

ЛИТЕРАТУРА

1. Кэтти Д., Райкундалия Ч., Браун Дж. и др. Антитела. Методы. Книга 1. М., 1991.
2. Cheng A.C., Currie B.J. Melioidosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *Clin. Microbiol. Rev.* 2005, 18: 383-416.
3. Fazekas De St., Groth S., Scheidegger D. Production of monoclonal antibodies: strategy and tactics. *J. Immunol. Meth.* 1980, 35: 1-21.
4. Harvey S.P., Minter J.M. Ribotyping of *Burkholderia mallei* isolates. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2005 Apr 1; 44 (1): 91-97.
5. Inglis T.J.J. Comparison of diagnostic laboratory methods for identification of *Burkholderia pseudomallei*. *J. Clin. Microbiol.* 2005 May, 43 (5): 2201-2206.
6. Kohler G., Milstein C. Continuous culture of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature.* 1975, 256(5517): 495-497.
7. Nakane P.K., Kawaoui A. Peroxidase-labeled antibody. A new method of conjugated. *J. Histochem. Cytochem.* 1974, 22(12): 1084-10891.

Поступила 24.01.19

Контактная информация: Куклина Г.В.,
610117, Киров, Октябрьский пр-т, 119, р.т. (8332)64-18-13

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

В.Ф.Лавров^{1,2}, О.А.Свитич¹, А.С.Казанова¹, А.Р.Кинкулькина¹, В.В.Зверев¹

VARICELLA ZOSTER-ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ: ИММУНИТЕТ, ДИАГНОСТИКА И МОДЕЛИРОВАНИЕ IN VIVO

¹НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова, ²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

Varicella Zoster Virus (VZV) — высоко контагиозный вирусный агент семейства Herpesviridae, обладающий строгой видовой специфичностью и вызывающий два различных заболевания — ветряную оспу, преимущественно у детей, и опоясывающий герпес — чаще у пожилых людей. Получение дополнительных сведений о жизненном цикле вируса, его биологии, патогенетических особенностях вызываемых им осложнений будет способствовать появлению более совершенных методов диагностики и профилактики, разработке новых экспериментальных подходов, позволяющих изучать врожденные и адаптивные механизмы иммунной защиты при VZV-инфекции.

Журн. микробиол., 2019, № 4, С. 82—89

Ключевые слова: VZV-инфекция, ветряная оспа, опоясывающий герпес, врожденный иммунитет, диагностика, моделирование инфекции in vivo

V.F.Lavrov^{1,2}, O.A.Svitich¹, A.S.Kazanova¹, A.R.Kinkulkina¹, V.V.Zverev¹

VARICELLA ZOSTER VIRUS INFECTION: IMMUNITY, DIAGNOSIS AND MODELLING IN VIVO

¹Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, ²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Varicella Zoster Virus (VZV) is a highly contagious viral agent of the Herpesviridae family, which has a strict species specificity, and causes two different diseases — chickenpox, mainly in children, and herpes

zoster — more often in the elderly. Obtaining additional information about the life cycle of the virus, its biology, pathogenetic features of the complications caused by it, will contribute to the emergence of more advanced methods of diagnosis and prevention, the development of new experimental approaches that allow to study the innate and adaptive mechanisms of immune protection in VZV-infection.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2019, No. 4, P. 82—89

Key words: VZV infection, chickenpox, herpes zoster, innate immunity, diagnosis, simulation of infection *in vivo*

Исследования показали, что возбудитель ветряной оспы (ВО) и опоясывающего герпеса (ОГ), или вирус герпеса человека 3 типа эволюционировал вместе с приматами и вышел из Африканского континента вместе с ранними гоминидами около 7 млн лет назад [7]. ВО многие годы считалась незначительной медицинской проблемой, легким детским заболеванием [3]. Однако после успешного внедрения С. Фарбером химиотерапевтического метода лечения злокачественных новообразований, Т. Веллер сообщил о двух случаях смерти детей, победивших рак с помощью химиотерапии, но вскоре умерших от ятрогенной ВО [26]. Болезнь протекала в тяжелой форме, сопровождаясь обширной геморрагической везикулярной сыпью. Выяснилось, что для таких детей ВО смертельно опасна, вследствие возникающего на фоне химиотерапии иммунодефицита [12]. Вскоре химиотерапия стала распространенным и эффективным методом борьбы со злокачественными новообразованиями, а успешное культивирование вируса в лаборатории Т. Веллера стало тем необходимым условием, которое привело к созданию японским ученым проф. Такахаши вакцины против ВО [26]. Таким образом, реальный контроль за распространением VZV-инфекции стал возможен благодаря накопленным знаниям о жизненном цикле вируса, его биологии и патогенезе вызываемых им осложнений. Результаты клинических наблюдений указывают на то, что ВО и ОГ — это самостоятельные заболевания, этиологическим агентом которых является VZV. Также показано, что одним из условий развития ОГ является длительная бессимптомная персистенция VZV в организме переболевшего ВО человека [8]. VZV относится к роду *Varicellavirus* семейству *Herpesviridae* подсемейству *α-herpesvirinae*. В обычных условиях вирус паразитирует только в организме человека. Его геном состоит из линейной двухцепочечной ДНК (124884 н.п.), кодирующей последовательности 72 генов. Икосаэдрический нуклеокапсид вируса (162 капсомера) окружен липидной оболочкой, вирионы плеiomорфны, их диаметр достигает 150-200 нм [5]. Через 72 ч после заражения культуры клеток наблюдается выраженное цитопатическое действие вируса с характерным формированием многоядерных синцитиев без продукции стабильных вирионов. В процессе репликации продуцируются 12 вирусных белков, в том числе, гликопротеины В, I и Н, с преобладанием gE, к которому формируется основной пул вируснейтрализующих антител. Показано, что главной функцией антител к VZV является нейтрализация вируса, а их продукция возникает в результате VZV-инфекции или вакцинации. Установлено, что gE связан с вирулентностью вируса в патогенезе неврологических поражений [21]. Антитела к gB также обладают вируснейтрализующими свойствами, однако не всегда обнаруживаются в крови [22]. В инициации клеточного иммунного ответа участвуют вирусные белки — продукты трансляции с ORF4 и ORF63 [24]. Обычно, при латенции вируса в нейронах, удается выявить транскрипты ORF4, 21, 29, 62, 63 и 66 [9]. Исследование с помощью ПЦР-РВ латентно инфицированных ганглиев тройничного нерва показало наличие в них транскриптов вирусных генов, транслируемых с ORF11, 41, 43, 57 и 68 [14]. Ранее считалось, что существует лишь один серотип VZV [19], однако в 1998 году обнаружен мутантный штамм (VZV-MSP), в gE которого отсутствовал В-клеточный эпитоп, необходимый для реализации процессов комплемент-зависимой нейтрализации и антитело-зависимой цитотоксичности. В 1999 году в Канаде у 75-летнего мужчины с клиникой ОГ был выделен штамм

вируса (VZV-BC) со схожей мутацией в гене gE [14]. В 2006 году опубликованы данные о штаммах VZV, относящихся к категории «ускользающих» мутантов, которые не взаимодействуют с вируснейтрализующими моноклональными антителами, что существенно затрудняет серологическую диагностику инфекции [18]. Выяснилось, что мутантные штаммы фенотипически отличаются от обычных вирусов и лучше размножаются *in vitro* и *in vivo* [15]. Предполагается, что эти штаммы могут вызывать у человека более тяжелые формы VZV-инфекции, чем обычные дикие вирусы, что, в частности, подтверждается сообщением об иммунокомпетентном больном с тяжелой, завершившейся летально, диссеминированной формой гепатита, вызванной мутантным по gE VZV [7]. VZV относится к высоко контагиозным вирусам, вызывающим ВО, преимущественно у детей, и ОГ у взрослых, чаще пожилых людей. В естественных условиях VZV может вызывать заболевание только у человека.

ИММУНИТЕТ. В результате проникновения в организм вирус инфицирует слизистую оболочку дыхательных путей, проникает в эпителиальные клетки миндалин, где начинает реплицироваться. Нейтрализация вируса в этот период возможна путем пассивной иммунизации [23]. В инкубационном периоде VZV начинает инфицировать CD4+ и CD8+ Т-клетки [23]. При возникновении вирусемии, которая обычно длится несколько суток, зараженные Т-лимфоциты мигрируют по направлению к кожным покровам, попутно инфицируя кератиноциты и другие клетки и ткани. Система врожденного иммунитета, за счет продукции α -ИФН и других факторов сдерживает репликацию вируса в коже, однако «первая линия обороны» все же прорывается, что сопровождается появлением на коже характерных высыпаний [26]. Врожденный иммунитет замедляет процесс репликации вируса, обеспечивая тем самым формирование адаптивного иммунитета, который в дальнейшем контролирует репликацию VZV [23]. Известный механизм распространения VZV из «клетки в клетку» свидетельствует о более важной роли CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов в защите хозяина, чем специфических антител. У пациентов с дефицитом врожденных [7] и (или) адаптивных клеточно-опосредованных реакций [22] часто возникают тяжелые формы инфекции, которые иногда может вызывать даже вакцинный штамм вируса (vOka). Исследования активности клеточного иммунитета у взрослых пациентов продемонстрировали, что тяжесть заболевания у них прямо пропорциональна вирусной нагрузке и обратно пропорциональна активности вирусспецифических цитотоксических Т-лимфоцитов. После выздоровления у большинства реконвалесцентов формируется пожизненный адаптивный иммунитет, гуморальное звено которого обеспечивает защиту от рецидива ВО. Установлена прямая коррелятивная связь между концентрацией VZV IgG в крови больных и отсутствием клинически выраженной инфекции [17]. У пожилых людей с высокими титрами VZV IgG в крови риск развития ВО, как правило, минимизирован. Показано, что заболевание можно предотвратить путем введения контактному лицу иммуноглобулиновых препаратов [15]. Однако описан случай повторной инфекции у 32-летней женщины, перенесшей в 5-летнем возрасте ВО, в крови которой за два года до повторного заболевания определяли высокие титры VZV IgG. Источником инфекции в этом случае являлся больной ОГ [22]. Полагают, что повторное заражение VZV может быть обусловлено низкими концентрациями в крови вирусспецифических высокоаффинных IgG и (или) нарушением процесса «созревания» их аффинности [10]. При этом, необходимо отметить, что далеко не все переболевшие ВО с преобладанием в крови низкоаффинных VZV IgG заболевали ВО повторно. Наличие у человека высоких титров VZV IgG, несомненно, позитивный фактор, способствующий выздоровлению, однако абсолютным условием выздоровления является все же формирование полноценного адаптивного (клеточного) иммунитета. Наиболее тяжелые случаи ВО, часто с летальным исходом, наблюдали у лиц с отсутствующим или существенно сниженным уровнем клеточных реакций [11]. Назначение при этом иммуноглобулиновых пре-

паратов малоэффективно ввиду вероятности межклеточного (без выхода в кровяное русло) распространения вируса [11].

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА. Клинические признаки ВО и ОГ обычно характерны и очевидны, поэтому диагноз «VZV-инфекция» чаще всего ставится на основании клинических симптомов болезни. Лабораторное тестирование необходимо в сомнительных случаях, например, у лиц с нарушением иммунитета или при подозрении на VZV-инфекцию, устойчивую к лекарственным препаратам [23]. Долгое время «золотым стандартом» лабораторной диагностики было выделение вируса из культуры клеток, что требовало использования свежей везикулярной жидкости, которую наслаивали на субстрат, чаще эмбриональные фибробласты легкого человека. Клетки инкубировали при 37°C в течение 3-7 суток и под микроскопом учитывали цитопатогенный эффект вируса. К недостаткам метода можно отнести его длительность и относительно высокую стоимость [6]. Медленный рост VZV в культуре не обеспечивал своевременного лечения. В связи с этим, культуральный метод используется редко, хотя, по-прежнему, применяется при определении чувствительности вируса к новым препаратам, а также в научных целях. Сейчас диагностической процедурой выбора является ПЦР, которая отличается быстротой постановки, высокой чувствительностью и специфичностью. Эту реакцию можно использовать для обнаружения вирусной ДНК в везикулярной жидкости, соскобах кожи, мазках со слизистой, в ликворе и тканях, а также в крови и слюне пациентов [18]. Определение ДНК в слюне особенно перспективно, ввиду неинвазивности метода сбора материала. [23]. Появление вирусной ДНК в слюне больных ОГ, рассматривается как диагностически значимый признак [23]. Этот тест особенно важен при диагностике инфекции у пациентов с отсутствием кожных высыпаний, например, zoster sine herpete или enteric zoster [21]. Кратковременное присутствие в слюне вирусной ДНК как явления было впервые установлено у 1/3 космонавтов после полета в космос, при этом каких-либо симптомов заболевания у них не наблюдалось [18]. Этот феномен, вероятно, мог возникнуть вследствие эндогенной реактивации VZV в экстремальных условиях полета, на фоне снижения активности клеточного иммунитета. В крови космонавтов, под влиянием стресса, уровень вирусной ДНК колебался от 0 до 6×10^3 копий/мл, у 30% из них вирусную ДНК определяли в слюне [13]. В слюне 17% детей-пациентов отделений интенсивной терапии также отмечалось присутствие вирусной ДНК [16]. Различия в количестве ДНК у больных ОГ колебались в интервале от 10 до 1×10^6 копий ДНК в 1 мл слюны [21]. Помимо применения ПЦР в диагностике заболеваний, эта реакция может быть использована для выявления различий между WTVZV и vOka, что принципиально важно при оценке безопасности вакцин против ВО и ОГ. Для определения различий в молекуле ДНК, кодирующей белки vOka и продукты генов VZV дикого типа (WTVZV), необходима обработка продуктов ПЦР рестрикционными ферментами [17]. Для идентификации вируса может быть использован рестрикционный эндонуклеазный анализ продуктов ПЦР в нуклеотидных последовательностях дикого и вакцинного штаммов вируса. Например, ORF38 WTVZV обладает сайтом рестрикции PstI, который отсутствует в ORF38 vOka. Поэтому простой скрининговый тест позволяет судить о наличии или отсутствии этого сайта в анализируемых образцах вирусной ДНК [1]. Подавляющее большинство генов ORF38 WTVZV содержит сайт PstI, и, таким образом, эти гены можно отнести к «PstI-позитивным». Однако в некоторых ORF38 дикого вируса этот сайт рестрикции отсутствует, ввиду чего «PstI-негативные» штаммы VZV не всегда являются вакцинными. Для полной уверенности в том, что исследуемый штамм является вакцинным, проводится дополнительное тестирование. В частности, рекомендуется анализ четырех локусов вирусной ORF62 (105705, 106262, 107252 и 108111), что используется для окончательной идентификации вируса [17]. Еще одним диагностическим тестом VZV-инфекции является метод непрямой иммуно-

флюоресценции, с помощью которого возможна идентификация вируса из кожных везикул. Этот метод является более чувствительным, чем культуральный, однако уступает ПЦР, вследствие чего он менее эффективен при выявлении различий между вакцинным и диким штаммами VZV [14]. Диагноз «VZV-инфекция» может быть также подтвержден по 4- и более кратному нарастанию титра VZV IgG в крови больных. Однако для данного теста характерна длительность постановки (от 10 до 14 дней) и невысокая специфичность. В крови некоторых пациентов с ВПГ-инфекцией также выявляются VZV IgG, в основном, за счет перекрестных реакций между VZV и ВПГ [6]. Серологические методы могут быть также использованы в качестве индикаторных тестов, позволяющих выявлять наличие протективного иммунитета к ВО, однако большинство из них не обладает достаточной чувствительностью, позволяющей определенно ответить на этот вопрос. Наличие антител к VZV может быть выявлено в сыворотке крови с помощью твердофазного ИФА. Многие коммерческие ИФТС различаются по степени своей чувствительности и специфичности. Наиболее распространенным их недостатком является низкая чувствительность, поэтому у некоторых реципиентов антитела к VZV могут не выявляться [6]. С целью повышения чувствительности метода была разработана тест-система, с помощью которой можно определять антитела к gE VZV, однако ее практическое применение ввиду слишком высокой чувствительности имеет ограничения, так как она может выявлять антитела в очень низких, недостаточных для защиты титрах. При этом могут возникать ошибки, связанные с мнением, что тестируемое лицо защищено от заражения [2]. Более надежным, чем ИФА, является метод определения флуоресцирующих антител к мембранному вирусному антигену (ФАМА-тест). Использование данного теста показало, что он является весьма эффективным суррогатным методом определения уровня иммунной защиты от ВО [6]. Установлено, что после заражения VZV, согласно результатам ФАМА-теста, у менее чем 2% лиц с титром антител $\geq 1:4$ ($n=131$) наблюдалась «мягкая» форма ВО. При этом заболеваемость ветрянкой лиц с титром антител $< 1:4$ составляла 59% ($n=68$). ФАМА-тест часто использовали как метод, с помощью которого осуществлялась корреляция иммунитета при проверке эффективности вакцины против ВО [25]. Однако метод оказался не достаточно надежным при определении уровня иммунной защиты у лиц с ослабленным иммунитетом, некоторые из них после заражения заболевали «мягкой» формой ВО даже если ФАМА-тест указывал на наличие у них гуморальной защиты [25]. Выяснилось, что ИФТС, выявляющие у пациентов VZV IgM, недостаточно надежны, ввиду получения частых ложноположительных результатов, например, при наличии в крови пациентов С-реактивного белка [7].

В отличие от ВО вируснейтрализующие антитела не защищают от заболевания ОГ. Гуморальный иммунитет не препятствует эндогенной реактивации вируса; в крови таких больных часто выявляются высокие титры анти-VZV. Таким образом, определение концентрации антител к VZV в сыворотке крови не является необходимым условием при выяснении вопроса, существует ли опасность развития ОГ [10]. Показано, что для предотвращения заболевания вследствие реактивации VZV важным является функциональная активность эффекторов клеточного иммунитета [22]. Замечено, что нейроны, инфицированные ВПГ, окружены CD8+Т-клетками, а вокруг нейронов, зараженных VZV, скопление Т-лимфоцитов отсутствует [10]. Механизм, посредством которого клеточный иммунитет управляет процессом реактивации VZV, требует дальнейшего изучения. Лица, у которых развивается ОГ, обычно демонстрируют низкие показатели клеточного иммунитета [22]. Можно предположить, что активность иммунокомпетентных клеток снижается из-за физиологически обусловленных причин, в частности, старения организма. Заболевание чаще всего наблюдается в 50 — 60-летнем возрасте [5]. У пациентов с клеточным иммунодефицитом риск развития ОГ значительно повышается [14]. Дети и подрост-

ки, у которых диагностируют ОГ, отличаются транзиторным снижением активности клеточных реакций, возможно, из-за предшествующих эпизодов бессимптомной вирусной инфекции или стресса [18]. Эндогенная реактивация VZV не всегда сопровождается сыпью, при ее отсутствии, например, у пациентов с *zoster sine herpette* или *enteric zoster* выявление вирусной ДНК в слюне или спинномозговой жидкости приобретает особо важное диагностическое значение.

МОДЕЛИРОВАНИЕ IN VIVO. Известно, что естественным резервуаром VZV в природе является только человек, что создает определенные сложности для детального изучения патогенетических механизмов VZV-инфекции. В связи с этим, необходимо было создать модель заболевания на животных, которая включала бы все стадии инфекции, в том числе, стадию эндогенной реактивации вируса, что долго не удавалось, и, таким образом, изучение механизмов иммунного ответа у лиц с первичной VZV-инфекцией или у реципиентов живой вакцины было ограничено [25]. Были попытки создания модели латентной VZV-инфекции на хлопковых крысах или крысах линии Вистар, однако воспроизвести стадию эндогенной реактивации вируса у этих животных не удавалось [18]. Впервые латентную инфекцию воспроизвели на морских свинках в лаборатории Герсона [14]. Было показано, что в составе энтеральной нервной системы (ЭНС) этих животных находятся внутренние первичные афферентные нейроны (*intrinsic primary afferent neurons*). Латенция вируса происходит в первичных афферентных нейронах дорзальных заднекорешковых ганглиев (*primary afferent neurons of dorsal root ganglia, DRG*) и нейронах краниальных нервных ганглиев (*cranial nerve ganglia, CNG*). С учетом того, что перmissive системой для VZV являются клетки человека, моделирование VZV-инфекции на животных — довольно сложная задача [23]. Однако, благодаря инновационным подходам эта задача была решена путем пересадки инфицированных VZV эмбриональных клеток человека иммунодефицитным мышам линии SCID, что позволило детально изучить реакции врожденного иммунного ответа независимо от адаптивных иммунных реакций [4]. Мышам SCID под кожу пересаживают зараженные вирусом эмбриональные клетки кожи, а под почечную капсулу — эмбриональные Т-лимфоциты и клетки спинномозговых ганглиев человека. Ксенотрансплантат приживается обычно через 3-4 недели, а Т-лимфоциты и клетки нервных ганглиев — через 8-12 недель [10]. Клетки кожи дифференцируются и образуют типичные слои дермальных и эпидермальных клеток. В результате в тимусе мышей появляются незрелые и зрелые формы CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов [26]. Нейроны в ксенотрансплантатах спинномозговых ганглиев обычно окружены клетками-сателлитами, на поверхности которых наблюдается экспрессия специфических белков, в том числе, тропомиозин-рецепторной киназы А (TRKA), молекул адгезии нервных клеток (NCAM), медиатора проникновения вируса герпеса (HVEM) и некоторых другие молекул. Через 12 недель после пересадки в тимусе появляется ряд белков, участвующих в блокаде апоптоза и реакциях врожденного иммунитета, включая преобразователь сигнала и активатор транскрипции (STAT), лейкоминый белок (PML — *promyelocytic leukaemia protein*) [5]. С целью изучения влияния вирусных и клеточных белков на процесс репродукции вируса используют модели с ингибиторами малых интерферирующих РНК (siRNA). В инфицированных ксенотрансплантатах определяют титры VZV и копии вирусного генома [21]. Иммуногистохимическими методами в биоптатах тканей определяют экспрессию вирусных и клеточных белков, а также ультраструктурные изменения в клетках. Для мониторинга инфекции в естественных условиях используется рекомбинантный VZV, экспрессирующий молекулы люциферазы [6]. Опыты с использованием Т-клеточных ксенотрансплантатов у мышей SCID в естественных условиях и Т-клеток миндалин *in vitro* показали, что VZV обладает тропизмом к CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитам, а также к двойным CD4CD8-позитивным Т-клеткам, не препятствующим процессу репликации вируса и формированию

инфекционных вирионов [10]. VZV инфицирует Т-лимфоциты и дендритные клетки, что обеспечивает его присутствие в лимфатических узлах и распространение по всему организму. Зараженные VZV CD4+ Т-клетки экспрессируют такие маркеры активации, как CLA (cutaneous leukocyte antigen) и CCR4 (СС-хемокиновый рецептор 4). У мышей — реципиентов ксенотрансплантатов кожи, зараженные Т-клетки мигрируют по направлению к поверхности кожи, циркулируют в крови, концентрируются вокруг волосяных фолликулов, окруженных скоплением капилляров [10], что указывает на способность Т-лимфоцитов проникать сквозь эндотелий мелких сосудов. Известно, что в естественных условиях зараженные Т-клетки переносят вирус ксенотрансплантатам DRG, что способствует развитию латенции вируса. Известно, что VZV вызывает образование симпластов, состоящих из эпителиальных клеток, при этом слияния Т-лимфоцитов не происходит [20]. Гликопротеины оболочки VZV гомологичны с гликопротеинами других α -герпесвирусов. Показано, что в процессе заражения Т-клеток участвует вирусный белок (gI). Экспериментально установлено, что блокирование промотора гена gI приводит к ослаблению связи с ним клеточных транскрипционных факторов и препятствует транскрипции и репликации вируса в Т-клетках ксенотрансплантата [23]. Получены данные об участии в заражении Т-клеток пяти белков тегумента, в том числе, ORF10, IE63, ORF65 и вирусной киназы — ORF47 и ORF66. Белок ORF10 увеличивает экспрессию IE62, IE63, регулирует экспрессию IE62 и трансктивирует клеточный фактор элонгации 1a (EF-1a). Киназа ORF47, участвующая в транскрипции IE62, GE и ORF47, необходима для сборки вирионов. Блокирование экспрессии ORF47 нарушает репликацию VZV в Т-клетках ксенотрансплантата, что указывает на их важность в моделировании VZV-инфекции *in vivo* [10]. Белок ORF66 крайне необходим для сборки вирионов в Т-клетках. Кроме того, киназа ORF66 блокирует апоптоз и ослабляет экспрессию ИФН. ORF66 также способствует снижению уровня экспрессии антигенов ГКГ I по типу отрицательной обратной связи. Исследование мутантов VZV, в которых были заблокированы участки связывания клеточных транскрипционных факторов, указывает на важность синергидного регулирования вирусных генов IE62 и клеточных кофакторов, например, специфического белка фактора транскрипции 1 (Sp1) увеличивающего сродство IE62 к вирусному промотору. Мутация двух Sp1-мотивов в промоторе gE предотвращает репликацию VZV [7].

В заключение следует отметить, что инфицированность населения нашей планеты VZV остается высокой. Во многих регионах мира, несмотря на профилактические мероприятия, заболеваемость первичной VZV-инфекцией и опоясывающим герпесом увеличивается. Таким образом, разработка научно обоснованных инновационных мероприятий по борьбе с данным видом патологии является актуальной задачей, требующей более детального изучения особенностей развития VZV-инфекции, углубленных исследований жизненного цикла вируса и его биологии, факторов врожденного и адаптивного противовирусного иммунитета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ганковская О.А., Бахарева И.В., Ганковская Л.В. Исследование экспрессии генов TLR9, NF- κ B, ФНО α в клетках слизистой цервикального канала беременных с герпесвирусной инфекцией. Журн. микробиол. 2009, 2: 61-64.
2. Григорьева О.Ю. Роль TLR9 в противогерпетическом иммунитете. Влияние науки на инновационное развитие. Сборник статей международной научно-практической конференции. 2017, 2: 7-9.
3. Казанова А.С., Лавров В.Ф., Зверев В.В. Вирус varicella zoster и заболевания сосудов центральной нервной системы. Журн. микробиол. 2015, 3: 106-116.
4. Казанова А.С., Лавров В.Ф., Дубоделов Д.В. и др. Ветряная оспа и опоясывающий лишай: история и перспективы вакцинопрофилактики. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2011, 2: 36-39.

5. Лавров В.Ф., Казанова А.С., Кузин С.Н. и др. Ветряная оспа и опоясывающий лишай: особенности заболеваемости и клинических проявлений. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы, 2011, 3: 54-58.
6. Aronson P.L., Lyons T.W., Cruz A. Impact of Enteroviral Polymerase Chain Reaction Testing on Length of Stay for Infants 60 Days Old or Younger. J. Pediatr. 2017, 189: 169-174.
7. Depledge D.P., Kundu S.T., Jensen N.J. et al. Deep sequencing of viral genomes provides insight into the evolution and pathogenesis of varicella zoster virus and its vaccine in humans. Mol Biol Evol. 2014, 31(2): 397-409.
8. Elwee M.N., Vijayakrishnan S.N., Rixon F et al. Structure of the herpes simplex virus portal-vertex. PLoSBiol. 2018, 16(6): 526-535.
9. Galassi G.N., Genovese M.N., Meacci M. et al. Comment on ischemic stroke after herpes zoster. J Med Virol. 2018, 5(6): 167-175.
10. Gershon A.A., Gershon M.D. Pathogenesis and current approaches to control of varicella-zoster virus infections. Clin Microbiol Rev. 2013, 26(4): 728-743.
11. L'Huillier A.G., Ferry T., Courvoisier D.S. et al. Impaired antibody memory to varicella zoster virus in HIV-infected children: low antibody levels and avidity. HIV Med. 2012, 13(1): 54-61.
12. Kanbayashi Y.N., Matsumoto Y.N. Predicting risk factors for varicella zoster virus infection and postherpetic neuralgia after hematopoietic cell transplantation using ordered logistic regression analysis. Ann Hematol. 2017, 96(2): 311-315.
13. Kim S.K., Kim M.C., Han S.B. et al. Clinical characteristics and outcomes of varicella zoster virus infection in children with hematologic malignancies in the acyclovir era. Blood Res. 2016, 51(4): 249-255.
14. Kennedy P.G., Rovnak J.N., Badani H. et al. A comparison of herpes simplex virus type 1 and varicella-zoster virus latency and reactivation. J. Gen. Virol. 2015, 96(7): 1581-1602.
15. Komadina N.N., McVernon J.N., Hall R. et al. A historical perspective of influenza A(H1N2) virus. Emerg. Infect. Dis. 2014, 20(1): 6-12.
16. Kovalchuk L.V., Gankovskaya L.V., Gankovskaya O.A., Lavrov V.F. et al. Herpes simplex virus: treatment with antimicrobial peptides. Advances Experimental Medicine and Biology. 2007, 601: 369-376.
17. Li Y., Zhu B. et al. Genotyping of clinical varicella-zoster virus isolates collected from Yunnan in Southwestern China. Biomed Rep. 2016, 4(2): 209-214.
18. Mathew T., Thomas K., Shivde S. et al. Post herpes zoster infection neuromyelitis optica spectrum disorder. Mult Scler Relat Disord. 2017, 18: 93-94.
19. Norberg P., Depledge D.P., Kundu S. et al. Recombination of Globally Circulating Varicella-Zoster Virus. Depledge. J Virol. 2015, 89(14): 7133-7146.
20. Ojha R.P., Stallings-Smith S., Aviles-Robles M.J. et al. Incidence and case fatality of varicella zoster virus infection among pediatric cancer patients in developing countries. Eur J Pediatr. 2016, 175(4): 581-586.
21. Park S.Y., Kim J.Y., Kim J.A. et al. Diagnostic Usefulness of Varicella-Zoster Virus Real-Time Polymerase Chain Reaction Analysis of DNA in Saliva and Plasma Specimens From Patients With Herpes Zoster. J Infect Dis. 2017, 217(1): 51-57.
22. Suenaga T., Matsumoto M., Arisawa F. et al. Sialic Acid on Varicella-Zoster Virus Glycoprotein B Are Required for Cell-Cell Fusion. J Biol Chem. 2015, 290(32): 19833-19843.
23. Sauerbrei A. Diagnosis, antiviral therapy and prophylaxis of varicella-zoster virus infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2016, 35(5): 723-734.
24. Science M., MacGregor D., Richardson S.E. et al. Central nervous system complications of varicella-zoster virus. J Pediatr. 2014, 165(4): 779-785.
25. Svitich O.A., Gankovskaya L.V., Lavrov V.F. Herpes simplex virus type 2 infection during pregnancy is correlated with elevated TLR9 and TNF α expression in cervical cells. International Trends in Immunity. 2014, 2(1): 62-66.
26. Weller T.H. Intradermal vaccination against influenza. N Engl J Med. 2005, 352(10): 1044-1046.

Поступила 30.01.19

Контактная информация: Лавров Вячеслав Федорович, проф.,
115088, Москва, ул. 1 Дубровская, 15, стр.1, р.т. (495)674-55-01