

УДК [616. 98:578.825.11]-097

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОЦЕССАХ ЛАТЕНЦИИ И РЕАКТИВАЦИИ ГЕРПЕСВИРУСОВ I ТИПА

Маркелова Е.В., Сайбель А.В., Красницкая А.С.

*ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации,
Владивосток, e-mail: mi-mi-85@mail.ru*

Мировая распространенность вирусов простого герпеса среди населения колеблется между 65 и 90%. HSV-1 встречается чаще, чем HSV-2, частота которого значительно увеличивается с возрастом. Вирусная транскрипция в период латенции и причины реактивации вируса. Период латенции (LATs) представляют собой набор колинейных РНК, копированных (транслированных) из очага, в которых повторяются участки, обрамляющие значительный участок вирусного генома. Их транскрипция приводит к продукции 8,3 Кв «мелких» LAT первичных-транскриптов, продуцирующих необычайно стабильный 2.0 интрон, а в дальнейшем – стабильный 1.5 интрон. Эти два образца РНК названы «главные» LATs. Таким образом, вирусная транскрипция в период латенции регулируется микро РНК (LATs). Недавние исследования (2009) показали, что белок vmw65 играет ключевую роль в реактивации вируса. Параллельные инфекции, такие как ОРВИ и другие, вызывающие лихорадку, также могут привести к рецидивам. Изменения в иммунной системе перед менструацией также могут стимулировать активацию HSV-1. Другие указанные триггеры включают локальные лицевые повреждения губ, глаз или рта, травмы, хирургические вмешательства, последствия лучевой, фотодинамической терапии, ветра, воздействия УФ-облучения или солнечного света. Длительность периодов латентности и выраженность клинических симптомов при реактивации инфекции зависят от возможностей иммунной системы организма контролировать активность репликации вируса. Однако до настоящего времени нет единого мнения об особенностях иммунного и цитокинового статуса при разных формах лабиальной HSV-инфекции.

Ключевые слова: герпесвирусы, период латенции, иммунная система.

MODERN IDEAS OF LATENTSIYA AND REAKTIVATSIYA PROCESSES HERPES VIRUSES I TYPE

Markelova E.V., Saybel A.V., Krasnitsky A.S.

*GBOU VPO «Vladivostok state medical university» of Ministry of health and social development
of the Russian Federation, Vladivostok, e-mail: mi-mi-85@mail.ru*

Modern ideas of latency and reactivation processes herpes virus I type (literature review). World prevalence of viruses of simple herpes among the population fluctuates between 65 and 90%. HSV-1 meets more often than HSV-2 which frequency considerably increases with age. Virus transcription in latency and the reason of a reactivation of a virus. The period of latency (LATs) represent a set of kolinealny RNA, copying (broadcast) of the center in which the sites framing a considerable site of a virus genome repeat. Their transcription leads to production of 8,3 KV of «small» LAT primary-transcription, produce extraordinary stable 2.0 intron, and further – a stable 1.5 intron. These two samples of RNA are called the «main» LATs. Thus, the virus transcription in a latency is regulated by micro RNA (LATs). Recent researches (2009) showed that vmw65 protein plays a key role virus reactivation. Parallel infections, such as ORVI and others, causing fever, also can lead to recurrence. Changes in immune system before periods also can stimulate HSV-1 activation. Other specified triggers are turned on by local oververse damage of lips, eyes or a mouth, a trauma, surgical interventions, consequents of beam, photodynamic therapy, a wind, influence UF-irradiation or sunlight. Duration of the periods of a latency and expressiveness of clinical symptoms at a reactivation of an infection depend on possibilities of immune system of an organism to supervise activity of replication of a virus. However so far there is no consensus about features of the immune and status of cytokines at different forms labial HSV-infection.

Keywords: herpes viruses, latentsiya period, immune system

Мировая распространенность вирусов простого герпеса среди населения колеблется между 65 и 90%. HSV-1 встречается чаще, чем HSV-2, частота которого значительно увеличивается с возрастом [16, 35]. Распространенность и частота возникновения инфекции определяется наличием вирус-специфических антител у восприимчивых организмов. К примеру, в США 65% людей заражено вирусом HSV-1-типа [47] и 17% серопозитивны по HSV-2 [26]. В мире проживает более 1 блн человек, инфицированных HSV I и II, ежегодно прирост инфицированных составляет не менее 25 млн человек [50]. Большинство

людей являются пожизненными вирусоносителями. Причем в 85–90% случаев первичная инфекция у них протекает бессимптомно и только в 10–15% – в виде клинической инфекции [6, 30]. По данным ВОЗ, заболевания, вызываемые вирусом простого герпеса (ВПГ), занимают второе место (15,8%) после гриппа (35,8%) среди причин смерти от вирусных инфекций [5].

Считают, что назрела необходимость введения в клиническую практику понятия герпетическая болезнь (ГБ) с выделением органных синдромов, в том числе и дерматологического синдрома ГБ [8].

1. Гены и белки HSV

HSV I и HSV II высоко активные, быстро распространяющиеся вирусы. Существуют виды лабораторных и диких типов вируса. Вирион имеет размер 120–300 нм. Собственно частица вируса простого герпеса (капсид, который содержит 162 капсомера) окружена наружной оболочкой, состоящей из липидов клеточного происхождения и гликопротеидов [3]. HSV капсиды имеют типичную икосаэдральную симметрию и формируются из 8 протеинов. Каждый вирус содержит около 80 генов для структурных (капсид, тигумент и оболочка) и неструктурных (ферментные, регуляторные) протеинов. Геном HSV состоит из двух уникальных областей. Они систематизированы в 4 участках вирусного генома, обозначенного как уникально-длинный, уникально-короткий, повторяющийся длинный и повторяющийся короткий участки [37].

Структурный слой, называемый тегументом, занимает позицию между оболочкой и капсидом вируса и содержит более 20 белков. Они проникают в цитоплазму при вирусном заражении. Некоторые из них при высоком индексе размножения могут приводить к иммунным нарушениям и ускользанию вируса от иммунной системы, или трансаktivировать вирусные белки (VP 16) и способствовать литической инфекции [45].

В HSV геноме кодируются 11 белков оболочки с характеристиками трансмембранных протеинов. Многие расположены во внутренних ядерных мембранах через которые идет проникновение вируса, способствуя вхождению в вирусную оболочку и некоторые другие структуры, включая эндосомы, эндоплазматический ретикулум, комплекс Гольджи и плазматические мембраны. Специфические оболочечные гликопротеины (gA, gB, gC, gD, gE, gH-gL комплекс и др.) играют существенную роль в патогенезе герпетической инфекции. Основными иммуногенами являются gB, gC и gD. У HSV I и II типов общими антигенами являются gB и gG, а типоспецифическими – gC и gD [18, 42].

2. Продуктивная HSV I инфекция

В большинстве клеток HSV I высоко цитопатогенный вирус и успешная продуктивная инфекция требует эффективной координации большого числа генов, направленных на разрушение структурных и неструктурных компонентов. Экспрессия HSV I литических генов проявляется во временном каскаде, который начинается немедленными ранними генами (IE или α) и затем проходит через ранние E

или β , в дальнейшем L_1 или γ_1 , с репликацией ДНК и окончательной экспрессией генов L_2 или γ_2 . Успешная литическая репликация зависит от экспрессии вирусных IE генов внутри всех инфицированных клеток.

В эксперименте показано, что применение ингибиторов синтеза белка в период инфекции клеточных культур изменяет аккумуляцию шести мРНКас относительно ICPO, ICP4, ICP22, ICP27, ICP47, Us1.5, IE генов. Эти гены в дальнейшем определяются присутствием TAATGARDVP16. VP16 основной транскрипционный активатор IE генов. Он является поздним структурным компонентом вирусного тегумента (комплекс сети протеинов, который находится между вирусной оболочкой и капсидом). В процессе интеграции и снятия оболочки (раздевания) вирусов, VP16 высвобождается в цитоплазму. Вирусный капсид, таким образом, транспортируется к ядерной мембране по микротрубочкам и стыкуется с ядерными порами, стимулируя высвобождение вирусной ДНК в ядро клетки. Внутри цитоплазмы VP16 способен связывать протеин клетки хозяина (HCF-1), который содержит порядок последовательностей оснований ДНК и как результат этой ассоциации, VP16 транспортируется в ядро. Внутри ядер две протеиновые формы третичного комплекса с белковосвязывающим доменом хозяина (homeodomein) связывают Oct-1 (octbinding белок 1). Активация домена VP16 в соответствии с важными коактиваторными функциями обеспечивается HCF-1, который стимулирует IE транскрипцию и запускает HSV-1 литический генный каскад. Таким образом, VP16 служит для увеличения специфической инфекционности вирусной ДНК путем усиления IE генной транскрипции. Эта модель VP16 активации IE генной экспрессии достаточно понятна, но продолжает дискутироваться [37, 41, 45].

Следующее успешное соединение VP16/Oct-1/HCF комплекса с вирусной ДНК, активирует аккумуляцию накопления HSVIE белков, что необходимо для управления транскрипцией вирусных генов во время разрушения экспрессии генов клеток-хозяина. На самом деле, за исключением ICP47, все IE белки вовлечены в генную регуляцию. ICPO является полифункциональным белком, который связывает большое количество клеточных протеинов, задействованных в транскрипции, регуляции клеточного цикла, перестройке ДНК, интерфероновому ответу [29].

Существует гипотеза, что ICPO способен депрессировать спящий геном вируса в культуре ткани. Из этого вытекает, что ICPO на ранних стадиях геномной актива-

ции играет ключевую роль в реактивации латенции. В дальнейшем IE гены выполняют многочисленные и важные функции в стимуляции литической инфекции и уклонения от иммунитета хозяина. Такие функции включают ингибицию трансляции мРНК хозяина путем разрушения РНК, внедрение в ядро вирусной РНК ICP27 и уклонение от распознавания CD8⁺ лимфоцитами путем ICP47 посредничества ингибиции TAP (TAP – Transporterforantigenprocessing) [28, 37].

Таким образом, целью IE генов является развитие активного и устойчивого окружения, в котором будет эффективно функционировать вирусная литическая программа, в качестве триггерного фактора в этом процессе выступает ICPO.

3. Вирусная транскрипция в период латенции и причины реактивации вируса

По контрасту с литической программой, транскрипции легко определяемые в период латенции – это LATs. LATs представляют собой набор колинейных РНК, копированных (транслированных) из очага, в которых повторяются участки, обрамляющие значительный участок вирусного генома. Их транскрипция приводит к продукции 8,3 Кв «мелких» LAT первичных-транскриптов, продуцирующих необычайно стабильный 2.0 интрон, а в дальнейшем – стабильный 1.5 интрон [43]. Эти два образца РНК названы «главные» LATs. Спецификация этих РНК отражает их плотность (численность) и легкость определения в эксперименте. Неэффективно расщепленная структура LATs, образованных во время сплайсинга (вырезания участков РНК), вероятно, объясняет их избыток. Напротив, 8,3 кб мелкий – транскрипт и его 6,3 кб иксон трудно определить без более чувствительных методов – клеточной гибридизации или ПЦР в реальном времени. Дефицит этих РНК может потенциально отражать низкий уровень экспрессии или частый процессинг внутри ядер [46]. Множество новейших теорий определило присутствие ряда микроРНК, хотя HSVI и HSVII геномы в большинстве случаев ограничены участком LAT. Отсекание 6 таких участков от 6,3 кв иксона LATHSVI способствует частому образованию второстепенной усеченной (маленькой) LAT [22, 25]. В процессе формирования латенции, проходя путь от внешнего визикулярного элемента к нервным клеткам региональной ганглии, герпесвирусы могут трансформироваться в безоболочечные L- и PREP-частицы и в таком виде длительное время персистируют в нервных клетках. Кроме

того, HSVI имеет консервативный ген – US 3, кодирующий протеинкиназу, необходимую вирусу для выживания, в организме человека и обеспечении нейровирулентности [34].

Таким образом, вирусная транскрипция в период латенции регулируется микроРНК (LATs). Но не только особенности регуляции вируса играют роль в поддержании латентного состояния герпеса. Значимую, а, по мнению ряда авторов, ведущую роль в этом процессе оказывают компоненты врожденного и адаптивного иммунного ответа, включая IFN γ типа, натуральные киллеры, Т- и В-лимфоциты, НКТ-клетки [12, 39, 50].

Причины реактивации (рецидива) до конца не известны, но многие триггеры задокументированы. Недавние исследования (2009) показали, что белок vmw65 играет ключевую роль в реактивации вируса [33].

Параллельные инфекции, такие как ОРВИ и другие, вызывающие лихорадку, также могут привести к рецидивам. Вероятно, именно из-за этого и возникло понятие «простуда на губах» [6]. Изменения в иммунной системе перед менструацией также могут стимулировать активацию HSV-1 [35].

Другие указанные триггеры включают локальные лицевые повреждения губ, глаз или рта, травмы, хирургические вмешательства, последствия лучевой, фотодинамической терапии, ветра, воздействия УФ-облучения или солнечного света [8, 10, 38].

В эксперименте было показано, что HSV-1 можно выделить из кожи при латентном течении инфекции [21]. После контакта с источником инфекции, вирусные частицы, попавшие на эпителий, движутся с небольшими перерывами через кожные или слизистые оболочки рта или гениталий. Вирус проникает в клетки через рецепторы, такие, как nectin-1 и 2, HVEM (herpesvirusentrymediator) и 3-0 сульфатированный гепаран-сульфат и другие [18, 26, 44]. Внешняя оболочка вируса сливается с клеточной мембраной. Далее, вирусный нуклеокапсид оказывается в нейроплазме, где и происходит высвобождение вирусной ДНК. Она транспортируется по дендритам нервных окончаний в тело чувствительного нейрона, находящегося в сенсорной ганглии, где встраивается в его генетический аппарат навсегда [34]. После проникновения вируса начинается процесс его активного воспроизводства в клетке – персистенция [16, 25, 28, 37]. При лабиальных поражениях характерна персистенция вируса в нейронах чувствительных ганглиев тройничного нерва, а при генитальных – поясничных [50].

Таким образом, после первичного заражения, вирус герпеса навсегда встраивается в геном клетки-хозяина и никогда не будет элиминирован иммунной системой. Он входит в нервные окончания в коже и перемещается по ним в чувствительный нейрон, расположенный в ганглии, где переходит в латентную стадию.

У большинства людей воспроизводство и выделение вируса сразу после инфицирования происходит бессимптомно. Это может произойти более чем за неделю до или после появления первых симптомов в 50% случаев. Возбудитель интенсивно в нем размножается, запуская литический, продуктивный тип инфекции. Происходит очаговая дегенерация эпителия: клетки увеличиваются в размерах, затем погибают, образуя очаги некроза [5].

Вирусы герпеса имеют циклические периоды активности (в течение 2–21 дней формируются пузырьки, содержащие вирусные частицы) и периоды ремиссии.

После заражения организм начинает синтезировать антитела против конкретного HSV-типа вируса, предотвращая распространение инфекции. В случае заражения вирусом HSV-1-типа такая сероконверсия (выработка антител) защитит организм от прочих инфекционных процессов, вызываемых этим вирусом, таких, как генитальный герпес, герпетический кератит и панариций [9, 15].

Длительность периодов латентности и выраженность клинических симптомов при реактивации инфекции зависят от возможностей иммунной системы организма контролировать активность репликации вируса [1, 6].

Высказано мнение, что антитела, которые вырабатываются после первоначальной герпетической инфекции, предотвращают заражение тем же типом вируса: у людей, перенёвших лабиальный герпес HSV I типа, не бывает панариция или генитального герпеса, вызываемого HSV I. Вероятно, антитела, выработанные при заражении HSV I типом вируса, облегчают симптомы при последующем заражении HSV II типом, однако даже асимптоматический больной все ещё продолжает быть заразным [28]. Многие отмечают тот факт, что предварительная иммунизация вирусом HSV II также облегчает симптоматику у людей, заразившихся вирусом HSV I типа. Инфицирование вирусом HSV II часто протекает бессимптомно, хотя возможность передачи может сохраняться длительное время [15].

При первичном инфицировании образуются IgM-антитела, при рецидивах – IgG и IgA. Вследствие персистенции вируса

у инфицированных людей иммунитет является нестерильным и временным – при снижении иммунитета, особенно дефиците естественных киллеров (NK-клеток, NKT-клеток), наступает рецидив.

В настоящее время накоплено много факторов, свидетельствующих о том, что обязательным этапом в патогенезе герпетической инфекции является влечение нервных ганглиев, в которых HSV персистирует пожизненно. Нервные ганглии рассматривают как резервуар HSV, обеспечивающий последующие рецидивы. В то же время механизмы латенции HSV (гипотезы персистенции субвирусной структуры, интеграции вирусного генома в клеточный геном и др.) и реактивации латентной инфекции (гипотезы статического и динамического состояния вируса) окончательно не выяснены.

После стадии активной инфекции, вирус остаётся латентно персистировать в чувствительных ганглиях и ганглиях автономной нервной системы. Двухцепочечная нить вирусной ДНК встроена в геном клетки, расположенный в ядре нейрона. Вирусных частиц в этой фазе не производится. Как уже представлено выше – это контролируется вирусной ДНК, в которой имеется два LAT-транскрипта (Latency Associated Transcript – транскрипты, связанные с латентностью) [11, 17, 19]. Кодированный их ген частично перекрывается со сверххранимыми генами, кодирующими белки типа ICP0, но его транскрипция осуществляется с комплементарной цепи ДНК [20]. С делецией этого участка генома образующиеся мутантные вирусы, которые переходят в латентное состояние, и их способность к реактивации снижена. Таким образом, LAT-транскрипты используются скорее для поддержания латентного состояния, а не для перехода в него. Сами механизмы переходов на данный момент изучены недостаточно, соответственно препаратов, способных управлять активностью вирусов, пока не создано.

Способность к длительному персистированию обуславливается наличием у герпесвирусов многочисленных механизмов, воздействующих на формирование противовирусной иммунной защиты и проводящих к уклонению патогенов от иммунного надзора. Описано несколько таких молекулярных механизмов: HSV связывает и инактивирует молекулы комплекса (C_{3b}, C₅) с помощью gC оболочки вируса, угнетает транскрипцию IFN-стимулированных генов и процесс фосфорилирования Jak 1, а также STAT 2, блокируя каскад событий, вызываемых IFN-индуцированным сигналом, инактивируя IgM при взаимодействии

с гликопротеидами вирусной оболочки gE и gI, нарушают презентацию вирусных антигенов в комплексе с HLA I типа, нарушают апоптоз инфицированной клетки за счет связывания ICPO с белком p52 [18]. LATsHSV1 ингибирует функциональную активность дендритных клеток [40]. Кроме того, одним из механизмов является стимуляция синтеза «неэффективных» IgG-антител, которые супрессируют иммунитет и подавляют NK-клетки. Индуцированное вирусами угнетение иммунной защиты позволяет им благополучно размножаться и распространяться в организме хозяина в течение длительного времени.

HSV может стимулировать активацию иммунного ответа через поверхностные TLR 2, которые экспрессируются на миелоидных дендритных клетках (DCs) и NK-клетках. NK клетки инфильтрируют ткани, пораженные HSV. Их важная роль при герпетической инфекции подтверждена многими авторами [32], но до конца не ясна. M. Kim с соавт. (2012) изучая механизмы иммунного контроля HSV инфекции, показали, что HSV антиген прямо активирует NK через TLR 2, таким образом, облегчая его презентацию CD4⁺ лимфоцитам. А около 57% NK прямо контактируют с CD4⁺ T-лимфоцитами в дерме при герпетической инфекции [23]. HSV1/HSV2 снижает экспрессию HLA I класса на кератиноцитах, что нарушает процессы распознавания вируса CD8⁺ лимфоцитами.

Установлены и другие механизмы распознавания HSV клетками. Это клеточные поверхностные рецепторы TLR 2, TLR 3, TLR 9 [13, 27, 31, 49], а так же ряд цитоплазматических рецепторов – среди них RIGI и MDA 5, которые распознают вирусные микроRNA и активируют NF-κB и IRF 3, регулируя экспрессию IFNα/β и провоспалительных цитокинов [31]. Установлено, что функциональный полиморфизм TLR-3 L412F ассоциирован с рецидивирующей лабиальной герпетической инфекцией [48].

Ряд авторов считает, что развитие рецидивов заболеваний связано с дисфункцией иммунной системы, так как для успешного контроля над герпесвирусной инфекцией необходима эффективная работа всех звеньев врожденного и адаптивного иммунитета [2, 4, 7].

Однако отсутствует единое мнение авторов, изучавших разные формы герпетической инфекции о направленности, степени выраженности нарушений факторов врожденного и адаптивного иммунитета при латентной и рецидивирующей инфекции.

В целом, подводя итог обзора данных литературы по вопросу HSV-инфекции, сле-

дует констатировать, что отсутствует полнота ясность в вопросах латенции и реактивации герпеса. Не отрицая важную роль биологических особенностей вируса, наличия микроРНК, регулирующих его реактивацию, и целого ряда стратегий его ускользания от иммунной защиты организма-хозяина, существенную роль играют особенности иммунной системы организма человека, но до настоящего времени нет единого мнения об особенностях иммунного и цитокинового статуса при разных формах лабиальной HSV-инфекции.

Список литературы

1. Амбалов Ю.М., Васильева И.И., Рязанова О.А. и др. Клинико-патогенетические особенности простого герпеса в разные периоды болезни // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2009. – № 3. – Т. 2. – С. 22–27.
2. Баринский И.Ф. Герпесвирусные инфекции – иммунодефицитные заболевания XXI века // Аллергол. и иммунол. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 202–204.
3. Галегов Г.А., Андропова В.Л. Вирус герпеса простого: от частицы до инфекционного процесса и химиотерапии // Российский журнал кожных и венерических болезней. Прил. Герпес. – 2006. – № 1. – С. 11–13.
4. Ершов Ф.И., Халдин А.А., Наровлянский А.Н. и др. Интерферон-γ: новые возможности современной профилактики обострений простого герпеса // Российский журнал кожных и венерических болезней. Прил. Герпес. – 2009. – № 2. – С. 11–13.
5. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. – СПб.: СпецЛит, 2006. – 303 с.
6. Самгин М.А., Халдин А.А. Простой герпес (Дерматологические аспекты). – М.: МЕДэкспресс-информ, 2002. – 160 с.
7. Фрейдлин И.С. Иммунная система и противовирусный иммунитет / вопросы общей вирусологии. – СПб.: СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2007. – С. 65–129.
8. Халдин А.А., Иванов О.Л., Львов А.Н. Дерматологический синдром герпетической болезни: классификация, терминология и терапия (размышления о проблеме) // Российский журнал кожных и венерических болезней. Прил. Герпес. – 2010. – № 1. – С. 4–6.
9. Шульженко А.Е. Человек и герпес: настоящее и будущее. // Физиология и патология иммунной системы. – 2004. – № 2. – С. 4561.
10. Герпетическая болезнь в практике врача дерматолога-косметолога / Я.А. Юцковская, Е.В. Маркелова, Е.В. Старостина, Н.В. Кусая. – Владивосток, 2008. – 93 с.
11. Allen S.J., Hamrah P., Gate D. et al.: The role of LAT in increased CD8 + T cell exhaustion in trigeminal ganglia of mice latently infected with herpes simplex virus 1 // J. Virol. – 2011. – Vol. 85. – P. 4184–4197.
12. Ashkar A.A., Yao X.D., Gill N. et al. Toll-like receptor (TLR)-3, but not TLR4, agonist protects against genital herpes infection in the absence of inflammation seen with CpG DNA // J. of Infectious Diseases. – 2004. – Vol. 190. – P. 1841–1849.
13. Aravalli R.N., Hu S., Lokensgard J.R. Toll-like receptor 2 signaling is a mediator of apoptosis in herpes simplex virus-infected microglia // J. of Neuroinflammation. – 2007. – Vol. 4. – P. 11.
14. Arduino P.G., Porter S.R. Oral and perioral herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection: review of its management. // Oral. Dis. – 2010. – Vol. 12, N3. – P. 254–270.
15. Ball S.C. Persistent herpes simplex virus infection // AIDS. Read. – 2001. – Vol. 11, № 5. – P. 249–251.

16. Bloom D.C., Giordani N.V., Kwiatkowski D.L. Epigenetic regulation of latent HSV-1 gene expression // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2010. – Vol. 1799. – P. 246–256.
17. Branco F.J., Fraser N.W. Herpes simplex virus type 1 latency-associated transcript expression protects trigeminal ganglion neurons from apoptosis // *Virology.* – 2005. – Vol. 79. – P. 9019–9025.
18. Campadelli-Fiume G., Menotti L., Avitabile E., Gianni T. Viral and cellular contributions to herpes simplex virus entry into the cell // *Current Opinion in Virology.* – 2012. – Vol. 2. – P. 28–36.
19. Cliffe A.R., Garber D.A., Knipe D.M. Transcription of the herpes simplex virus latency-associated transcript promotes the formation of facultative heterochromatin on lytic promoters // *J. Virol.* – 2009. – Vol. 83. – P. 8182–8190.
20. Ferenczy M.W., Ranayhossaini D.J., Deluca N.A. Activities of ICP0 involved in the reversal of silencing of quiescent herpes simplex virus 1 // *J. Virol.* – 2011. – Vol. 85. – P. 4993–5002.
21. Hill T.J., Harbour D.A., Blyth W.A. Isolation of herpes simplex virus from the skin of clinically normal mice during latent infection // *Gen. Virol.* – 1980. – Vol. 47. – P. 205–207.
22. Jurak I., Kramer M.F., Mellor J.C. et al. Numerous conserved and divergent microRNAs expressed by herpes simplex viruses 1 and 2 // *J. Virol.* – 2010. – Vol. 84. – P. 4659–4672.
23. Kim M., Osborne N.R., Zeng W. et al. Herpes simplex virus antigens directly activate nk cells via tlr2, thus facilitating their presentation to CD4 T lymphocytes // *J. Immunol.* – 2012. – Vol. 188. – P. 4158–4170.
24. Koelle D.M., Corey L. Herpes simplex: insights on pathogenesis and possible vaccinees // *Ann. Rev. Med.* – 2008. – Vol. 59. – P. 381–395.
25. Koelle D.M., Wald A. Herpes simplex virus: the importance of asymptomatic shedding // *Antimicrob. Chemother.* – 2000. – Vol. 45(Suppl. 3). – P. 1–8.
26. Kopp S.J., Storti C.S., Muller W.J. Herpes simplex virus-2 glycoprotein interaction with HVEM influences virus-specific recall cellular responses at the mucosa. – URL: Hindawi Publishing Corporation Clinical and Developmental Immunology. – 2012, Article ID 284104, 10 pages doi:10.1155/2012/284104 (25.06.2012).
27. Kurt-Jones E.A., Chan M., Zhou S. et al. Herpes simplex virus 1 interaction with Toll-like receptor 2 contributes to lethal encephalitis // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* – 2004. – Vol. 101. – P. 1315–1320.
28. Laing K.J., Dong L., Sidney J. et al. Immunology in the Clinic Review Series; focus on host responses: T cell responses to herpes simplex viruses // *Clinic. Exper. Immunol.* – 2011. – Vol. 167. – P. 47–58.
29. Lomonte P., Thomas J., Texier P. et al. Functional interaction between class II histone deacetylases and ICP0 of herpes simplex virus type 1 // *J. Virol.* – 2004. – Vol. 78. – P. 6744–6757.
30. Malvy D., Ezzedine K., Lancon F. et al. Epidemiology of orofacial herpes simplex virus infections in the general population in France: results of the HERPI-MAX study // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2007. – Vol. 21. – P. 1398–1403.
31. Melchjorsen J. Sensing herpes: more than toll // *Rev. Med. Virol.* – 2012. – Vol. 22. – P. 106–121.
32. Morandi B., Bougras G., Muller W.A. et al. NK cells of human secondary lymphoid tissues enhance T cell polarization via IFN-gamma secretion // *Eur. J. Immunol.* – 2006. – Vol. 36. – P. 2394–2400.
33. Moraru M., Cisneros E., Gomez-Lozano N. et al. Host genetic factors in susceptibility to herpes simplex type 1 virus infection: contribution of polymorphic genes at the interface of innate and adaptive immunity // *J. Immunol.* – 2012. – Vol. 188. – P. 4412–4420.
34. Mori I. The herpes simplex virus US3 protein kinase regulates host responses and determines neurovirulence. – URL: Faculty of Health and Nutrition, Shubun University, Aichi 491-0938, Japan. doi: 10.1111/j.1348-0421.2012.00461.x (15.05.2012).
35. Mysliwska J., Trzonkowski P., Bryl E. et al. Lower interleukin-2 and higher serum tumor necrosis factor- α levels are associated with perimenstrual, recurrent, facial Herpes simplex infection in young women // *Eur. Cytokine Netw.* – 2000. – Vol. 11(3). – P. 397–406.
36. Netea M.G., van der Meer J.W. Immunodeficiency and genetic defects of pattern-recognition receptors // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 60–70.
37. Nicoll M.P., Proenca J.T., Efstathiou S. The molecular basis of herpes simplex virus latency // *FEMS Microbiol. Rev.* – 2012. – Vol. 36. – P. 684–705.
38. Nobbe S., Trueb R.M., Lars E. et al. Herpes simplex virus reactivation as a complication of photodynamic therapy // *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine.* – 2011. – Vol. 27. – P. 51–52.
39. Paludan S.R., Bowie A.G., Horan K.A., Fitzgerald K.A. Recognition of herpesviruses by the innate immune system // *Nat. Rev. Immunol.* – 2011. – Vol. 11. – P. 143–154.
40. Pollara G., Speidel K., Samady L. et al. Herpes simplex virus infection of dendritic cells: balance among activation, inhibition, and immunity // *J. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 187. – P. 165–178.
41. Proenca J.T., Coleman H.M., Nicoll M.P. et al. An investigation of HSV promoter activity compatible with latency establishment reveals VP 16 independent activation of HSV immediate early promoters in sensory neurones // *J. Gen. Virol.* – 2011. – Vol. 92. – P. 2575–2585.
42. Ramachandran S., Davoli K.A., Yee M.B. et al. Delaying the expression of herpes simplex virus type 1 glycoprotein B (gB) to a true late gene alters neurovirulence and inhibits the gB-CD8 + T-cell response in the trigeminal ganglion // *J. Virol.* – 2010. – Vol. 84. – P. 8811–8820.
43. Shen W., Sae Silva M., Jaber T. et al. Two small RNAs encoded within the first 1.5 kilobases of the herpes simplex virus type 1 latency-associated transcript can inhibit productive infection and cooperate to inhibit apoptosis // *J. Virol.* – 2009. – Vol. 83. – P. 9131–9139.
44. Spear P.G. Herpes simplex virus: receptors and ligands for cell entry // *Cell Microbiol.* – 2004. – Vol. 6. – P. 401–410.
45. Thompson R.L., Sawtell N.M. Therapeutic implications of new insights into the critical role of VP 16 in initiating the earliest stages of HSV reactivation from latency // *Future Med. Chem.* – 2010. – Vol. 2. – P. 1099–1105.
46. Umbach J.L., Kramer M.F., Jurak I. et al. MicroRNAs expressed by herpes simplex virus 1 during latent infection regulate viral mRNAs // *Nature.* – 2008. – Vol. 454. – P. 780–783.
47. Xu F., Sterberg M.R., Kottiri B.J. et al. Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States // *J. of the American Medical Association.* – 2006. – Vol. 296, № 8. – P. 964–973.
48. Yang C.A., Raftery M.J., Hamann L. et al. Association of TLR3-hyporesponsiveness and functional TLR3 L412F polymorphism with recurrent herpes labialis. – URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humimm.2012.04.008> (20.05.2012).
49. Zhang S.Y., Jouanguy E., Ugolini S. et al. TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis // *Science.* – 2007. – Vol. 317. – P. 1522–1527.
50. Zheng M.C., Conrady C.D., Ward J.M. Comparison of the host immune response to herpes simplex virus 1 (HSV-1) and HSV-2 at two different mucosal sites // *J. Virol.* – 2012. – Vol. 86(13). – P. 7454–7458.

References

1. Jockstraps of Yu.M., Vasilyeva I.I., Ryazanov O.A., etc. Kliniko-patogenetichesky features of simple herpes during the different periods of an illness // *Epidemiology and infectious diseases.* – 2009. no. 3. T.2. pp. 22–27.

2. Barinsky I.F. Herpesvirusnye of an infection – immunoscarce diseases of the XXI century // *Allergol. and immunol.* 2004. T.5, no. 1. pp. 202–204.
3. Galegov G. A., Andronov V. L. Virus of herpes simple: from a particle before infectious process and chemotherapy // *Russian magazine of skin and venereal diseases. Enc. Herpes.* 2006. no. 1. pp. 11–13.
4. Ershov F.I., Haldin A.A., Narovlyansky A.N., etc. Interferon- γ : new possibilities of modern prevention of exacerbations of simple herpes. // *Russian magazine of skin and venereal diseases. Enc. Herpes.* 2009. no. 2. pp. 11–13.
5. Isakov V.A., Arhipov E.I., Isakov D.V. Herpesvirusnye of an infection of the person. SPb.: Special lit, 2006. 303 p.
6. Samgin M. A., Haldin A.A. Simple herpes (Dermatologichesky aspects). M: Medical express inform, 2002. 160 p.
7. Freydlin I.S. Immune system and antiviral immunities / questions of the general virology. SPb.: SPbGMA of I.I. Mechnikova. 2007. pp. 65–129.
8. Haldin A.A., Ivanov O. L., Lviv A.N. Dermatological syndrome of a herpetic illness: classification, terminology and therapy (reflections about a problem) // *The Russian magazine of skin and venereal diseases. Enc. Herpes.* 2010. no. 1. pp. 4–6.
9. Shulzhenko A.E. Person and herpes: present and future. // *Fikziologiya and pathology of immune system.* 2004. no. 2. pp. 4561.
10. Yutskovsky Ya.A., Markelov E.V., Starostin E.V., Biting N. of Century. A herpetic illness in practice of the doctor of the dermatologist-cosmetician. Vladivostok, 2008. 93 p.
11. Allen S.J., Hamrah P., Gate D. et al.: The role of LAT in increased CD8 + T cell exhaustion in trigeminal ganglia of mice latently infected with herpes simplex virus 1 // *J. Virol.* 2011. Vol. 85. pp. 4184–4197.
12. Ashkar A.A., Yao X.D., Gill N. et al. Toll-like receptor (TLR)-3, but not TLR4, agonist protects against genital herpes infection in the absence of inflammation seen with CpG DNA // *J. of Infectious Diseases.* 2004. Vol. 190. pp. 1841–1849.
13. Aravalli R.N., Hu S., Lokensgard J.R. Toll-like receptor 2 signaling is a mediator of apoptosis in herpes simplex virus-infected microglia // *J. of Neuroinflammation.* 2007. Vol. 4. pp. 11.
14. Arduino P.G., Porter S.R. Oral and perioral herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection: review of its management // *Oral. Dis.* 2010. Vol. 12, no. 3. pp. 254–270.
15. Ball S.C. Persistent herpes simplex virus infection // *AIDS. Read.* 2001. Vol.11, no. 5. pp. 249–251.
16. Bloom D.C., Giordani N.V., Kwiatkowski D.L. Epigenetic regulation of latent HSV-1 gene expression // *Biochim. Biophys. Acta.* 2010. Vol. 1799. pp. 246–256.
17. Branco F.J., Fraser N.W. Herpes simplex virus type 1 latency-associated transcript expression protects trigeminal ganglion neurons from apoptosis // *Virol.* 2005. Vol. 79. pp. 9019–9025.
18. Campadelli-Fiume G., Menotti L., Avitabile E., Gianni T. Viral and cellular contributions to herpes simplex virus entry into the cell // *Current Opinion in Virology.* 2012. Vol. 2. pp. 28–36.
19. Cliffe A.R., Garber D.A., Knipe D.M. Transcription of the herpes simplex virus latency-associated transcript promotes the formation of facultative heterochromatin on lytic promoters // *J. Virol.* 2009. Vol. 83. pp. 8182–8190.
20. Ferenczy M.W., Ranayhossaini D.J., Deluca N.A. Activities of ICP0 involved in the reversal of silencing of quiescent herpes simplex virus 1 // *J. Virol.* 2011. Vol. 85. pp. 4993–5002.
21. Hill T.J., Harbour D.A., Blyth W.A. Isolation of herpes simplex virus from the skin of clinically normal mice during latent infection // *Gen. Virol.* 1980. Vol.47. pp. 205–207.
22. Jurak I., Kramer M.F., Mellor J.C. et al. Numerous conserved and divergent microRNAs expressed by herpes simplex viruses 1 and 2 // *J. Virol.* 2010. Vol. 84. pp. 4659–4672.
23. Kim M., Osborne N.R., Zeng W. et al. Herpes simplex virus antigens directly activate nk cells via tlr2, thus facilitating their presentation to CD4 T lymphocytes // *J. Immunol.* 2012. Vol. 188. pp. 4158–4170.
24. Koelle D.M., Corey L. Herpes simplex: insights on pathogenesis and possible vaccineas // *Ann. Rev. Med.* 2008. Vol. 59. pp. 381–395.
25. Koelle D.M., Wald A. Herpes simplex virus: the importance of asymptomatic shedding // *Antimicrob. Chemother.* 2000. Vol. 45(Suppl. 3). pp. 1–8.
26. Kopp S.J., Storti C.S., Muller W.J. Herpes simplex virus-2 glycoprotein interaction with HVEM influences virus-specific recall cellular responses at the mucosa. URL: Hindawi Publishing Corporation Clinical and Developmental Immunology. 2012, Article ID 284104, 10 pages doi:10.1155/2012/284104 (25.06.2012).
27. Kurt-Jones E.A., Chan M., Zhou S. et al. Herpes simplex virus 1 interaction with Toll-like receptor 2 contributes to lethal encephalitis // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2004. Vol. 101. pp. 1315–1320.
28. Laing K.J., Dong L., Sidney J. et al. Immunology in the Clinic Review Series; focus on host responses: T cell responses to herpes simplex viruses // *Clinic. Exper. Immunol.* 2011. Vol. 167. pp. 47–58.
29. Lomonte P., Thomas J., Texier P. et al. Functional interaction between class II histone deacetylases and ICP0 of herpes simplex virus type 1 // *J. Virol.* 2004. Vol. 78. pp. 6744–6757.
30. Malvy D., Ezzedine K., Lancon F. et al. Epidemiology of orofacial herpes simplex virus infections in the general population in France: results of the HERPI-MAX study // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2007. Vol. 21. pp. 1398–1403.
31. Melchjorsen J. Sensing herpes: more than toll // *Rev. Med. Virol.* 2012. Vol. 22. pp. 106–121.
32. Morandi B., Bougras G., Muller W.A. et al. NK cells of human secondary lymphoid tissues enhance T cell polarization via IFN-gamma secretion // *Eur. J. Immunol.* 2006. Vol.36. pp. 2394–2400.
33. Moraru M., Cisneros E., Gomez-Lozano N. et al. Host genetic factors in susceptibility to herpes simplex type 1 virus infection: contribution of polymorphic genes at the interface of innate and adaptive immunity // *J. Immunol.* 2012. Vol. 188. pp. 4412–4420.
34. Mori I. The herpes simplex virus US3 protein kinase regulates host responses and determines neurovirulence. URL: Faculty of Health and Nutrition, Shubun University, Aichi 491-0938, Japan. doi: 10.1111/j.1348-0421.2012.00461.x (15.05.2012).
35. Mysliwska J., Trzonkowski P., Bryl E. et al. Lower interleukin-2 and higher serum tumor necrosis factor- α levels are associated with perimenstrual, recurrent, facial Herpes simplex infection in young women // *Eur. Cytokine Netw.* 2000. Vol. 11(3). pp. 397–406.
36. Netea M.G., van der Meer J.W. Immunodeficiency and genetic defects of pattern-recognition receptors // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364. pp. 60–70.
37. Nicoll M.P., Proenca J.T., Efstathiou S. The molecular basis of herpes simplex virus latency // *FEMS Microbiol Rev.* 2012. Vol. 36. pp. 684–705.
38. Nobbe S., Trueb R.M., Lars E. et al. Herpes simplex virus reactivation as a complication of photodynamic therapy // *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine.* 2011. Vol. 27. pp. 51–52.
39. Paludan S.R., Bowie A.G., Horan K.A., Fitzgerald K.A. Recognition of herpesviruses by the innate immune system // *Nat. Rev. Immunol.* 2011. Vol. 11. P.143–154.
40. Pollara G., Speidel K., Samady L. et al. Herpes simplex virus infection of dendritic cells: balance among activation, inhibition, and immunity // *J. Infect Dis.* 2003. Vol. 187. – pp. 165–178.
41. Proenca J.T., Coleman H.M., Nicoll M.P. et al. An investigation of HSV promoter activity compatible with latency

establishment reveals VP 16 independent activation of HSV immediate early promoters in sensory neurones // *J. Gen. Virol.* 2011. Vol. 92. pp. 2575–2585.

42. Ramachandran S., Davoli K.A., Yee M.B. et al. Delaying the expression of herpes simplex virus type 1 glycoprotein B (gB) to a true late gene alters neurovirulence and inhibits the gB-CD8 + T-cell response in the trigeminal ganglion // *J. Virol.* 2010. Vol. 84. pp. 8811–8820.

43. Shen W., Sae Silva M., Jaber T. et al. Two small RNAs encoded within the first 1.5 kilobases of the herpes simplex virus type 1 latency-associated transcript can inhibit productive infection and cooperate to inhibit apoptosis // *J. Virol.* 2009. Vol. 83. pp. 9131–9139.

44. Spear P.G. Herpes simplex virus: receptors and ligands for cell entry // *Cell Microbiol.* 2004. Vol. 6. pp. 401–410.

45. Thompson R.L., Sawtell N.M. Therapeutic implications of new insights into the critical role of VP 16 in initiating the earliest stages of HSV reactivation from latency // *Future Med. Chem.* 2010. Vol. 2. pp. 1099–1105.

46. Umbach J.L., Kramer M.F., Jurak I. et al. MicroRNAs expressed by herpes simplex virus 1 during latent infection regulate viral mRNAs // *Nature.* 2008. Vol. 454. pp. 780–783.

47. Xu F., Sterberg M.R., Kottiri B.J. et al. Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States // *J. of the American medical Assotiat.* 2006. Vol. 296, no. 8. pp. 964–973.

48. Yang C.A., Raftery M.J., Hamann L. et al. Association of TLR3-hyporesponsiveness and functional TLR3 L412F polymorphism with recurrent herpes labialis // URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humimm.2012.04.008> (20.05.2012)

49. Zhang S.Y., Jouanguy E., Ugolini S. et al. TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis // *Science.* 2007. Vol. 317. pp. 1522–1527.

50. Zheng M.C., Conrady C.D., M. Ward J.M. Comparison of the host immune response to herpes simplex virus 1 (HSV-1) and HSV-2 at two different mucosal sites // *J. Virol.* 2012. Vol. 86(13). pp. 7454–7458.

Рецензенты:

Просекова Е.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой биологической химии, клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии ГБОУ ВПО ВГМУ Минздравсоцразвития России, г. Владивосток;

Иванис В.А., д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО «ВГМУ» Минздравсоцразвития России, г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 14.11.2012.