.
 29. Coen D.V., Schaffer P.A. Antiherpesvirus drugs: a promising spectrum of new drugs and drug targets. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2(4): 278–288.
 30. Dolgikh T.I., Ershov A.V., Minakova E.Yu., Zapariy N.S. Immunologic characteristics of newly diagnosed herpetic infection. *Infektsionnye bolezni* 2010; 8(1): 25–28.
 31. Johnson R.W. Herpes zoster in the immunocompetent patient: management of post-herpetic neuralgia. *Herpes* 2003; 10(2): 38–45.
 32. Raborn G.W., Grace M.G.A. Recurrent herpes simplex labialis: selected therapeutic options. *J Can Dental Association* 2003; 69(8): 498–502.
 33. Braun R.E., Lo D., Pinkert C.A. Infertility in male transgenic mice: disruption of sperm development by HSV-tk expression in postmeiotic germ cells. *Biol Reprod* 1990; 43(4): 684–693, <http://dx.doi.org/10.1095/biolreprod43.4.684>.
 34. Eggert-Kruse W., Reuland M., Johannsen W., et al. Cytomegalovirus (CMV) infection — related to male and/or female infertility factor? *Fertil Steril* 2009; 91(1): 67–82, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.11.014>.
 35. Gribencha S.V., Bragina E.E., Abdumalikov R.A., et al. Detection of type 2 herpes simplex virus in cells of spermatogenic epithelium in infected testes of guinea pigs. *Bull Exp Biol Med* 2007; 144(1): 73–76.
 36. Vaynshenker Yu.I., Kalinina O.V., Nuralova I.V., et al. Minimally clinical perinatal infections and their clinical and neurological manifestations in children and adolescents. *Infektsionnye bolezni* 2013; 1: 44–49.
 37. Hill C., McKinney E., Lowndes C.M., et al. Epidemiology of herpes simplex virus types 2 and 1 amongst men who have sex with men attending sexual health clinics in England and Wales: implications for HIV prevention and management. *Euro Surveill* 2009; 14(47): 19418.
 38. Vyaz'mina E.S., Novikov V.V., Dobrotina N.A., et al. Serum levels of cytokines and soluble membrane antigens of immune cells. *Tsitokiny i vospalenie* 2002; 1(3): 15–19.
 39. Hall C.B., Caserta M.T., Schnabel K., et al. Chromosomal integration of human herpesvirus 6 is the major mode of congenital human herpesvirus 6 infection. *Pediatrics* 2008; 122(3): 513–520, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2007-2838>.
 40. Cai L.Y., Kato T., Nakayama M., et al. HSV type 1 thymidine kinase protein accumulation in round spermatids induces male infertility by spermatogenesis disruption and apoptotic loss of germ cell. *Reprod Toxicol* 2009; 27(1): 14–21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2008.11.052>.
 41. Klimova R.R., Chichiev E.V., Naumenko V.A. Herpes simplex virus and cytomegalovirus in male ejaculate: herpes simplex virus is more common in idiopathic infertility and correlates to decreased semen indices. *Voprosy virusologii* 2010; 1: 27–31.
 42. Abdulmedzhidova A.G., Kurilo A.G., Shileyko L.V., et al. Asymptomatic genital herpes and infertility in men. *Urologiya* 2007; 3: 56–58.
 43. Kapranos N.C., Kotronias D.C. Detection of herpes simplex virus in first trimester pregnancy loss using molecular techniques. *In vivo* 2009; 23(5): 839–842.
 44. Naumenko V.A., Tyulenev Yu.A., Segal A.S., et al. The effect of herpes simplex virus on spermatogenesis. *Urologiya* 2011; 6: 32–36.
 45. Klimova R.R., Naumenko V.A., Kurilo L.F., et al. The effect of herpes simplex virus on mice spermatogenesis in experimental infection of testis fragment organ culture. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* 2009; 4: 44–49.
 46. Kapranos N.C., Petrakou E., Anastasiadou C., Kotronias D. Detection of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and Epstein–Barr virus in the semen of

men attending an infertility clinic. *Fertil Steril* 2003; 79(3): 1566–1570, [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(03\)00370-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(03)00370-4).

47. Krikun G., Lockwood C.J., Abrahams V.M., et al. Expression of Toll-like receptors in the human decidua. *Histol Histopathol* 2007; 22(8): 847–854.

48. Le H.V., Schoenbach V.J., Herrero R., et al. Herpes simplex virus type-2 seropositivity among ever married women in South and North Vietnam: a population-based study. *Sex Transm Dis* 2009; 36(10): 616–620, <http://dx.doi.org/10.1097/OLQ.0b013e3181a8cde4>.

49. LeGoff J., Sausseureau E., Boulanger M.C., et al. Unexpected high prevalence of herpes simplex virus (HSV) type-2 seropositivity and HSV genital shedding in pregnant women living in an East Paris suburban area. *Int J STD AIDS* 2007; 18(9): 593–595, <http://dx.doi.org/10.1258/095646207781568457>.

50. Kasymova E.B., Bashkina O.A., Galimzyanov Kh.M., Netalieva S.Zh. Infectious mononucleosis associated with herpes simplex virus type 4 and 5 in children. *Infektsionnye bolezni* 2012; 3: 44–47.

51. Emmert D.H. Treatment of common cutaneous herpes simplex virus infections. *Am Fam Physician* 2000; 61(6): 1697–1706.

52. Munjoma M.W., Kureva E.N., Mapingure M.P., et al. The prevalence, incidence and risk factors of herpes simplex virus type 2 infection among pregnant Zimbabwean women followed up nine months after childbirth. *BMC Women's Health* 2010; 10: 2, <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6874-10-2>.

53. Pallier C., Tebourbi L., Chopineau-Proust S., et al. Herpes virus, cytomegalovirus, human sperm and assisted fertilization. *Hum Reprod* 2002; 17(5): 1281–1287, <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/17.5.1281>.

54. el Borai N., Inoue M., Lefèvre C., et al. Detection

of herpes simplex DNA in semen and menstrual blood of individuals attending an infertility clinic. *J Obstet Gynaecol Res* 1997; 23(1): 17–24.

55. Uchaykin V.F., Smirnov A.V., Chuelov S.B., Rossina A.L. Herpes viral hepatitis. *Infektsionnye bolezni* 2012; 3: 80–82.

56. Wu K.H., Zhou Q.K., Huang J.H., et al. Infection of cytomegalovirus and herpes simplex virus and morphology of infected spermatogenic cells in infertile men. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2007; 13(12): 1075–1079.

57. Yang Y.S., Ho H.N., Chen H.F. Cytomegalovirus infection and viral shedding in genital tract of infertile couples. *J Med Virol* 1995; 45(2): 179–182.

58. L'vov N.D. Human herpes virus is a systemic, integrative, lymphoproliferative immunooncopathology. *Russkij medicinskij zurnal* 2012; 20(22): 1133–1137.

59. Gervazieva V.B., Samoylikov P.V. The interaction of Herpesviridae viruses with human immune system. *Allergologiya i immunologiya* 2010; 11(1): 31–41.

60. Nagasako E.M., Johnson R.W., Griffin D.R., Dworkin R.H. Rash severity in herpes zoster: correlates and relationship to postherpetic neuralgia. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46(6): 834–839.

61. Wrathall A.E., Simmons H.A., Van Soom A., Simmons A.E. Evaluation of risk of viral transmission to recipients of bovine embryos arising from fertilization with virus-infected semen. *Theriogenology* 2006; 65(2): 247–274, <http://dx.doi.org/10.1016/j.theriogenology.2005.05.043>.

62. Lekstron-Himes J.A., Dale J.K., Kingma D.W., et al. Periodic illness associated with Epstein–Barr virus infection. *Clin Infect Dis* 1996; 22(1): 22–27.

63. Dimarco G.S. Management of herpesvirus infections in the immunocompromised host with and without HIV infection. In: *Building International Congress*. London; 2006.