

**ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ГЕРПЕВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ 1, 2 типов**

Фируза Миродилова^{1,a}, Гули Исмаилова^{2,b}

¹ К.м.н. доцент, Ташкентская медицинская академия

² Д.м.н. профессор, Ташкентская медицинская академия

Ташкент, Узбекистан

^a fira0672@mail.ru, ^b ismailovaguli1955@mail.ru

**ETIOLOGICAL AND PATHOGENETIC ASPECTS OF HERPESVIRUS
INFECTION TYPES 1, 2**

F. Mirodilova, G. Ismailova

¹ Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Tashkent Medical Academy

² Doctor of Medical Sciences, Professor, Tashkent Medical Academy

Tashkent, Uzbekistan

^a fira0672@mail.ru, ^b ismailovaguli1955@mail.ru

АННОТАЦИЯ

Значение герпетической инфекции как актуальной медико-социальной проблемы с каждым годом все более возрастает в связи с персистенцией в латентной форме, возможной частой реактивацией и с предполагаемой онкогенностью вируса простого герпеса. Вирус простого герпеса чрезвычайно широко распространены в популяции и вызывают широкий спектр патологии человека. Семейство герпесвирусов имеет ряд общих свойств, которые отличают их от других вирусов патогенных для человека. Клинические проявления герпетической инфекции в большей степени зависят от состояния иммунитета зараженного организма, чем от собственно патогенных свойств возбудителя и развиваются только в условиях иммунодефицита, вызванного различными неблагоприятными факторами.

Ключевые слова: вирус простого герпеса, иммунодефицит, патогенез

АННОТАЦИЯ

Herpetik infeksiyaning dolzarb tibbiy va ijtimoiy muammo sifatida ahamiyati har yili yashirin shaklda davom etishi, tez-tez qayta faollashishi va herpes simplex virusining taxmin qilingan onkogenligi tufayli ortib bormoqda. Herpes simplex virusi aholi orasida juda keng tarqalgan va inson patologiyasining keng doirasini keltirib chiqaradi. Herpesviruslar oilasi ularni boshqa inson patogen viruslaridan ajratib turadigan bir qator umumiy xususiyatlarga ega. Herpetik infeksiyaning klinik ko'rinishi patogenning haqiqiy patogen xususiyatlariga qaraganda infeksiyalangan organizmning immunitet holatiga ko'proq bog'liq va faqat turli xil salbiy omillar ta'sirida immunitet tanqisligi sharoitida rivojlanadi.

Kalit so'zlar: herpes simplex virusi, immunitet tanqisligi, patogenez

ABSTRACT

The importance of herpes infection as an urgent medical and social problem is increasing every year due to persistence in a latent form, possible frequent reactivation and with the alleged oncogenicity of the herpes simplex virus. Herpes simplex virus is extremely widespread in the population and causes a wide range of human pathologies. The herpesvirus family has a number of common properties that distinguish them from other pathogenic viruses for humans. Clinical manifestations of herpes infection depend to a greater extent on the state of immunity of the infected organism than on the pathogenic properties of the pathogen itself and develop only under conditions of immunodeficiency caused by various unfavorable factors.

Keywords: herpes simplex virus, immunodeficiency, pathogenesis

1. Об инфекциях, вызванных вирусом простого герпеса (ВПГ), сообщалось с древнегреческих времен [1,2].

2. ВОЗ объявила о пандемии ГВИ в мире, что подчеркивает медико-социальное значение проблемы [3].

3. Различные штаммы ВПГ неоднородны по антигенным свойствам. При изучении большого количества штаммов вируса были выделены две основные антигенные группы инфекции – типы ВПГ-1 и ВПГ-2. Они имеют общий группоспецифический нуклеокапсидный антиген, однако отличаются типоспецифическими антигенами, которые связаны как с нуклеокапсидом, так и с липопротеиновой оболочкой. Последнее обеспечивает их различие по вирулентности и патогенности. В тоже время цитопатический эффект, который является результатом размножения вируса, морфологически и клинически неразличим при обоих типах инфекции [4,5].

4. Вирус простого герпеса типа 1 (ВПГ-1) и вирус простого герпеса типа 2 (ВПГ-2) представляют собой вирусы, принадлежащие к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Alphaherpesvirinae* и роду *Simplexvirus*.

5. ВПГ-1 и ВПГ-2 являются высококонтагиозными патогенами для человека. По данным различных авторов, ВПГ-1 инфицировано 3,7 миллиарда человек во всем мире, при этом передача происходит преимущественно перорально [6,7,8]. ВПГ-2 инфицировано полмиллиарда человек во всем мире [6].

6. Показатели инфицирования ВПГ в различных возрастных группах отличаются [9].

7. Как ВПГ-1, так и ВПГ-2 являются широко распространенными вирусами со значениями около 90% для ВПГ-1 и 12–20% для ВПГ-2 во взрослом населении промышленно развитых стран, достигая 80% для ВПГ-2 в развивающихся странах [10,11].

8. По данным Bradley H, Markowitz LE, Gibson T, McQuillan GM. И др. от 30% до 60% населения мира инфицировано ВПГ1 и от 10% до 25% - ВПГ2 [7, 12,] и приблизительно 23 миллиона новых случаев заражения ВПГ-2 регистрируют ежегодно [14].

9. Тем не менее, не у всех людей, инфицированных ВПГ-1 и ВПГ-2, проявляются симптомы. Подсчитано, что рецидивы герпеса, вызванные ВПГ, встречаются в широком диапазоне частот, варьируя от 20–50% до 80–90% для инфекций ВПГ-1 и ВПГ-2, соответственно, после первичной инфекции [15] означает, что у 50–80% 10–20% лиц с инфекцией ВПГ-1 и ВПГ-2 соответственно не будет проявляться клинических симптомов инфекции. Тем не менее, важно отметить, что эти люди будут выделять инфекционные вирусные частицы со слизистых оболочек, то есть могут заражать других людей [16,17]. С другой стороны, до одной трети лиц, у которых были клинические симптомы во время первичной инфекции, имеют частые реактивации, которые происходят в среднем шесть раз в год [18].

10. В настоящее время подсчитано, что у 10-25% людей, инфицированных ВПГ, проявляются симптомы заболевания, особенно поражения кожи в различных формах (лабиальный герпес, генитальный герпес, герпетическая экзема, зостериформный герпес и т. д.) [19].

11. Все больше данных свидетельствующих об эпидемиологическом переходе к ВПГ-1 в Европе, Северной Америке (20,21,22) и в Азии (23), связанном со снижением орального пути заражения в детстве и увеличением сексуальных контактов (посредством орального секса) во взрослом возрасте [21,22]. Во многих западных странах ВПГ-1 уже является основной

причиной первого эпизода генитального герпеса, превосходя роль ВПГ-2 [21,22,25] . Эпидемиологический переход определяется здесь как значительное изменение частоты возникновения инфекции и/или способов ее передачи.

12. Пятьдесят процентов первичных инфекций генитального герпеса в богатых ресурсами странах вызваны ВПГ-1. Успешные меры общественного здравоохранения позволили снизить риск заражения оральным ВПГ-1 в молодом возрасте, что делает многих людей восприимчивыми к генитальному ВПГ-1 в этих регионах [7].

13. По данным Looker KJ, Johnston C, Welton NJ, James C, Vickerman P, Turner KME, et al. генитальной инфекцией вируса простого герпеса типа 1 (ВПГ-1) страдает 190 миллионов человек [27].

14. Активные инфекции ВПГ-1 обычно связаны с оральным или лицевым герпесом, в то время как ВПГ-2 преимущественно вызывает генитальные инфекции. Реактивированные инфекции ВПГ-2 часто проявляются болезненными поражениями половых органов, что обеспечивает более высокий риск других заболеваний, передающихся половым путем, и инвазивной карциномы шейки матки [28].

15. Распространенность антител к ВПГ-1 (серопревалентность), по-видимому, очень высока во всем мире, при этом у большинства пораженных лиц происходит сероконверсия к моменту достижения половой зрелости [7,30]. Однако с продолжающимся улучшением гигиены и условий жизни распространенность серотипа, по-видимому, снизилась, по крайней мере, в западных странах [30,31]. Около половины молодых людей начинают половую жизнь до того, как подвергаются (неполовому) контакту с ВПГ-1 и, таким образом, подвергаются риску заражения генитальным путем [32]. Имеющиеся данные указывают на растущую роль ВПГ-1 как инфекции, передающейся половым путем (ИППП), и как ведущей причиной начальных эпизодов генитального герпеса в западных странах [32,33]. Иммуноглобулины класса G к ВПГ-2 выявляются у 10–40 % взрослого населения в зависимости от региона и социально-экономических условий жизни [34].

16. Обычно ВПГ-2 передается половым путем. Частота выявления сероположительных лиц увеличивается с возрастом и коррелирует с числом половых партнеров. При одинаковом количестве последних женщины заражаются ВПГ-2 чаще, чем мужчины. Вероятность передачи вируса от мужчины женщине шестикратно превышает риск заражения мужчины от женщины [35].

По оценкам James C, Harfouche M, Welton NJ, et al, в 2016 г. 491 миллион человек в возрасте 15–49 лет были инфицированы ВПГ-2, почти все из которых передаются половым путем. (36) ВПГ-1, хотя и является преимущественно оральной инфекцией, все чаще становится причиной генитального герпеса в некоторых условиях [37,38,39].

По данным авторов в 2016 г. генитальный ВПГ-1 был инфицирован 192 миллиона человек [36].

Что касается распространенности ВПГ в зависимости от пола, то эта инфекция чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Однако в подавляющем большинстве случаев инфицированность ВПГ ассоциирована с количеством сексуальных партнеров. Кроме этого, факторами риска развития ВПГ-инфекции у женщин до беременности являются этническая принадлежность, нищета, злоупотребление алкоголем и наркотическими средствами, раннее начало половой жизни, активное сексуальное поведение и бактериальный вагиноз (40) ГВИ являются одной из СПИД-индикаторных инфекций (41) Установлено, что вирусы герпеса могут активировать геном вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), находящийся в стадии провируса, и являются кофактором прогрессирования ВИЧ-инфекции и СПИДа [42].

Доказано, что активация ГВ у ВИЧ-инфицированных больных помимо общего усиления репликации ВИЧ сопровождается повышенным выделением вирионов ВИЧ в местах герпетических кожных высыпаний, которые не всегда имеют характерный для герпеса вид [43]. Наиболее важно то, что при этом могут образовываться частицы смешанного фенотипа — вирионы ВИЧ, "одетые" в оболочку герпеса. Такие "закамуфлированные" частицы в отличие от обычных вирионов ВИЧ способны инфицировать различные типы клеток, включая

эпителиальные клетки и фибробласты, давая при этом продуктивную ВИЧ-инфекцию, иными словами становится возможным заражение ВИЧ через контакты с кожей и слизистой оболочкой.

С ВПГ-2 связывают малигнизацию шейки матки (вероятность возникновения которой достигает 10–15 %) и предстательной железы [44].

Рост заболеваемости ГГ увеличивает потенциальный риск заражения половых партнёров, особенно при бессимптомных и атипичных формах заболевания, что может серьёзно сказываться на снижении качества жизни больных [45,46,47].

Рецидивирующий ГГ чаще развивается у сексуально активных людей молодого и среднего возраста, входящих в группы риска: у проституток, гомосексуалистов, а так лиц, имеющих несколько половых партнеров [48]. При ГГ рецидивы заболевания возникают в 50-75% случаев, что значительно выше частоты обострения при экстрагенитальной локализации инфекции [49].

Среди онкологических больных у 50% лиц отмечены рецидивы герпетической инфекции (ГИ), при ВИЧ-инфекции и СПИДе — в 95-100% случаев (50). 38% пациентов с ГГ имеют 6 и более рецидивов в год (тяжелое течение), у 60% больных по 1-5 рецидивов) [51].

Генитальный герпес у матери в анамнезе является тревожным симптомом. До 50% новорожденных, рожденных через естественные родовые пути от матерей с первичными генитальными инфекциями, сами заболевают инфекцией [52].

В период вирусемии у беременной женщины, страдающей любой формой простого герпеса при первичной инфекции, плод может быть заражен и трансплацентарно. Различные варианты инфицирования приводят к патологии плода и беременности: поражению плодных оболочек, преждевременному прерыванию беременности, невынашиванию беременности, риску антенатальной гибели плода, к порокам развития плода при инфицировании на ранних сроках беременности, при инфицировании плода на поздних сроках беременности - к

вариативности течения инфекции от рождения ребенка с бессимптомной инфекцией до тяжелого течения с летальным исходом [53].

Все это представляет серьезную опасность для репродуктивного здоровья населения и обуславливает социально-экономическую значимость инфекции. Комитет экспертов ВОЗ включил генитальную герпетическую инфекцию в число заболеваний, при которых значительно повышается риск инфицирования ВИЧ, что обусловлено способностью герпесвируса в качестве кофактора активизировать геном ВИЧ, находящийся в стадии провируса, и стимулировать прогрессирование иммунодефицита [54].

ВПГ-1 и ВПГ-2 являются причинами глазных инфекций, чаще ВПГ-1 у новорожденных. Подавляющее большинство женщин, которые передают инфекцию ВПГ своему ребенку, не имеют документально подтвержденного генитального герпеса в анамнезе, отчасти из-за тонкости их клинических симптомов и последующего неправильного диагноза [55].

И проблема заболеваемости ГГ заключается не только в том, что вирус характеризуется быстрой репликацией, но и в распространении бессимптомной и недиагностированной форм болезни, что способствует формированию вторичного иммуносупрессивного состояния. Рецидивирующие формы ГГ (РГГ) оказывают негативное воздействие на иммунную систему больного, приводят к астении, невропсихическим расстройствам, вызывая в 30% случаев спонтанные аборт на ранних сроках беременности, свыше 50% поздних выкидышей, и занимают второе место после вируса краснухи по тератогенности [56].

Доказана роль герпетической инфекции в ускорении интеграции вируса папилломы человека (ВПЧ) в геном клетки хозяина, что повышает риск онкопатологии полости рта, шейки матки, влагалища и прямой кишки. При этом коинфекция ВПГ и ВПЧ при дисплазии в 34 раза повышает риск малигнизации и в 61 раз – вероятность трансформации в плоскоклеточный рак. Стоит также отметить роль ВПГ как ко-фактора в развитии канцерогенеза женской половой сферы. В последние два десятилетия учеными обсуждается вопрос о возможной роли ВПГ в этиопатогенезе рака шейки матки. Однако прямых доказательств нет.

Считается, что ВПГ-инфекция сопровождается развитием фоновых процессов шейки матки (30%) [57,58].

Причины столь разных результатов после инфицирования и реактивации ВПГ неизвестны, но связаны с взаимодействием между вирусом и иммунным ответом.

Ведущая роль в патогенезе вирусных инфекций принадлежит иммунной системе, поэтому и клинические проявления, и рецидивирующее течение могут иметь иммунозависимый механизм развития [59,60].

После начальной репликации и диссеминации в эпителиальной ткани ВПГ инфицирует окончания сенсорных нейронов, иннервирующие ткань [61,62]. Как только вирус достигает ганглиев тройничного нерва или ганглиев задних корешков, вирус устанавливает латентность на всю жизнь хозяина. Вирус периодически реактивируется из латентной в репликативную стадию, перемещаясь антероградно обратно в эпителиальную ткань, где происходит рецидивирующая инфекция и передача, проявляя сопутствующие симптомы заболевания [63]. Во время этих многочисленных циклов латентности и реактивации вирус может повторно инфицировать нервную систему или передаваться новому хозяину, находя многочисленные шансы расширить свой генетический репертуар для последующих циклов реактивации [64,65].

Важным для понимания процессов инфицирования ВПГ 1-го и 2-го типов является тот факт, что первичное заражение всегда сопровождается вирусемией, что ведет к инфицированию многих органов и систем. Вирусемия сопровождается снижением активности иммунной системы, что позволяет развиваться вторичному инфицированию [66].

Функциональные нарушения иммунитета, предшествующие реактивации герпес-вирусов, могут касаться любых клеток иммунной системы: Т- и В-лимфоцитов, нейтрофилов, макрофагов, НК-клеток, системы комплемента, цитокинов и пр.[67].

Изучение врожденных и специфических механизмов защиты является важным и может иметь значимость для предупреждения развития тяжелой

системной инфекции. Первая линия защиты представлена врожденными факторами (клетки моноцитарно-макрофагального ряда, естественные киллеры). Активация комплемента ускоряет мобилизацию и способствует направленному движению клеток к очагу воспаления. Быстро синтезируются α - и β -интерфероны, что переводит чувствительные клетки в состояние резистентности к ВПГ, под их влиянием усиливается функция макрофагов и естественных киллеров, в результате чего разрушаются инфицированные клетки. Эта система защиты вступает в действие с первых дней контакта с вирусными антигенами [68].

Патологическое вмешательство в врожденный иммунный ответ и адаптивный иммунный ответ посредством кодируемых вирусом молекул, изменяющих или блокирующих распознавание антигена Т-клетками [69,70] приводят к высокой частоте клинических случаев латентной инфекции, клинических рецидивов и повторного заражения [71,72].

Иммунный ответ, индуцированный у инфицированных людей, который обычно включает специфические нейтрализующие антитела и цитотоксические реакции, не способен защитить от вирусной реинфекции или латентной реактивации вируса. Сообщается, что эта вирусная характеристика является стратегией уклонения от иммунитета [73] и, вероятно, связана с вирусным вмешательством в иммунную систему с помощью различных кодируемых вирусных белков [74].

Существуют определенные различия в инфицировании эпителиоцитов и лимфоцитов ВПГ. В эпителиоцитах вирус проходит полную репликацию с образованием большого количества вирионов, лизисом эпителиоцитов с последующим заражением соседних клеток. При инфицировании В-лимфоцитов лишь в небольшом количестве клеток вирус реплицируется, а в остальных — находится в латентном состоянии. На ранних этапах возможно инфицирование Т- и НК-лимфоцитов с развитием хронической инфекции с персистенцией вируса в лимфоцитах на протяжении всей жизни. Способность к персистенции указывает на то, что вирус вырабатывает механизм ускользания от иммунного ответа [75].

Заражение достаточного количества эпителиальных клеток приводит к активации сначала врожденного, а потом приобретенного иммунитета и формированию цитотоксических CD8⁺ Т-клеток, которые элиминируют инфицированные клетки эпителия [76].

Иммунная система распознаёт вирусные пептиды, которые экспрессированы локально на зараженных клетках организма в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости I класса. Увеличение количества зараженных клеток в одном месте приводит к синтезу цитокинов и хемокинов инфицированными клетками, которые в свою очередь активируют эндотелий сосудов в данном конкретном месте, куда по градиенту хемокинов и интегринов эндотелия сосудов попадают активированные Т-клетки. Снижение количества вирусов приводит к формированию клеток и остановке иммунной реакции эффекторной фазы. Наличие клеток памяти обеспечивает защиту эпителиальных барьеров, но не влияет на латентные вирусы, что связано с механизмами функционирования адаптивного иммунитета. При попадании ГВ 1-го и 2-го типов в нервные ганглии останавливается репликация вирусов, для которой требуется деление клеток, отсутствующие в нервной ткани. Соответственно отсутствуют сигналы, необходимые для элиминации латентных вирусов: нет градиента вирусных пептидов, синтеза достаточного количества хемокинов для привлечения Т-клеток, а также достаточного уровня экспрессии интегринов, необходимых для миграции Т-клеток в ганглии [77, 78].

ВПГ нацеливается на NK- и NKT-клетки, а также на макрофаги, поскольку эти клетки, вероятно, играют ключевую роль в борьбе с инфекцией ВПГ. Дендритные клетки являются важными иммунными клетками, которые стимулируют и регулируют иммунные реакции, модулируя активность врожденных и адаптивных иммунных клеток. Затем они могут активировать CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки. Эти и другие клетки, которые участвуют в реакции организма на вирусы, либо разрушаются, либо инактивируются [79,80,81].

ФНО-α играет ведущую роль в противовирусном иммунитете. Получено достаточно доказательств усиления системой ИФН действий ФНО-α (82). Одним

из возможных механизмов кооперативного действия ФНО- α и ИФН- γ является способность последнего регулировать экспрессию рецепторов ФНО- α . При этом ФНО- α участвует в активации Т-лимфоцитов, видоспецифично усиливает пролиферацию реактивированных лектинами и антигенами Т-лимфоцитов, увеличивая экспрессию рецептора ИЛ-2. Кроме того, ФНО- α является одним из наиболее эффективных факторов, действие которого распространяется и на активацию апоптоза, что особенно значимо при вирусных инфекциях [83]. ИЛ-2, ИЛ-15, α -интерфероны являются активаторами НК-клеток. НК-лимфоциты лизируют клетки, инфицированные любыми вирусами. Наряду с этим вирусы повышают цитотоксичность НК-клеток. Во время инфекции НК-клетки скапливаются в местах поражения и действуют в качестве факторов местного иммунитета. Их роль особенно велика в раннем периоде инфекции – они ограничивают и контролируют распространение вируса в первые часы и дни после заражения. Очень важным показателем иммунного ответа при вирусных инфекциях является активность НК-клеток. При острых вирусных инфекциях их активность резко повышается, а при хроническом течении – снижается при повышении их общего количества, что является неблагоприятным прогностическим признаком [84].

Выявлена прямая корреляция между глубиной нарушений системы ИФН и цитотоксичности НК-лимфоцитов и тяжестью течения заболевания в первую очередь частотой рецидивов. Показано, что у пациентов с редкими рецидивами (1–2 раза в год) и у части пациентов с умеренной частотой обострений (до 3–5 раз в год) нарушения иммунитета носят транзиторный характер. Глубокие изменения иммунной системы, соответствующие вторичному иммунодефицитному состоянию, наблюдаются при частых манифестациях ВПГ (6–10 раз в год и более) [85].

Хемокины являются важными элементами противовирусного ответа. Они составляют семейство хемотаксических цитокинов, которые управляют миграцией лейкоцитов к местам повреждения или инфекции [86].

Экспрессия некоторых хемокинов повышается при инфицировании HSV-1 и HSV-2 (87,88), что приводит к инфильтрации лейкоцитов, которая может быть столь же патогенной, как и вирусная инфекция.

Герпесвирусы экспрессируют белки, которые нарушают функцию хемокинов, играя важную роль в вирусном цикле, уклонении от иммунного ответа и патогенезе [89]. Одна из стратегий интерференции хемокинов включает экспрессию секретируемых вирусных белков, которые связывают хемокины и ингибируют функцию хемокинов [90].

Активация врожденного иммунитета индуцирует адаптивный иммунитет. Передача сигналов TLR обеспечивает важную связь между врожденным противовирусным иммунитетом и адаптивным [91].

Наиболее значимыми паттерн-распознающими рецепторами в распознавании вируса простого герпеса являются Toll-like receptors (TLR), которые распознают вирусную ДНК, а в некоторых случаях непосредственно связывают вирусный гликопротеин. Решающая роль в этой группе рецепторов принадлежит TLR3, который экспрессируется на эпителии маточных труб, эндометрия, шейки матки, а также на стромальных фибробластах влагалища и шейки матки и натуральных киллерах матки. Основной сигнальный путь, активируемый при связывании лигандов TLR, приводит к экспрессии активационного фактора NF- κ B и активации провоспалительных генов – цитокинов, молекул адгезии и костимуляции, факторов бактерицидности. Таким образом, через TLR в клетку поступают сигналы, включающие «гены воспаления», что инициирует запуск противовирусной программы организма человека [92].

Доказано, что при рецидивирующей ГВИ, обусловленной ВПГ-1/2, снижены общее число CD3⁺ и CD4⁺ клеток и иммунорегуляторный индекс, угнетена активность ЕК-клеток и антителозависимая клеточная цитотоксичность, а также способность лимфоцитов к синтезу эндогенных ИФН- α/β и ИФН- γ . Т-клетки, в том числе Т клетки-памяти, ЕК-клетки и цитотоксические лимфоциты – основные участники противовирусных реакций, поэтому многие вирусы

приобрели механизмы, позволяющие избегать распознавания их антигенов эффекторными клетками либо модулировать активность последних [93,94]. В фазе рецидива герпеса показано усиление окислительно-восстановительного потенциала нейтрофилов, повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов и снижение содержания катионных белков, свидетельствующее об их активном вовлечении в защитные реакции организма [95].

Таким образом, при ГВИ угнетены и разбалансированы системы Т- и В-клеточного иммунитета. Вместе с тем, наблюдается функциональная неполноценность системы неспецифической резистентности организма. Выявленные нарушения в иммунном гомеостазе регистрируются в фазе рецидива и ремиссии заболевания, тем самым во многом предопределяя и объясняя длительное персистирование в организме человека и рецидивирующее течение болезни [93].

Поддержание ВПГ-1 в латентном состоянии представляет собой сложный процесс с задействованием различных регуляторных механизмов. Во время спорадической спонтанной реактивации ВПГ-1 в латентно инфицированных нейронах сенсорных ганглиев происходит выделение вируса в кровоток, что приводит к повторному инфицированию эпителиальных тканей организма (фаза продуктивной, или литической репликации). Это может сопровождаться появлением клинической картины заболевания в очаге первичного инфицирования (область гениталий, эпителий и кожа губ и ротовой полости, роговица глаз), нередко протекающего с более тяжелым течением. Кроме того, реактивация вируса часто сопровождается асимптомным течением, когда вирус может выделяться и инфицировать других лиц. Латентное состояние ВПГ-1 в нейронах может поддерживаться пожизненно, характеризуется обнаружением в ядрах вирусной РНК LAT (latency-associated transcript — транскрипт ассоциированный с латентностью), и полным отсутствием экспрессии генов литического цикла.

Латентное состояние вируса является обратимым, а пусковым механизмом к реактивации ВПГ-1 могут быть УФО-облучение, лихорадка, стресс, сниженный иммунный статус организма, повреждение нервов, а также различные инфекции. Как и в случае первичной ВПГ-1 инфекции особое значение для купирования рецидива имеют CD8⁺ Т клетки. На модели ВПГ-1 инфекции у мыши было показано, что CD8⁺ Т клетки могут полностью подавлять реактивацию вируса, что частично опосредовано продукцией ими ИФН- γ (некоторые нейроны рефрактерны к его действию). Кроме того, для иммунного контроля важен был также продукт литических гранул Т клеток, гранзим В [97].

Латентный ВПГ-1 периодически реактивируется, продуцируя инфекционный вирус, который может привести к рецидивирующим поражениям у некоторых людей. Как первичное, так и рецидивирующее заболевание может привести к клиническим расстройствам различной степени тяжести или даже смерти, что подчеркивает неудовлетворенную потребность в профилактических и терапевтических вакцинах [98].

Латентное состояние ГВ 1-го и 2-го типов может сохраняться пожизненно. Реакция означает резкое повышение количества вирионов в эпителиальной ткани. Для ГВ 1-го типа это чаще лицевая область, для 2-го типа – генитальный тракт, промежность, ягодицы, верхняя часть бедер, перианальная область, для 3-го типа – кожа. Локализация связана с местом латентного депонирования ГВ: ГВ 1-го типа сохраняются в латентном состоянии в ганглиях тройничного нерва, а ГВ 2-го типа – в ганглиях дорсальных нейронов, располагающихся в позвоночнике. ГВ 3-го типа могут находиться как в ганглиях черепного, так и дорсального нервов, однако этот тип вирусов распространяется вдоль нерва и размножается в тканях, иннервируемых соответствующими нейронами [99].

1. Латентное состояние не означает, что вирус не реплицируется. Наблюдается постоянное перемещение вирусных частиц из ганглиев в эпителиальные ткани. Так, М. Ramchandani и соавт. [100] показали, что у асимптомных сероположительных по ГВ 1-го типа индивидуумов вирионы идентифицируются в низком титре в слизистой оболочке полости рта, в меньшей

степени — в слезной жидкости и назальном эпителии. К сожалению, идентификация вирионов в жидкостях и смывах организма не является прогностическим фактором и не позволяет предсказать возможность реактивации вируса [101]. Наличие Т-клеток памяти обеспечивает постоянную санацию эпителиальных тканей. Снижение иммунитета, вызванное иммунодепрессантами (например, при трансплантации органов), приводит к повышению количества вирусных частиц в эпителиальных тканях, что может закончиться манифестацией процесса [102]. Предрасполагающим к реактивации ГВ факторами являются острые инфекционные заболевания, длительный стресс, значительное повреждение эпителия половых органов, а также применение ряда препаратов. Существует определенная генетическая предрасположенность к ГГ.

2. Все сказанное выше подтверждает тот факт, что иммунные реакции играют существенную роль в развитии, клинических проявлениях и реактивации ВПГ. Оценка состояния системы иммунитета в клинической практике важна для прогнозирования течения инфекции и оценки эффективности проводимой противовирусной терапии, а также для обоснования необходимости включения иммуотропных препаратов для комплексной терапии ГВИ.

Литература/References

1. Ройzman Б., Найн Д., Уитли Р. Вирусы простого герпеса . В Knipe D, Howley P (ed), *Fields Virology*, LWW, Philadelphia, 2013; 2 : 1823–1897.
2. Ройzman Б., Уитли Р.Дж.: Девять возрастов вируса простого герпеса. *Герпес*. 2001 г.; 8 (1): 23–7.
3. World Health Organization (WHO) (2004). *Adolescent friendly health services: An agenda for change. Protecting young from HIV and AIDS: The role of health services*. Geneva: WHO. <http://www.who.int/whostat/2004/en/>.
4. Исаков В.А., Борисова В.В., Исаков Д.В. Патогенез и лабораторная диагностика герпеса. //Руководство для врачей. СПб. 1999. —205с.
5. Росс Д.Д., Смит И.В., Элтон Р.Х. Эпидемиология вируса простого герпеса типов 1 и 2 инфекции половых путей в Эдинбурге 1978-91.// *Genitourin Med*. 2003. № 69. С. 381-383.
6. Джеймс С., Харфуш М., Велтон Н., Тернер К.М., Абу-Раддад Л.Дж., Готтлиб С.Л., Лукер К.Дж. Вирус простого герпеса: глобальная распространенность инфекции и оценки заболеваемости, 2016 г. Бюлл. Всемирной орган. здравоохранения. 2020; 98:315–329.
7. Лукер К.Дж., Магарет А.С., Мэй М.Т., Тернер К.М.Э., Викерман П., Готтлиб С.Л., Ньюман Л.М. Глобальные и региональные оценки распространенности и инцидентности инфекций, вызванных вирусом простого герпеса типа 1, в 2012 г. *PLoS ONE*. 2015;10:e0140765.
8. Лукер К.Дж., Магарет А.С., Тернер К.М., Викерман П., Готтлиб С.Л., Ньюман Л.М. Глобальные оценки распространенных и новых случаев инфицирования вирусом простого герпеса типа 2 в 2012 г.

9. McQuillan G, Kruszon-Moran D, Elaine W, Flagg EW, Ryne Paulose-Ram R. Распространенность вируса простого герпеса 1 и 2 типа у лиц в возрасте 14–49 лет: США, 2015–2016 гг. Краткий обзор данных NCHS . 2018;304:1–8.
10. Wutzler P, Doerr HW, Farber I, Eichhorn U, Helbig B, et al. (2000) Серопревалентность вируса простого герпеса типа 1 и типа 2 в выбранных немецких популяциях - значимость для заболеваемости генитальным герпесом. *J Med Virol* 61: 201–207.
11. Paz-Bailey G, Ramaswamy M, Hawkes SJ, Geretti AM (2007) Вирус простого герпеса типа 2: эпидемиология и варианты лечения в развивающихся странах. *Sex Transm Infect* 83: 16–22.
12. Брэдли Х., Марковиц Л.Е., Гибсон Т., Маккуиллан Г.М. Распространенность вируса простого герпеса типов 1 и 2 — США, 1999–2010 гг. *J дис* . 2014;209(3):325–333.
14. Looker KJ, Magaret AS, May MT, et al. Первые оценки глобальной и региональной заболеваемости неонатальной герпесной инфекцией. *Ланцет Глоб Здоровье* . 2017;5(3):e300–e309.
15. Флеминг Д.Т., Маккуиллан Г.М., Джонсон Р.Е., Нахмиас А.Дж., Арал С.О., Ли Ф.К. и др. (1997). Вирус простого герпеса типа 2 в США, 1976–1994 гг. *N. Engl. Дж. Мед.* 337 1105–1111.
16. Джонстон К., Кори Л. (2015). Современные представления о вирусной инфекции генитального простого герпеса: диагностика и патогенез выделения из половых путей. *клин. микробиол. Ред.* 29, стр. 149–161. 10.1128/CMR.00043-15.
17. Рамчандани М., Конг М., Тронштейн Э., Селке С., Михайлова А., Магарет А. и др. (2017). Слизистая оболочка полости рта здоровых взрослых. *Дис.* 43 756–760.
18. Бенедетти Дж., Кори Л., Эшли Р. (1994). Частота рецидивов генитального герпеса после симптоматического первого эпизода инфекции. *Анна. Стажер Мед.* 121 847–854.
19. Флеминг Д.Т., Маккуиллан Г.М., Джонсон Р.Е., Нахмиас А.Дж., Арал С.О., Ли Ф.К. и др. (1997). Вирус простого герпеса типа 2 в США, 1976–1994 гг. *N. Engl. Дж. Мед.* 337 1105–1111.
20. Бернштейн Д.И., Беллами А.Р., Хук Э.В. 3-й, Левин М.Дж., Уолд А., Юэлл М.Г. и соавт. Эпидемиология, клиническая картина и реакция антител на первичную инфекцию вирусом простого герпеса 1 и 2 типа у молодых женщин. *Клин Инфект Дис* . 2013;56(3):344–51.
21. Робертс С.М., Пфистер Дж.Р., Спир С.Дж. Увеличение доли вируса простого герпеса типа 1 как причины инфекции генитального герпеса у студентов. *Секс Трансм Дис* . 2003;30(10):797–800.
22. Аюб Х.Х., Чемайтелли Х., Абу-Раддад Л.Дж. Характеристика переходной эпидемиологии вируса простого герпеса типа 1 в Соединенных Штатах: прогнозы на основе моделей. на рассмотрении. 2018.
23. Хадр Л., Харфуш М., Омори Р., Шварцер Г., Чемайтелли Х., Абу-Раддад Л.Дж. Эпидемиология вируса простого герпеса 1 типа в Азии: систематический обзор, метаанализы и метарегрессии. *Клин Инфект Дис* . 2018. Эпублик 2018/07/19. 10.1093/cid/ciy562.
25. Gilbert M, Li X, Petric M, Krajden M, Isaac-Renton JL, Ogilvie G, et al. Использование централизованных лабораторных данных для мониторинга тенденций инфекции, вызванной вирусом простого герпеса 1 и 2 типа, в Британской Колумбии и изменения этиологии генитального герпеса. *Может J Общественное здравоохранение* . 2011;102(3):225–9.
27. Looker KJ, Johnston C, Welton NJ, James C, Vickerman P, Turner KME, et al. Глобальное и региональное бремя генитальной язвенной болезни, вызванной вирусом простого герпеса: исследование моделирования естественного течения болезни. *BMJ Глоб Здоровье*. 2020;5(3):e001875. Энаб 2020/03/24. пмид:32201620; Центральный PMCID в PubMed: PMC7061890.

3. Акинъи Б., Одиамбо К., Отиено Ф., Инзауле С., Осваго С., Керубо Э., Ндиво Р., Зех С. Распространенность, заболеваемость и корреляты инфекции ВПГ-2 у подростков и взрослых с ВИЧ-инфекцией. когортное исследование в западной Кении. ПЛОС ОДИН. 2017;12:e0178907.
4. Смит Дж.С., Робинсон Н.Дж. Возрастная распространенность инфекции вирусом простого герпеса типов 2 и 1: глобальный обзор. *J Infect Dis* 2002; 186 (дополнение 1): S3–28.
5. Сюй Ф., Штернберг М.Р., Коттири Б.Дж. и соавт. . Тенденции серопревалентности вируса простого герпеса типа 1 и типа 2 в Соединенных Штатах. *ЯМА* 2006; 296: 964–73.
6. Бернштейн Д.И., Беллами А.Р., Хук Э.В. III и др. . Эпидемиология, клиническая картина и реакция антител на первичную инфекцию вирусом простого герпеса 1 и 2 типа у молодых женщин. *Clin Infect Dis* 2013; 56:344–51.
7. Gilbert M, Li X, Petric M, et al. . Using centralized laboratory data to monitor trends in herpes simplex virus type 1 and 2 infection in British Columbia and the changing etiology of genital herpes. *Can J Public Health* 2011; 102:225–9.
8. Семенова Т.Б. // Русский мед. журн. 2001. Т. 9. № 6. С. 237–242.
9. Лукер К.Дж., Гарнетт Г.П., Шмид Г.П. // Bull. Всемирный орган здравоохранения. 2008. № 86. Рр . 805–812.
10. Джеймс С., Харфуш М., Велтон Н.Дж. и др. . Глобальные и региональные оценки распространенности и заболеваемости вирусом простого герпеса в 2016 г. *Bull World Health Organ* . В прессе 2020.
11. Пенъя К.С., Адельсон М.Е., Мордехай Э. и др. . Вирус простого генитального герпеса 1 типа у женщин: обнаружение в цервикально-влагалищных образцах из гинекологической практики в США. *J Clin Microbiol* 2010;48:150–3.10.1128/JCM.01336-09.
12. Туокко Х., Блоигу Р., Хукканен В. Вирус простого герпеса 1 типа генитального герпеса у молодых женщин: текущая тенденция в северной Финляндии. *Sex Transm Infect* 2014; 90:16010.1136/sextrans-2013-051453.
13. Дурукан Д., Фэрли К.К., Брэшоу К.С. и соавт. . Увеличение доли вируса простого герпеса типа 1 среди женщин и мужчин с диагнозом первого эпизода аногенитального герпеса: ретроспективное обсервационное исследование за 14 лет в Мельбурне, Австралия. *Sex Transm Infect* 2019; 95:307–13.10.1136/sextrans-2018-053830.
14. Сюй Ф., Штернберг М.Р., Коттири Б.Дж. и соавт. Тенденции серопревалентности вируса простого герпеса типа 1 и типа 2 в Соединенных Штатах. *ЯМА* 2006; 296 (8): 964–73.
15. Исаков В.А., Архипов Г.С., Исаков Д.В. Патогенез и клинические особенности респираторных инфекций у часто болеющих пациентов. Материалы конференции. Великий Новгород, 2014;92-100.
16. Рахманова А. Г., Пригожина В. К., Неверов В. А. Инфекционные болезни: руководство для врачей общей практики. — М.; СПб., 1995. — 302 с.
17. Masopust D, Choo D, Vezys V. et al. Dynamic T cell migration program provides resident memory within intestinal epithelium. *J Exp Med*. 2010 Mar 15;207(3):553-64.
18. Сулопаров М.А., Сулопаров И.М., Загоруйко Т.Ю. и др. // Молекулярная генетика, микробиология.
19. Hashido M, Lee FK, Naihmi AJ, et al. An epidemiologic study of herpes simplex virus type 1 and 2 infection in Japan based on type specific serological assays. *Epidemiol Inf.* 1998; 120:179-186.
20. Горпинченко И.И., Гурженко Ю.Н. Исследование клинической эффективности комплексной терапии генитального герпеса у мужчин с применением иммуномодулирующего препарата Иммуномакс. *Здоровье мужчины*. 2009;1:188-191.

21. Wang K, Merin A, Rendina HJ, Pachankis JE. Genital herpes stigma: Toward the Measurement and Validation of a highly prevalent yet hidden public health problem. *Stigma Health*. 2018;3(1):27-34.
22. 26-Молочков В.А., Семенова Т.Б., Киселев В.И., Молочков А.В. Генитальные вирусные инфекции. М., 2009, 208 с.
23. Исаков В.А., Архипов Г.С., Исаков Д.В. Патогенез и клинические особенности респираторных инфекций у часто болеющих пациентов. *Материалы конференции. Великий Новгород, 2014;92-100*], 50[28-Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Исаков Д.В. Перспективы терапии и профилактики простого герпеса с монотонных типов рецидивирования. *Терапевтический архив* 2011; 11:44-7.
24. Самгин М. А., Халдин А. А. Простой герпес (дерматологические аспекты). — М.: МЕДпресс-информ, 2002. — 160 с.
25. Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека (2-е изд., перераб., доп.): Руководство для врачей /Под редакцией профессора В. А. Исакова. — СПб., СпецЛит. 2013. — 670 с.
26. Ваггонер-Фаунтен Л.А., Гроссман Л.Б. Вирус простого герпеса. *Педиатр, ред.* 2004 г.; 25 (3): 86–93.
27. Марданлы С.Г., Кирпичникова Г.И., Неверов В.А. Герпетическая инфекция (простой герпес). Этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика, лечение. - Электрогорск: ЗАО «ЭКОлаб», 2011. - 48 с.
28. Глобальная стратегия профилактики инфекций, передаваемых половым путем, и борьбы с ними: 2006–2015 годы: разрыв цепочки передачи.
29. Скотт Х.Дж., Кимберлин Д.В. Инфекция вируса простого герпеса новорожденных: эпидемиология и лечение. *Клин Перинато.* 2015;42(1):47–59.
30. Стэнберри Л.Р. Генитальные и перинатальные инфекции, вызванные вирусом простого герпеса. В: Стэнберри Л., Розенталь С., ред. Заболевания, передающиеся половым путем. Вакцины, профилактика и контроль. Академическая пресса; 2013; 273-313.
31. Cao S., Gan Y., Dong X., Lu Z. Вирус простого герпеса типа 2 и риск рака шейки матки: метаанализ обсервационных исследований. *Арка Гинекол. Обст.* 2014; 290(6): 1059-66.
32. Vergou T. Herpes simplex virus infection (Orofacial). In: Katsambas A., Lotti T., Dessinioti C., D'Erme A.M., eds. *European handbook of dermatological treatments*. Springer; 2015: 373-7.
33. Соловьёв А.М., Перламутров Ю.Н., Корсунская И.М. Состояние иммунной системы у больных рецидивирующими инфекциями урогенитального тракта. *Иммунология, аллергология, инфектология.* 2013;4:49-56.
34. Штейнбах А., Ример А.Б. Иммунные механизмы уклонения от вируса папилломы человека: обновление. *Инт Джей Рак.* 2018;142(2):224-229.
35. Knipe DM, Cliffe A. Хроматиновый контроль литической и латентной инфекции вируса простого герпеса. *Nat Rev Microbiol* . 2008;6(3):211–21.
36. Кавагути Ю., Мори Ю., Кимура Х. Вирусы герпеса человека: Springer; 2018.
37. Ройзман Б., Найп Д.М. и Уитли Р. Вирусы простого герпеса. *Вирусология Филдса. 6-е изд.* Филадельфия, Пенсильвания: Липпинкотт Уильямс и Уилкинс; 2013. с. 1823–97.
38. Кеннеди П.Г., Ровнак Дж., Бадани Х., Корс Р.Дж. Сравнение латентности и реактивации вируса простого герпеса типа 1 и вируса ветряной оспы . *Джей Ген Вирол* . 2015 г.; 96 (часть 7): 1581–602.
39. Либерман П.М. Эпигенетика и генетика вирусной латентности. *Клеточный микроб-хозяин* . 2016; 19 (5): 619–28. doi: 10.1016/j.chom.2016.04.008.
40. Генитальный герпес. Клинические рекомендации. РОДВК. М. 2016. По состоянию на 08 февраля 2020 г. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>.
41. Pellett PE, Roizman B. Herpes viridae. В: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B., eds. *Вирусология Филдса. Филадельфия: Липпинкотт Уильямс Уилкинс; 2013. Том. 2: 1802–2080 гг.*

42. Malmgaard L. и Paludan SR Интерферон (IFN)- γ , интерлейкин (IL)-12 и IL-18 координированно индуцируют продукцию IFN- γ во время инфекции вирусом простого герпеса типа 2. *J. Gen. Virol.* 2003. Т. 84. С.: 2497-2500.
43. Джаханбан-Эсфехлан Р., Сейди К., Маджидиния М., Каримян А., Юсефи Б., Набави С.М. и др. Толл-подобные рецепторы как новые терапевтические мишени для вирусной инфекции простого герпеса. *Преподобный Мед Вирол.* 2019;29(4):e2048.
44. Дай Х.С., Калиджиури М.А. Молекулярные основы распознавания вируса простого герпеса типа 1 клетками-естественными киллерами человека. *Фронт Иммунол.* 2018; 9:183.
45. Ли С., Айвс А.М., Бертке А.С. Вирус простого герпеса 1 реактивируется из вегетативных цилиарных ганглиев независимо от сенсорных ганглиев тройничного нерва, вызывая рецидивирующее глазное заболевание. *Дж Вирол.* 2015;89(16):8383–91.
46. Franzen-Rohl E, Schepis D, Atterfelt F, Franck K, Wikstrom A, Liljeqvist JA, et al. Специфический Т-клеточный ответ вируса простого герпеса в когорте с первичной генитальной инфекцией обратно пропорционален частоте последующих рецидивов. *Секс Трансм Инфекция.* 2017;93(3):169–74.
47. Коянаги Н., Имаи Т., Синдо К. и др. Уклонение вируса простого герпеса-1 от накопления CD8⁺ Т-клеток способствует вирусному энцефалиту. *Джей Клин Инвест.* 2017;127(10):3784-3795.
48. Yang Y, Wu S, Wang Y, et al. The Us3 protein of herpes simplex virus 1 inhibits T cell signaling by confining linker for activation of T cells (LAT) activation via TRAF6 protein. *J Biol Chem.* 2015;290(25):15670-15678.
49. Терещенко А.В., Соловьев А.М., Задионченко Е.В. Герпетический стоматит: этиология, клиника, лечение. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2007;2:10-13.
50. Hensel MT, Peng T, Cheng A, et al. Селективная экспрессия CCR10 и CXCR3 циркулирующими Т-клетками CD8, специфичными к вирусу простого герпеса человека. *Дж Вирол.* 2017 12 сентября; 91.
51. Голдман Г.С., Кинг П.Г. Обзор универсальной программы вакцинации против ветряной оспы в США: показатели заболеваемости опоясывающим герпесом, экономическая эффективность и эффективность вакцины, основанные, главным образом, на данных проекта активного эпиднадзора за ветряной оспой в долине антилоп. вакцина. 2013 25 марта; 31 (13): 1680-1694.
52. Бриссон М., Гей Н.Дж., Эдмундс В.Дж., Эндрюс Н.Дж. Воздействие ветряной оспы повышает иммунитет к опоясывающему герпесу: значение для массовой вакцинации против ветряной оспы. вакцина. 2002;20:2500-2507.
53. Bahr I, Spielmann J, Quandt J, Kielstein H. Obesity-associated alterations of natural killer cells and immunosurveillance of cancer. *Front Immunol.* 2020; 11:245.
54. Schiffer JT, Swan DA, Roychoudhury P, Lund JM, Prlic M, Zhu J, et al. Фиксированная пространственная структура CD8(+) Т-клеток в ткани при хронической инфекции ВПГ-2. *Дж Иммунол.* 2018;201(5):1522–35. Эпоб 2018/07/27.
55. Roychoudhury P, Swan DA, Duke E, Corey L, Zhu J, Davé V, et al. Резидентные в тканях цитокины, полученные из Т-клеток, элиминируют клетки, инфицированные вирусом простого герпеса-2. *Журнал клинических исследований.* 2020;130(6):2903–19.
56. Снимщикова И.А., Юдина С.М., Медведев А.И. Эффективность ультразвуковой кавитации в сочетании с локальной иммунокоррекцией при гнойно-воспалительных заболеваниях. *Медицинская иммунология.* 2003;3(3-4).
57. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Жукова О.Б. Молекулярные основы дисрегуляции программированной гибели лимфоцитов при хронической вирусной инфекции. *Бюллетень сибирской медицины.* 2006;2:23- 30.

58. Шульженко А.Е., Зуйкова И.Н. Иммуноterapia герпесвирусных инфекций. Иммуноterapia. Руководство для врачей. Под ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова. М., «ГЭОТАР-Медиа». 2011, 672 с.
59. Халдин А.А. Иммунологическое обоснование дифференцированных подходов к терапии простого герпеса: Дис. д-ра мед. наук. М. 2001.
60. Baggiolini M (1998) Chemokines and leukocyte traffic. *Nature* 392: 565–568.
61. Tse MC, Lane C, Mott K, Onlamoon N, Hsiao HM, et al. (2009) ICAM-5 модулирует продукцию цитокинов/хемокинов в ЦНС во время инфекции, вызванной вирусом простого герпеса 1 типа. *Дж. Нейроиммунол* 213: 12–19.
62. Thapa M, Carr DJ (2008) Хемокины и рецепторы хемокинов, имеющие решающее значение для резистентности хозяина после инфекции генитального вируса простого герпеса типа 2 (HSV-2). *Открытый Иммунол J* 1: 33–41.
63. Алками А., Лира С.А. (2010) Модуляция активности хемокинов вирусами. *Curr Opin Immunol* 22: 482–487.
64. Alcamí A, Saraiva M (2009) Chemokine binding proteins encoded by pathogens. *Adv Exp Med Biol* 666: 167–179.
65. Goethals S., Ydens E., Timmerman V., Janssens S. Toll-like receptor expression in the peripheral nerve. *Glia*. 2010, v. 58, p. 1701-1709.
66. Лебедева О.П., Калущий П.В., Пахомов С.П. и соавт. Toll-подобные рецепторы женского репродуктивного тракта и их лиганды. *Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация*. 2010, № 22, с. 31-35.
67. Исаков В.А., Архипов Г.С., Исаков Д.В. Патогенез и клинические особенности респираторных инфекций у часто болеющих пациентов. *Материалы конференции. Великий Новгород, 2014*; 92-100.
68. Jiang X, Chentoufi AA, Hsiang C, et al. The herpes simplex virus type 1 latency associated transcript (LAT) can protect neuronal derived C1300 and Neuro2A cells from Granzyme B induced apoptosis and CD8 T-cell killing. *J Virol*. 2010 Dec 22.
69. Исаков В.А., Борисова В.В., Исаков Д.В. Патогенез и лабораторная диагностика герпеса. *СПб, 1999*, 205 с.
70. Jiang X., Chentoufi AA, Hsiang C. et al. Транскрипт, ассоциированный с латентностью вируса простого герпеса типа 1 (LAT), может защищать нейрональные клетки C1300 и Neuro2A от индуцированного гранзимом В апоптоза и уничтожения Т-клеток CD8. *Дж Вирол*. 2010 22 декабря.
71. Roizman B, Knipe D, Whitley RJ (2007) Вирусы простого герпеса. В: Knipe DM, Howley PM, редакторы. *Вирусология Филдса*; 5-е издание. Филадельфия, Липпинкотт Уильямс и Уилкенс. стр. 2503–2601.
72. Гершон А.А., Брейер Дж., Козн Дж.И. и соавт. Заражение вирусом ветряной оспы. *Праймеры Nat Rev Dis*. 2015 2 июля; 1:15016.
73. Рамчандани М., Конг М., Тронштейн Э. и др. Выделение вируса простого герпеса типа 1 со слезами и слизистой оболочкой полости рта у здоровых взрослых. *Секс Трансм Дис*. 2016 декабрь; 43 (12): 756-760.
74. Дханкани В., Куц Дж. Н., Шиффер Дж. Т. Выделение вируса простого герпеса-2 из половых путей у инфицированных людей невозможно предсказать в течение нескольких месяцев или лет. *PLoS Comput Biol*. 2014 6 ноября; 10 (11): e1003922.
75. Абад Ч.Л., Разонабле Р.Р. а Инфекции, вызванные вирусом герпеса, у реципиентов почечного трансплантата. *Семин Нефрол*. 2016 сен; 36 (5): 344-350.