
КЛИНИЧЕСКАЯ ДЕРМАТОЛОГИЯ И ВЕНЕРОЛОГИЯ

1'2018

■ Е.В. СВИРЦЕВСКАЯ, Е.В. МАТУШЕВСКАЯ

Роль цитокинов в патогенезе и лечении
герпесвирусных заболеваний

Роль цитокинов в патогенезе и лечении герпесвирусных заболеваний

Е.В. СВИРШЕВСКАЯ¹, Е.В. МАТУШЕВСКАЯ²

¹Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.В. Овчинникова РАН, Москва, Россия, 117997; ²ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства России», Москва, Россия, 125371

Одной из наиболее актуальных проблем современной медицины являются инфекционные заболевания, в том числе вызываемые вирусами. Среди вирусных заболеваний человека герпетическая инфекция занимает одно из ведущих мест. Генитальный герпес занимает по распространенности третье место, по данным ВОЗ, среди инфекций, передаваемых половым путем. Увеличение темпов роста заболеваемости герпесвирусной инфекцией, новые аспекты патогенеза и недостаточная эффективность существующей терапии диктует необходимость разработки современных методов лечения, реализующих терапевтические эффекты через физиологическую регуляцию патологических процессов в организме.

Ключевые слова: герпесвирусная инфекция, вирус герпеса, *Herpesviridae*, этиология, патогенез, терапия, Суперлимф.

The role of cytokines in the pathogenesis and treatment of herpesvirus diseases

E.V. SVIRSHCHEVSKAYA¹, E.V. MATUSHEVSKAYA²

¹Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow, Russia, 117997; ²Institute of Post-Diploma Education, Moscow, Russian Federation, Moscow, Russia, 125371

Infectious diseases, including those caused by viruses, are one of the most pressing problems of the modern medicine. Herpetic infection is among the most common human viral diseases. According to the WHO, the incidence of genital herpes ranks third among the sexually transmitted infections. Increased incidence rate of herpes virus infection, new aspects of pathogenesis, and insufficient effectiveness of existing treatments necessitate the development of modern treatments, whose therapeutic effect is based on physiological regulation of pathological processes in the body.

Keywords: herpes virus infection, herpes virus, *Herpesviridae*, etiology, pathogenesis, therapy, Superlymph.

Все патогенные вирусы делятся на три типа в зависимости от скорости их репликации в организме. Первый тип относится к латентным вирусам, реплицирующимся время от времени в зависимости от состояния иммунной системы хозяина и персистирующим пожизненно в организме хозяина в латентном состоянии [1]. Герпесвирусы (ГВ) относятся к данному типу. Второй тип вирусов использует стратегию «hit-and-run» — попадая в организм, быстро заражает большое количество клеток хозяина, что вызывает адаптивный иммунный ответ, достаточный для полной элиминации вируса. Выживание вируса обеспечивает перенос вирионов от больных людей с кашлем в организм нового хозяина. Типичными примерами являются вирус гриппа и норовирус, вызывающий диарею. Третий тип относится к «slow-and-low» вирусам, постоянно реплицирующимся с низкой скоростью. Стратегия выживания данных вирусов также относится к сосуществованию с организмом хозяина, не вызывая значитель-

ных проблем у последнего. К третьему типу относятся спумавирус («пенный вирус») и торктеновирус (TTV), часто передаваемые перфузионным путем; для них характерны пожизненное носительство и отсутствие значительной симптоматики.

ГВ (*Herpesviridae*) относятся к группе ДНК-содержащих вирусов, вызывающих разнообразные болезни не только у человека и других млекопитающих, но и у птиц, рептилий, амфибий, рыб. Известно около 200 видов ГВ, из которых восемь часто заражают людей (см. таблицу). Простой ГВ 1-го и 2-го типов, варицелла зостер (3-й тип), вирус Эпштейна—Барр (4-й тип) и цитомегаловирус (5-й тип) являются наиболее патогенными. Розеола ГВ (6—7-й типы) вызывают внезапную экзантему у детей раннего возраста (до 2 лет), часто протекающую в острой форме и быстро разрешающуюся без лечения. После перенесенного заболевания у детей формируется иммунитет. Есть данные, показывающие связь инфекции ГВ 6-го типа с синдромом хрониче-

ской усталости, рассеянным склерозом, неврологическими нарушениями у взрослых [2]. Практически каждый взрослый инфицирован, по крайней мере, одним типом ГВ, что оценивают по наличию антител в сыворотке крови. Так, до 80—95% людей являются латентными носителями вируса Эпштейна—Барр и цитомегаловируса (см. таблицу) [3—10].

ГВ делятся на три подсемейства (альфа, бета и гамма), различающихся по тропности к тканям организма. Альфа-вирусы, к которым относятся вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов и варицелла зостер, инфицируют слизистый эпителий, далее мигрируют в нервные ганглии тройничного (1-й тип), черепного (3-й тип) и дорсального (2-й и 3-й типы) нейронов афферентных нервов, где сохраняются пожизненно [11, 12]. Для реактивации требуется переход альфа-вирусов в быстро делящиеся эпителиальные клетки. С большой вероятностью альфа-вирусы также персистируют и в макрофагах. Бета-вирусы, цитомегаловирус и розеола-вирусы попадают в организм также через эпителиальные клетки, далее инфицируют В-лимфоциты и моноциты [13]. Латентная персистенция цитомегаловируса происходит в макрофагах и дендритных клетках, а репликация — в В-клетках [14]. Место латентности и репликации ГВ 6—7-го типов не определено однозначно, в основном данные вирусы выделяют из лимфоцитов и моноцитов [15]. Гамма-вирусы похожи на бета-вирусы, но помимо персистенции в В-клетках и макрофагах, они также заражают Т-клетки [16—19]. Соответственно следует различать два типа вирусов: альфа-вирусы, которые ре-

плицируются в клетках эпителия и бета/гамма-вирусы, реплицирующиеся в лимфоидных клетках.

Патогенез генитального герпеса

Генитальный герпес (ГГ) чаще вызывается ГВ 2-го типа, наименее распространенного из ГВ. Результаты исследования в Германии показали, что антитела к ГВ 2-го типа выявляют у 10% населения, у женщин в 1,6 раза чаще, чем у мужчин [20]. Аналогичные данные получены также в итальянской популяции [3]. Результаты последних исследований показывают, что ГГ может вызывать также и ГВ 1-го типа [21, 22], встречающийся значительно чаще, чем ГВ 2-го типа (см. таблицу). Более того, имеются также данные, что и ГВ 3-го типа также может участвовать в патогенезе ГГ [23]. Возможно, что коинфекция ГВ 1-го и 2-го типов, а тем более участие 1-го и 3-го типов, будет иметь более тяжелую клиническую форму.

Первично ГВ чаще всего проникает через слизистую оболочку полости рта или генитального тракта. Антитела к ГВ 1-го и 2-го типов выявляют у детей 0—14 лет на уровне 80% от уровня взрослого населения [3], часть детей инфицируется, по-видимому, в процессе родов от матери [24, 25]. При этом в амниотической жидкости антител к ГВ нет [26]. Первичная инфекция может протекать остро, но диагностироваться как грипп или острое респираторное заболевание, или бессимптомно, после чего ГВ достигает нервных ганглиев и переходит в латентное состояние на долгие годы, иногда пожизненно. Заражение достаточного количества эпителиальных

Основные свойства семейств герпесвирусов

Название	Тип	Симптомы	Клетки	Места персистенции	% инфицирования
Простой герпес, тип 1	Альфа	Поражение каймы губ, слизистых полости рта	Слизистый эпителий	Ганглии тройничного нерва	45—70 [3, 5]
Простой герпес, тип 2	Альфа	Поражение генитальный, кожи, энцефалиты, менингиты	Слизистый эпителий	Ганглии дорсального нерва	11—20 [3, 5]
Варицелла зостер, тип 3	Альфа	Ветрянка, герпес зостер	Эпителий по ходу нерва	Ганглии черепного и дорсального нервов	35—90 [4, 6]
Эпштейн—Барр, тип 4	Гамма	Мононуклеоз, лимфома	Эпителиальные и В-клетки	В- и Т-клетки памяти и макрофаги	61—100 [6, 7]
Цитомегаловирус, тип 5	Бета	Периодонтит, мононуклеоз	Моноциты, В-лимфоциты, эпителиальные клетки	В-клетки памяти и макрофаги	70—91 [5, 6]
Розеола вирус, типы 6А и 6Б	Бета	Внезапная экзантема детей	Т-клетки	Макрофаги	90 [8]
Розеола вирус, тип 7	Бета	Внезапная экзантема детей	Т-клетки	Макрофаги	75—100 [10]
Саркома Капоши, тип 8	Гамма	Саркома Капоши	В-клетки	В-клетки памяти и макрофаги	2—15 США и Европа 20—90 Африка [9]

клеток приводит к активации сначала врожденного, а потом приобретенного иммунитета и формированию цитотоксических CD8⁺ Т-клеток, которые элиминируют инфицированные клетки эпителия [27]. Иммунная система распознает градиент вирусных пептидов, экспрессированных локально на зараженных клетках организма в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости I класса. Градиент возникает при увеличении количества зараженных клеток в одном месте, что 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 памяти 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 3-го типов в нервные ганглии останавливается репликация вирусов, для которой требуется деление клеток, отсутствующее 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. Следует отметить, что если бы ГВ мог реплицироваться в нервных ганглиях, патогенез и последствия инфекции были бы значительно более тяжелыми. Как нельзя достичь бессмертия человека, так нет шансов полностью элиминировать латентные вирусы из организма с помощью вакцинации или терапии, что связано с механизмами функционирования иммунной системы. Основным методом предупреждения инфицирования является элиминация контактов, что в настоящее время не осуществимо из-за высокой распространенности инфекции. С развитием эффективной превентивной вакцинации уровень общей инфицированности будет постепенно снижаться, что приведет к элиминации герпесвирусной инфекции (ГВИ) из популяции в целом, как это наблюдается для ГВ 3-го типа [28, 29].

Латентное состояние ГВ 1-го и 3-го типов может сохраняться пожизненно. Реактивация 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 [30]. Частой причиной реактивации ГВ 1-го и 2-го типов является повторная инфекция, передаваемая половым путем. Резкий рост доли серопозитивных индивидуумов наблюдается после наступления половой зрелости, в группе пожилых людей снижается [3]. Латентное состояние не означает, что вирус не реплицируется. Наблюдается постоянное перемещение вирусных частиц из ганглиев в эпителиальные ткани. Так, М. Ramchandani и соавт. [31] 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 [32]. 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 [33]. Предрасполагающими 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. Работы по идентификации факторов риска ГГ в настоящее время ведутся. Показана роль Т-бокс транскрипционного фактора TBX21, участвующего в активации Т-хелперов 1-го типа, необходимых для дифференцировки CD8⁺ Т-клеток, в предрасположенности к ГГ [34]. Вероятна также роль полиморфизма генов Toll-подобных рецепторов [35, 36]. В мышшиной модели показана роль хемокинов CXCL9 и CXCL10 в рекрутировании иммунных клеток в инфицированные ткани [37]. Известно, что полиморфизм генов хемокинов CXCL9 и CXCL10 играет значительную роль в распространении вирусных инфекций [38—40].

Терапия генитального герпеса

Основным направлением в лечении ГВИ является применение противовирусных препаратов — ациклических нуклеозидов, которые блокируют репликацию ГВ [41]. Специфическое лечение необходимо начинать как можно раньше после появления первых симптомов заболевания. Применение ациклических нуклеозидов сокращает длительность эпизода и уменьшает выраженность симптомов

ГВИ. Однако лечение не приводит к эрадикации вируса и не всегда влияет на частоту и тяжесть рецидивов в последующем. В связи с этим в комплексной терапии ГВИ, наряду с противовирусными препаратами, применяют иммуномодуляторы — ронколейкин, беталейкин, полиоксидоний, ликолипид и другие [42]. Постоянно ведется поиск новых лекарственных средств, которые, обладая противовирусной активностью, одновременно могли бы стимулировать локальный иммунный ответ к ГВИ.

ГВИ может характеризоваться развитием вторичного иммунодефицита, вызванного постепенным истощением ресурсов иммунной системы, что приводит к избирательному поражению клеток лимфоидного ряда и снижению синтеза цитокинов и антимикробных пептидов. Исследованию роли цитокинов в развитии иммунного ответа при различных заболеваниях вирусной этиологии и значимости их использования в лечении инфекционных заболеваний в настоящее время посвящено большое количество научных работ. Цитокины, являясь универсальными медиаторами межклеточных взаимодействий в иммунной системе, могут претендовать на роль диагностических и прогностических маркеров при широком круге заболеваний. Цитокины воздействуют на инфицированные ГВ эндотелиальные клетки, способствуя повышенной экспрессии молекул клеточной адгезии и запуская воспалительную реакцию сосудистой стенки. Показана роль цитокиновой терапии при ГВИ. Известно, что интерфероны (ИФН) альфа и гамма играют одну из центральных ролей в противовирусном ответе, в том числе при ГВИ [43, 44]. Ряд хемокинов, таких как CXCL9, CXCL10, MIP-1 α , важны для защиты эпителиальных клеток [38—40, 45]. В мышинной модели была показана эффективность терапии ГГ рекомбинантным интерлейкином-21 (ИЛ-21) [46].

Один из новых отечественных цитокиновых препаратов — *Суперлимф*, получаемый из супернатанта лейкоцитов человека, стимулированных Т-клеточными митогенами. В состав *Суперлимфа* входят ИЛ-1 и макрофагальный фактор МИФ, в меньшей концентрации ИЛ-6, фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), трансформирующий ростовой фактор и ряд минорных примесей цитокинов, хемокинов и антимикробных пептидов. В работе R. Duerst [47] показано, что *Суперлимф* обладает широким спектром активности по отношению к клеткам, участвующим в реакциях врожденного иммунитета — макрофагам, нейтрофилам, естественным клеткам-киллерам. Препарат активизирует фагоцитоз, выработку ряда цитокинов моноцитами, индуцирует противоопухолевую активность макрофагов, вызывает гибель внутриклеточных паразитов, регулирует процесс миграции лейкоцитов. Индуцированная *Суперлимфом* активация системы клеток макрофагально-моноцитарного ряда готовит «почву»

для реализации опосредуемых лимфоцитами механизмов адаптивного иммунного ответа. О.А. Баркевич [48] изучил клеточные и молекулярные механизмы противовирусных эффектов *Суперлимфа* на модели ГВИ *in vitro*. Результаты проведенного исследования показали, что механизмы влияния *Суперлимфа* на ГВ носят многонаправленный характер. Препарат защищает клетки от цитопатического действия ГВ, стимулируя в них синтез ФНО- α . В культуре мононуклеарных клеток больных ГГ *Суперлимф* повышает сниженную продукцию ФНО- α и уменьшает повышенный уровень ИЛ-12 по сравнению с аналогичными результатами у здоровых доноров. *Суперлимф* инициирует молекулярные механизмы подавления репродукции вируса, угнетает в зараженных клетках репликацию вирусной ДНК и стимулирует экспрессию вирусной тимидинкиназы, действует непосредственно на отдельные вирусные частицы, нарушая целостность вирусной оболочки.

В России проведены клинические исследования эффективности локальной терапии ряда инфекций. Показана эффективность *Суперлимфа* в терапии хронического бактериального и абактериального простатита, инфекционно-воспалительных осложнений хирургических вмешательств полости рта, воспалительных заболеваний органов малого таза, папилломавирусных поражений шейки матки [49—52]. В дерматологии *Суперлимф* особенно широко применялся при лечении бактериальных и вирусных заболеваний: ГГ и бактериальных инфекций, передаваемых половым путем. Так, отмечена высокая эффективность комплексного лечения 105 больных рецидивирующим ГГ — применяли пероральный химиопрепарат с прямым противовирусным действием (ацикловир) и топическое средство *Суперлимф* на фоне нормализации уровней цитокинов ИЛ-12 и ИФН- γ в сыворотке крови и выделениях из уретры больных ГГ [53]. Длительность регрессии симптомов ГГ на фоне лечения ацикловиром и *Суперлимфом* уменьшалась до 57%, наилучшие показатели сроков ремиссии наблюдались у 87% пациентов — более 6 мес и удлинение сроков более чем в 2 раза. Лечение было эффективным у 87,5% пациентов, которые отмечали снижение субъективных ощущений, таких как зуд, покалывание, болезненность, отечность и ускорение процессов эпителизации. Повторное определение антигена ВПГ из уретры методом ПЦР после комплексного лечения ВПГ не был выявлен у 92,5% больных. Показано, что *Суперлимф* оказывает прямое противовирусное действие, вызывая разрушение оболочки вирионов простого герпеса и снижение его инфекционного титра [54]. Комплексная терапия с применением *Суперлимфа* и ацикловира при тяжелой форме ГГ обуславливает клиническое выздоровление, коррелирующее с нормализацией уровня цитокинов в сы-

воротке крови и уретре, обеспечивает длительную ремиссию. По мнению авторов, противовирусный эффект *Суперлимфа* обусловлен не только прямым ингибирующим действием препарата на репликацию вируса простого герпеса, но и опосредованным, через активацию цитотоксических клеточных эффекторов (макрофаги, естественные киллеры и т.д.), что также происходит в результате действия цитокинов [52, 55]. В нескольких работах отмечена высокая клиническая эффективность комбинации антибиотиков и *Суперлимфа* в лечении хламидийной инфекции, ассоциированной с генитальными микоплазмами. Клиническое излечение и элиминация *S. trachomatis* достигнута у 91,2% больных, элиминация *M. genitalium* — у всех пациентов. Комплексное лечение сопровождалось нормализацией состояния микробиоценоза органов мочеполовой системы, а также нормализацией показателей цитокинового и интерферонового статуса обследованных больных [55, 56]. В работе Д.Ф. Кашеварова [57] показано, что применение *Суперлимфа* и антибиотиков при урогенитальном хламидиозе более эффективно по сравнению с монотерапией антибиотиком, в том числе и в отношении профилактики рецидивов заболевания. *Суперлимф* активизирует репродуктивный цикл хламидий и выход их из латентного состояния, что

повышает эффективность антибиотиков. Автором показано, что *Суперлимф* целесообразно назначать непосредственно перед курсом антибактериальной терапии (макролиды или офлоксацины), в виде ректальных свечей (по 1 свече перед сном, 5—10 дней), что также позволяет нормализовать показатели цитокинового статуса, восстанавливать микробиоценоз репродуктивной сферы пациента за счет колонизации индигенной нормальной микрофлорой. *Суперлимф* может быть применен при разных клинических формах хламидиоза, включая хроническую, а также персистирующую, трудно поддающуюся лечению форму хламидийного цервицита.

В заключение отметим, что ГВ имеет стабильный геном, мутирующий незначительно в процессе персистенции реактивации в организме [58], консервативный для различных регионов мира [59], что делает возможным разработку противогерпетических вакцин.

Сведения об авторах:

Е.В. Матушевская — <http://orcid.org/0000-0003-4583-0617>
Е.В. Свищевская — <http://orcid.org/0000-0002-5647-9298>

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENS

- Grinde B. Herpesviruses: latency and reactivation — viral strategies and host response. *J Oral Microbiol.* 2013 Oct 25;5. <https://doi.org/10.3402/jom.v5i0.22766>
- Komaroff AL. Is human herpesvirus-6 a trigger for chronic fatigue syndrome? *J Clin Virol.* 2006 Dec;37 Suppl 1:S39-S46.
- Marchi S, Trombetta CM, Gasparini R, et al. Epidemiology of herpes simplex virus type 1 and 2 in Italy: a seroprevalence study from 2000 to 2014. *J Prev Med Hyg.* 2017 Mar;58(1):E27-E33.
- Bollaerts K, Riera-Montes M, Heining U, et al. A systematic review of varicella seroprevalence in European countries before universal childhood immunization: deriving incidence from seroprevalence data. *Epidemiol Infect.* 2017 Oct;145(13):2666-2677. <https://doi.org/10.1017/S0950268817001546>
- Puhakka L, Sarvikivi E, Lappalainen M, et al. Decrease in seroprevalence for herpesviruses among pregnant women in Finland: cross-sectional study of three time points 1992, 2002 and 2012. *Infect Dis (Lond).* 2016;48(5):406-410. <https://doi.org/10.3109/23744235.2015.1123290>
- Varghese J, Subramanian S, Reddy MS, Shanmugam N, Balajee G, Srinivasan V, Venkataraman J, Mohamed R. Seroprevalence of cytomegalovirus in donors & opportunistic viral infections in liver transplant recipients. *Indian J Med Res.* 2017 Apr;145(4):558-562. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1024_14
- Myhr KM, Riise T, Barrett-Connor E, et al. Altered antibody pattern to Epstein-Barr virus but not to other herpesviruses in multiple sclerosis: a population based case-control study from western Norway. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998 Apr;64(4):539-542.
- Enders G, Biber M, Meyer G, Helftenbein E. Prevalence of antibodies to human herpesvirus 6 in different age groups, in children with exanthema subitum, other acute exanthematous childhood diseases, Kawasaki syndrome, and acute infections with other herpesviruses and HIV. *Infection.* 1990 Jan-Feb;18(1):12-15.
- Begré L, Rohner E, Mbulaitye SM, Egger M, Bohlius J. Is human herpesvirus 8 infection more common in men than in women? Systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2016 Aug 15;139(4):776-783. <https://doi.org/10.1002/ijc.30129>
- Krueger GR, Koch B, Leyssens N, et al. Comparison of seroprevalences of human herpesvirus-6 and -7 in healthy blood donors from nine countries. *Vox Sang.* 1998;75(3):193-197.
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441824/>
- Stanfield B, Kousoulas KG. Herpes simplex vaccines: prospects of live-attenuated HSV vaccines to combat genital and ocular infections. *Curr Clin Microbiol Rep.* 2015 Sep 1;2(3):125-136.
- Stevenson EV, Collins-McMillen D, Kim JH, et al. HCMV reprogramming of infected monocyte survival and differentiation: a Goldilocks phenomenon. *Viruses.* 2014 Feb 13;6(2):782-807. <https://doi.org/10.3390/v6020782>
- Flañó E, Husain SM, Sample JT, et al. Latent murine gamma-herpesvirus infection is established in activated B cells, dendritic cells, and macrophages. *J Immunol.* 2000 Jul 15;165(2):1074-1081.
- Kondo K, Yamanishi K. HHV-6A, 6B, and 7: molecular basis of latency and reactivation. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis.* Cambridge: Cambridge University Press; 2007;Chapter 47.
- Coleman CB, Daud II, Ogolla SO, et al. Epstein-Barr virus type 2 infects T-cells in healthy Kenyan children. *J Infect Dis.* 2017 Sep 15;216(6):670-677. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix363>
- Hutt-Fletcher LM. The long and complicated relationship between Epstein-Barr virus and epithelial cells. *J Virol.* 2016 Dec 16;91(1). pii: e01677-16
- Cerqueira SA, Tan M, Li S, Juillard F, et al. Latency-associated nuclear antigen E3 ubiquitin ligase activity impacts gammaherpesvirus-driven germinal center B cell proliferation. *J Virol.* 2016 Aug 12;90(17):7667-7683. <https://doi.org/10.1128/JVI.00813-16>
- Shimakage M. Significant role of macrophages in human cancers associated with Epstein-Barr virus (Review). *Oncol Rep.* 2014 Nov;32(5):1763-1771. <https://doi.org/10.3892/or.2014.3475>
- Korr G, Thamm M, Czogiel I, et al. Decreasing seroprevalence of herpes simplex virus type 1 and type 2 in Germany leaves many people susceptible to genital infection: time to raise awareness and enhance control. *BMC Infect Dis.* 2017 Jul 6;17(1):471. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2527-1>
- Patwardhan V, Bhalla P. Role of type-specific herpes simplex virus-1 and 2 serology as a diagnostic modality in patients with clinically suspected genital herpes: a comparative study in Indian population from a tertiary care hospital. *Indian J Pathol Microbiol.* 2016 Jul-Sep;59(3):318-321. <https://doi.org/10.4103/0377-4929.188104>
- Gorka E, Mlynarczyk-Bonikowska B, Machura P, et al. The occurrence of herpes simplex viruses 1 and 2 in skin and mucosal lesions in patients with suspicion of genital herpes. *Med Dosw Mikrobiol.* 2016;68(1):57-62.

23. Granato PA, DeGilio MA, Wilson EM. The unexpected detection of varicella-zoster virus in genital specimens using the Lyra Direct HSV 1+2/VZV Assay. *J Clin Virol*. 2016 Nov;84:87-89. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2016.10.007>
24. James SH, Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex virus infection. *Infect Dis Clin North Am*. 2015 Sep;29(3):391-400. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.05.001>
25. James SH, Sheffield JS, Kimberlin DW. Mother-to-child transmission of herpes simplex virus. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2014 Sep;3 Suppl 1:S19-S23.
26. Skoczyński M, Krzyżanowski AR, Goździcka-Józefiak A, Kwaśniewska A. Prevalence of human papillomavirus and herpes simplex virus in amniotic fluid from pregnant women of Eastern Poland. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2015 Dec 16;69:1349-1352.
27. Hensel MT, Peng T, Cheng A, et al. Selective expression of CCR10 and CXCR3 by circulating human herpes simplex virus-specific CD8 T-cells. *J Virol*. 2017 Sep 12;91(19):pii: e00810-17. <https://doi.org/10.1128/JVI.00810-17>
28. Goldman GS, King PG. Review of the United States universal varicella vaccination program: Herpes zoster incidence rates, cost-effectiveness, and vaccine efficacy based primarily on the antelope valley varicella active surveillance project data. *Vaccine*. 2013 Mar 25;31(13):1680-1694.
29. Brisson M, Gay NJ, Edmunds WJ, Andrews NJ. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. *Vaccine*. 2002;20:2500-2507.
30. Gershon AA, Breuer J, Cohen JI, et al. Varicella zoster virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Jul 2;1:15016. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.16>
31. Ramchandani M, Kong M, Tronstein E, et al. Herpes simplex virus type 1 shedding in tears and nasal and oral mucosa of healthy adults. *Sex Transm Dis*. 2016 Dec;43(12):756-760.
32. Dhankani V, Kutz JN, Schiffer JT. Herpes simplex virus-2 genital tract shedding is not predictable over months or years in infected persons. *PLoS Comput Biol*. 2014 Nov 6;10(11):e1003922. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003922> eCollection
33. Abad CL, Razonable RR. α Herpes virus infections among renal transplant recipients. *Semin Nephrol*. 2016 Sep;36(5):344-350. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2016.05.011>
34. Svensson A, Bergin AM, Löwhagen GB, et al. A 3'-untranslated region polymorphism in the TBX21 gene encoding T-bet is a risk factor for genital herpes simplex virus type 2 infection in humans. *J Gen Virol*. 2008 Sep;89(Pt 9):2262-2268. <https://doi.org/10.1099/vir.0.2008/001305-0>
35. Svensson A, Tunbäck P, Nordström I, Padyukov L, Eriksson K. Polymorphisms in Toll-like receptor 3 confer natural resistance to human herpes simplex virus type 2 infection. *J Gen Virol*. 2012 Aug;93(Pt 8):1717-1724. <https://doi.org/10.1099/vir.0.042572-0>
36. Bochud PY, Magaret AS, Koelle DM, et al. Polymorphisms in TLR2 are associated with increased viral shedding and lesion rate in patients with genital herpes simplex virus Type 2 infection. *J Infect Dis*. 2007 Aug 15;196(4):505-509.
37. Thapa M, Welner RS, Pelayo R, Carr DJ. CXCL9 and CXCL10 expression are critical for control of genital herpes simplex virus type 2 infection through mobilization of HSV-specific CTL and NK cells to the nervous system. *J Immunol*. 2008 Jan 15;180(2):1098-1106.
38. Lu Y, Lin LY, Tan JG, et al. A correlation study between gene polymorphism of Th cell expressed chemokine receptor CXCR3 and its ligand levels with HCV infection prognosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017 Mar;21(6):1290-1295.
39. Kotrych D, Dziedziczko V, Safranow K, et al. CXCL9 and CXCL10 gene polymorphisms in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2015 Aug;35(8):1319-1323. <https://doi.org/10.1007/s00296-015-3234-0>
40. Pineda-Tenor D, Berenguer J, Jiménez-Sousa MA, et al. CXCL9, CXCL10 and CXCL11 polymorphisms are associated with sustained virologic response in HIV/HCV-coinfected patients. *J Clin Virol*. 2014 Nov;61(3):423-429. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2014.08.020>
41. Patel R, Kennedy OJ, Clarke E, et al. European guidelines for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS*. 2017 Jan 1;956462417727194. <https://doi.org/10.1177/0956462417727194>
42. Ершов Ф.И., Оспельникова Т.П. Современный арсенал антигерпетических лекарственных средств. *Инфекционная антимикробная терапия*. 2001;3:4:100-104. [Ershov FI, Ospel'nikova TP. The modern repertoire of antiherpetic drugs. *Inf antivbrbol therapy*. 2001;3:4:100-104. (In Russ.)].
43. Mikloska Z, Cunningham AL. Alpha and gamma interferons inhibit herpes simplex virus type 1 infection and spread in epidermal cells after axonal transmission. *J Virol*. 2001;75:11821-11826.
44. Li J, Hu S, Zhou L, et al. Interferon lambda inhibits herpes simplex virus type 1 infection of human astrocytes and neurons. *Glia*. 2011;59:58-67.
45. Tumpey TM, Cheng H, Yan XT, et al. Chemokine synthesis in the HSV-1-infected cornea and its suppression by interleukin-10. *J Leukoc Biol*. 1998;63:486-492.
46. Krathholm SK, Iversen MB, Reinert L, et al. Interleukin-21 receptor signaling is important for innate immune protection against HSV-2 infections. *PLoS One*. 2013;8:e81790.
47. Duerst R. Innate Immunity to Herpes Simplex Virus Type 1. *Viral immunology*, 2003;16(4):2003:475-490.
48. Баркевич О.А. Противовирусные эффекты комплекса природных цитокинов (препарат суперлимф) на модели герпесвирусной инфекции *in vitro*: Дисс. ... канд. мед. наук. М. 2005. [Barkevich OA. *Anti-viral effects of the complex of natural cytokines (Superlymph) in the in vitro model of herpes virus infection*. Summary of the Candidate of Medicine Thesis. Moscow. 2005. (In Russ.)].
49. Вирясов А.В. Роль комплекса цитокинов (суперлимф) в лечении больных хроническим бактериальным и абактериальным простатитом: Дисс. ... канд. мед. наук. М. 2009. [Virysov AV. *The role of cytokine complex (Superlymph) in the treatment of patients with chronic bacterial and abacterial prostatitis*. Summary of the Candidate of Medicine Thesis. Moscow. 2009. (In Russ.)].
50. Ахмедов Г.Д. Клиническая эффективность цитокинотерапии инфекционно-воспалительных осложненных хирургических вмешательств полости рта. *Стоматология*. 2012;3:53-55. [Achmedov GD. Clinical efficacy of the cytokine therapy of infectious and inflammatory complications in the oral cavity surgery. *Stomatologiya*. 2012;3:53-55. (In Russ.)].
51. Локтева И.А., Лазарев А.И., Калущкий П.В., Конопля А.А. Опыт применения суперлимфа в коррекции нарушений функции фагоцитов у больных гинекологического профиля в условиях применения лапароскопических методов. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2006;3-1:143-145. [Lokteva IA, Lasarev AI, Kaluckiy PV, Konoplya AA. Experience in administration of Superlymph in correction of the abnormal phagocyte function in gynecological patients who were treated using laparoscopic methods. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2006;3-1:143-145. (In Russ.)].
52. Ушакова И.Г. Сравнительная оценка эффективности иммунотерапии папилломавирусной инфекции гениталий у женщин: Дисс. ... канд. мед. наук. Курск 2009. [Ushakova IG. *Comparative evaluation of the effectiveness of immunotherapy for genital human papillomavirus infection in female patients*. Summary of the Candidate of Medicine Thesis. Kursk. 2009. (In Russ.)].
53. Козырева О.В. Комплексное лечение больных рецидивирующим генитальным герпесом на основании исследования цитокинов на системном и локальном уровнях: Дисс. ... канд. мед. наук. М. 2007. [Kozyreva OV. *Complex treatment of patients with recurrent genital herpes based on the systemic and local studies of cytokines*. Summary of the Candidate of Medicine Thesis. Moscow. 2007. (In Russ.)].
54. Козырева О.В., Матушевская Е.В., Ковальчук Л.В., Баркевич О.А. Опыт применения суперлимфа в лечении герпесвирусной инфекции. *Клиническая дерматология и венерология*. 2007;1:16-19. [Kozyreva OV, Matushevskaya EV, Koval'chuk LV, Barkevich OA. Experience in application of Superlymph in the treatment of herpes virus infection. *Klin dermatol venerol*. 2007;1:16-19. (In Russ.)].
55. Ковальчук Л.В., Козырева О.В., Матушевская Е.В., Ганковская Л.В. Системное и локальное определение цитокинов и иммунорекция суперлимфом у больных рецидивирующим генитальным герпесом. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2007;4:65-70. [Kovalchuk LV, Kozyreva OV, Matushevskaya EV, Gankovskaya LV. Systemic and local measurement of cytokines and immunotherapy with Superlymph in patients with recurrent genital herpes. *Vestn Ros State Med Univer*. 2007;4:65-70. (In Russ.)].
56. Ахмедов Х.Б. Клинико-лабораторная характеристика и лечение хламидийной инфекции, ассоциированной с генитальными микоплазмами: Дисс. ... канд. мед. наук. М. 2011. [Akhmedov KhB. *Clinical and laboratory characteristics and treatment of chlamydial infection associating with genital mycoplasmas*. Summary of the Candidate of Medicine Thesis. Moscow. 2011. (In Russ.)].
57. Кашеваров Д.Ф. Патогенетический подход к антибактериальной и иммуномодулирующей терапии урогенитального хламидиоза: Дисс. ... канд. мед. наук. М. 2005. [Kashevarov DF. *Pathogenetic approach to the antimicrobial and immunomodulatory therapy of the urogenital chlamydiosis*. Summary of the Candidate of Medicine Thesis. Moscow. 2005. (In Russ.)].
58. Minaya MA, Jensen T, Goll J, et al. Molecular evolution of herpes simplex virus 2 complete genomes: Comparison between primary and recurrent infections. *J Virol*. 2017 Sep 20. pii: JVI.00942-17. <https://doi.org/10.1128/JVI.00942-17>
59. Johnston C, Magaret A, Roychoudhury P, et al. Highly conserved intra-genic HSV-2 sequences: Results from next-generation sequencing of HSV-2 U(L) and U(S) regions from genital swabs collected from 3 continents. *Virology*. 2017 Oct;510:90-98. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2017.06.031>

Для заметок

Для заметок

...the first of these is the fact that the ...

...the second is the fact that the ...

...the third is the fact that the ...

...the fourth is the fact that the ...

...the fifth is the fact that the ...

...the sixth is the fact that the ...

...the seventh is the fact that the ...

...the eighth is the fact that the ...

...the ninth is the fact that the ...