

УДК 578.821.11:616-092:612.017.1

КРЮГЕР Е.А.

ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», кафедра педиатрии
с курсом детских инфекционных болезней, г. Симферополь

МЕХАНИЗМЫ УСКОЛЬЗАНИЯ ГЕРПЕСВИРУСОВ ОТ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА

Резюме. В статье представлены основные механизмы системы комплемента, а также изложены стратегии уклонения герпесвирусов от комплемент-опосредованного уничтожения.

Ключевые слова: иммунная система, герпесвирус, инфекция, дети.

Герпесвирусные инфекции в настоящее время продолжают оставаться актуальнейшей проблемой как во взрослой, так и в детской инфектологии. Ряд биологических свойств герпесвирусов человека (длительная персистенция в клетках ганглиев нервной системы, вероятность многократного реинфицирования новыми штаммами при одновременном активном или латентном сосуществовании нескольких видов и штаммов, возможность реактивации инфекционного процесса при изменении динамического равновесия в иммунном гомеостазе, способность к ускользанию от различных видов иммунитета), а также их возможность вызывать нециклический инфекционный процесс создают серьезные трудности в борьбе с данной патологией. Чаше других герпесвирусные инфекции вызывают вирусы простого герпеса (ВПГ, или HSV) — ВПГ-1 и ВПГ-2, антитела к которым выявляются у 90–99 % взрослого населения планеты. Причем инфицирование ВПГ-1 обычно происходит в первые 3 года жизни ребенка, а ВПГ-2 — в периоде полового созревания. По данным ВОЗ, заболевания, обусловленные ВПГ, занимают второе место в мире (15,8 %) после гриппа (35,8 %) по частоте смертельных исходов, а герпетические энцефалиты составляют 20 % от всех вирусных заболеваний центральной нервной системы. Литературные данные свидетельствуют о том, что около 80 % населения инфицированы ВПГ-1, а 10 % женщин и 15 % мужчин — ВПГ-2 [1–5].

Основной особенностью герпесвирусных инфекций является их склонность к хроническому течению и персистенции. Понятие «персистенция» включает различные формы длительного взаимодействия вируса с клеткой или организмом хозяина. В настоящее время принято различать латентное персистенцирование — длительное бессим-

птомное пребывание возбудителя в организме или клеточной системе с затрудненным выделением вируса, хроническое персистенцирование, сопровождающееся периодической манифестацией процесса, и собственно персистенцию — длительное пребывание возбудителя в организме или клеточной системе с регулярным выделением вируса. Сегодня посредством молекулярно-генетических методов исследования вполне убедительно доказана способность большинства вирусов к длительной, нередко пожизненной, персистенции в инфицированном организме [6, 7].

Самой первой и наиболее древней линией защиты организма от различных патогенов является формирование врожденного иммунитета. В ответ на возникновение неблагоприятных факторов при нарушении гомеостаза организма в крови происходит активация ряда каскадных реакций, связанных с белковой системой крови, которые являются первой линией иммунной защиты (гуморальные факторы врожденного иммунитета). К ним относят систему комплемента, кининов, свертываемости крови и фибринолиза. Это первые, с точки зрения эволюции, механизмы, способные не только взаимодействовать друг с другом, но в то же время существовать автономно [8].

Важную роль, особенно при воспалении и в развитии устойчивости организма к инфекционным агентам, играет система комплемента.

Система комплемента включает большую группу белков (фракции бета-глобулинов), состоящую из 26 протеинов, которые синтезируются пре-

© Крюгер Е.А., 2013

© «Здоровье ребенка», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

имущественно гепатоцитами, тканевыми макрофагами и фибробластами. В здоровом организме они существуют в неактивном состоянии в плазме крови. При развитии иммунного ответа или воздействии инфекционного агента в организме происходит последовательная цепная активизация этой системы. Однако клетки хозяина защищены от воздействия системы комплемента с помощью экспресс-регуляторного комплекса, который активизируется на мембране (RCA). Этот RCA подавляет комплементарную активность путем торможения формирования и содействия распаду C_3 -ферментов (C_3 -конвертаз), предотвращая таким образом образование мембраноатакующего комплекса. В развитии реакции активизации комплемента выделяют 2 основных этапа.

1. Пусковой этап. Он происходит как на мембране, так и вне ее и характеризуется образованием C_3/C_5 -конвертаз, уже связанных с клеточными механизмами. В зависимости от индуцирующих агентов он может протекать тремя путями:

- классический путь: основной индуцирующий агент — комплекс «АГ + АТ»;
- лектиновый путь: индуцирующий агент — микробные углеводы;
- альтернативный путь: индуцирующий агент — микробный антиген.

2. Цитолитический этап протекает с образованием на мембране клетки-мишени цитолитического белкового комплекса (мембраноатакующего комплекса), который перфорирует цитоплазматическую мембрану, что приводит к лизису клетки [9] (рис. 1).

Рассмотрим их подробнее.

1. Пусковой этап с активацией комплемента по классическому пути.

Основным триггером для запуска реакции активации комплемента по классическому пути являются иммунные комплексы «антиген — антитело», образованные JgM , JgG_1 , JgG_2 , JgG_3 . Эти иммуноглобулины содержат Fc-домен, с помощью которого они связываются с антигенами. Активация комплемента по классическому пути осуществляется прикреплением компонента C_1 (C_{1q} , C_{1r} , C_{1s}) к Fc-домену именно этих иммуноглобулинов. При этом в молекуле возникают такие конформационные изменения, которые дают возможность фиксироваться к нему C_{1r} , а он, в свою очередь, приобретает способность фиксировать и активировать C_{1s} . В результате образуется активный комплекс из составных частей C_1 , который приобретает способность активировать C_4 .

Однако образованию активного C_1 препятствует C_1 -ингибитор. Его роль очень важна для контроля над активностью, с какой активизируется комплемент по классическому пути. Все это приводит к активации C_4 , который распадается на два фрагмента — C_{4a} и C_{4b} . Фрагмент C_{4a} переходит в растворенное состояние и остается на мембране клетки, входящей в состав иммунного комплекса, приобретая свой-

ства фермента эстеразы, способного активировать C_2 . Другой образовавшийся активированный фрагмент C_{4b} в присутствии ионов магния расщепляет C_2 на два фрагмента — C_{2a} и C_{2b} . При этом C_{2a} присоединяется к C_{4b} , и образуется новое вещество, обладающее ферментными свойствами, — так называемая конвертаза 3-го компонента комплемента классического пути активации. Образовавшаяся C_3 -конвертаза (C_{4b2a}), в свою очередь, расщепляет C_3 на C_{3a} и C_{3b} . При этом C_{3a} переходит в растворенное состояние и является ключевым фактором как для классического, так и для альтернативного пути активации комплемента, т.е. в этом месте оба пути активации комплемента сходятся, и далее процесс происходит единым путем. На этом этапе также действует инактиватор, который еще называют фактором I. Он препятствует избыточной активации C_3 -комплемента. При этом C_{3b} расщепляется на неактивные фрагменты — C_{3c} и C_{3d} . Активированный C_3 , связываясь с комплексом и C_{2a} , превращается в новый фермент — конвертазу 5-го компонента комплемента.

С этого момента начинается сборка терминальных (конечных) компонентов системы комплемента C_5 – C_9 , которые в конце концов формируются в мембраноатакующий комплекс. Под влиянием C_5 -конвертазы (C_{4b2a3b}) происходит расщепление C_5 на два фрагмента: C_{5a} — мелкий фрагмент и C_{5b} — более крупный. Компонент C_{5a} переходит в растворенное состояние, являясь первым компонентом мембраноатакующего комплекса, имеющего рецепторы к C_6 и C_7 . Начиная с C_6 белки, входящие в систему комплемента, далее не расщепляются. Образовавшийся комплекс C_{5b67} приобретает способность прикрепляться к мембране клетки-мишени. Вслед за этим к прикрепившемуся к мембране активированному комплексу присоединяется C_8 , и в принципе в этом случае (т.е. даже в отсутствие C_9) уже возможно начало лизиса стенки клетки-мишени. Присоединение C_9 к комплексу C_{5b678} значительно усиливает цитолиз стенки клетки-мишени. Образовавшийся комплекс C_{5b6789} индуцирует появление в липидном слое мембраны клетки цилиндрических пор длиной около 15 нм и диаметром 8–12 нм, что позволяет электролитам и воде свободно проходить через нарушенную мембрану внутрь клетки и вызывать осмотический лизис клетки.

Лектиновый путь активации комплемента почти идентичен классическому, но запускается независимо от антител.

Белок C_{1q} относится к семейству кальций-зависимых лектинов, названных коллектинами (коллагеновые лектины). В это же семейство белков входят маннан-связывающий лектин (МСЛ) (или маннан-связывающий белок), конглютинин, легочный поверхностно-активный белок А и легочный поверхностно-активный белок D.

Сывороточный МСЛ может связываться с концевыми маннанными группами на поверхности клеток бактерий, приобретая за счет этого способ-

ность к взаимодействию с двумя маннан-связывающими лектин-ассоциированными сериновыми протеиназами — МАСП1 и МАСП2, гомологичными по структуре C_{1r} и C_{1s} . Это взаимодействие подобно взаимодействию C_{1q} с C_{1r} и C_{1s} и приводит к независимой от антител активации комплемента по классическому пути.

Кроме того, C_{1q} связывается непосредственно, т.е. без участия антител, с некоторыми микробами, в частности с микоплазмами и рядом ретровирусов (кроме ВИЧ).

Активацию лектинового пути комплемента инициируют многие грамположительные и грамотрицательные бактерии, а также биополимеры с многочисленными остатками маннозы.

Альтернативный (третий) путь пускового этапа активации комплемента, в отличие от первых двух, является неспецифическим. Он отличается медленным развитием и меньшей эффективностью, он менее мощный, примитивный и, возможно, считается более древним. При его реализации сохраняется большая вероятность ошибок. Данный путь запускается липополисахаридами клеточной стенки бактерий (эндотоксинами), агрегированными иммуноглобулинами, лекарственными препаратами, иммунными комплексами, синтезированными JgA1, JgA2, JgD. Образующийся при этом C_{3b} -компонент в присутствии ионов магния связывается с фактором В (проактиватор C_3) сыворотки крови с образованием неактивной сериновой про-

теазы. На комплекс C_{3bB} действует фактор D — активная сывороточная протеаза, которая расщепляет фактор В на V_a и V_b . Образующийся комплекс C_{3bBb} представляет собой конвертазу альтернативного пути активации, в норме неустойчивую, но способную стабилизироваться белком пропердином (P). Конвертаза альтернативного пути активирует C_5 -компонент, но дальнейшая активация комплемента не отличается от классического пути. Таким образом, C_3 -компонент является ведущим в активации комплемента по обоим путям, определяя процессы цитолиза. В процессе активации комплемента образуются биологически активные фрагменты, к примеру, такие, как компоненты C_{3a} и C_{5a} , которые являются анафилатоксинами, действуют на макрофаги, гранулоциты, тучные клетки, а возникающий при этом патологический процесс клинически проявляется аллергическими и псевдоаллергическими реакциями [9, 10].

Компоненты активированного комплемента связываются с рецепторами комплемента, имеющимися на лейкоцитах: CR1(CD35) — рецептор 1-го типа, связывает C_{3b} , есть на эритроцитах и лейкоцитах, он же связывает вирус Эпштейна — Барр; CR2(CD21) связывает C_{3d} , имеется на лимфоцитах; CR3(CD11b/CD18) связывает C_{3bi} , экспрессирован на гранулоцитах, участвует в фагоцитозе; CR4(CD11c/CD18) связывает C_{3a} , который присутствует на фагоцитах. Взаимодействуя с этими рецепторами клеток, продукты активации комплемента стимулируют функции лейкоцитов, запускают воспаление, усиливают противомикробный иммунитет.

2. Цитолитический этап. Формирование мембраноатакующего комплекса C_{5b6789} на мембране клетки.

Система белков комплемента оказывает многостороннее действие и на другие системы организма. Известные эффекты этого действия можно разделить на полезные и вредные для организма. К первым относят:

1. Нарушение целостности внешней мембраны микробов мембраноатакующим комплексом с их последующим лизисом.
2. Стимуляцию фагоцитоза за счет опсонизации клеток-мишеней и антигенов.
3. Активацию хемотаксиса фагоцитирующих клеток: некоторые компоненты комплемента являются хемоаттрактантами (хемокины — вещества, действующие на лейкоциты через рецепторы) для фагоцитов.
4. Участие в развитии воспаления за счет стимуляции процесса высвобождения гистамина из тучных клеток и базофилов, активацию гранулоцитов, стимуляцию хемотаксиса.
5. Участие в развитии аллергических реакций (анафилатоксины C_{5a} и C_{3a}).
6. Удаление иммунных комплексов.
7. Является составляющей частью системы гемостаза, связан с системой кининов.

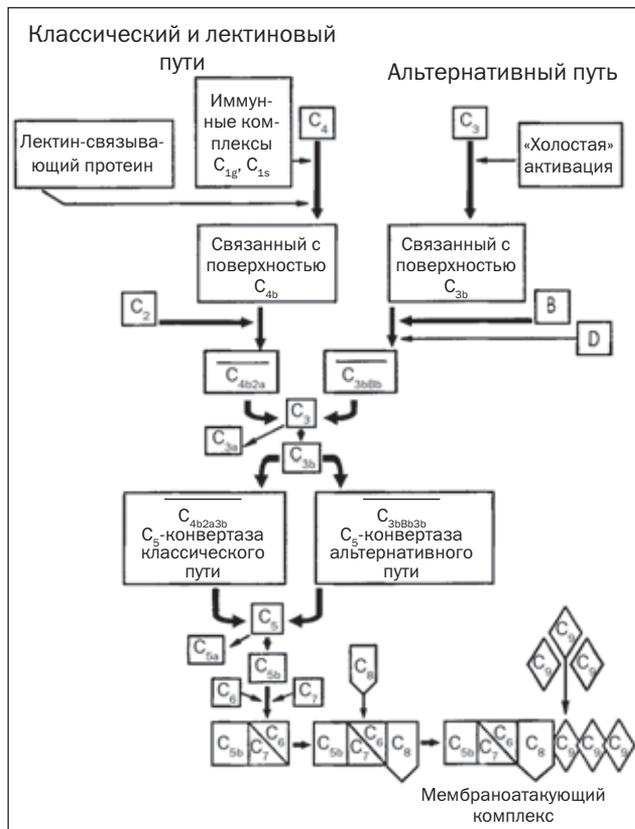


Рисунок 1. Схема различных путей активации комплемента [9]

Вторая группа эффектов, вызывающих повреждение клеток и тканей собственного организма, может иметь место:

- 1) при массивной активации, вызванной септическим процессом;
- 2) активации процессов, происходящих непосредственно в очаге некроза;
- 3) активации процессов, происходящих в тканях при аутоиммунных заболеваниях [9, 10].

Однако разнообразные вирусы разработали различные стратегии выживания, в том числе и способность уклоняться от комплемент-опосредованного уничтожения.

Во-первых, вирусы, принадлежащие к семейству *Herpesviridae* и *Coronaviridae*, способны вмешиваться в классический путь активации комплемента либо путем избегания связывания комплемента с комплексом «антитело — антиген», либо путем удаления этих комплексов с клеточной поверхности инфицированной клетки, либо с помощью экспрессии Fc-рецепторов [10].

Во-вторых, некоторые вирусы, например оспы и простого герпеса, кодируют и экспрессируют белки, имеющие функциональное сходство с белками экспресс-регуляторного комплекса и другими регуляторами комплемента, тем самым защищая липидный и клеточный слой клеток от инфицирования. Некоторые из этих вирусов имеют генетическое сходство с известными регуляторами комплемента, в то время как другие белки комплемента не вмешиваются в процесс [11].

В-третьих, вирусы, принадлежащие к семейству *Poxviridae*, герпесвирусов, *Retroviridae* и *Togaviridae*, могут включать в свою вирусную оболочку множество контролирующих белков комплемента и/или позитивно регулировать экспрессию этих белков в инфицированных клетках [10, 11].

Кроме того, в результате неэффективной активации классического пути комплемента вмешательство в комплекс «антитело — антиген» вирионов или инфицированных клеток может иметь многочисленные последствия, такие как нарушение фагоцитоза и снижение природной активации клеток-киллеров. Некоторые вирусы, принадлежащие к семейству *Herpesviridae* и *Coronaviridae*, способны экспрессировать Fc-рецепторы [11].

Экспрессия такого Fc-рецептора может привести к связыванию (или явиться его результатом) неиммунных IgG с рецептором Fc, экспрессированного на вирусе или вирус-инфицированных клетках, в которых доступ для вирус-специфических IgG затруднен [12], что приводит к неэффективной активации антителозависимой компонентарной иммунной системы, в том числе классического пути активации комплемента.

Известно, что HSV 1-го типа имеет гликопротеины E (gpE) и I (gpI), которые кодируют Fc-рецепторы на IgG (vFcyR), в результате чего образуется блок функции IgG. Гликопротеин C (gpC1) HSV 1-го типа связывает C_{3b}-компонент компле-

мента и подавляет взаимодействие C₅ и пропердина с C_{3b}, блокируя активацию как классического, так и альтернативного путей комплемента.

ЦМВ индуцирует Fc-рецепторы, отличимые от клеточных рецепторов Fc [13]. Недавние исследования показали, что геном ЦМВ на самом деле кодирует два Fc-гамма-рецептора: один с молекулярной массой 63–68 кДа — кодируемый сплайсинг UL119/UL118 мРНК, а другой с молекулярной массой 34 кДа — кодируемый TRL11/IRL11 [14, 15]. Сравнение этих последовательностей с различными клеточными рецепторами Fc предполагает, что оба вирусных рецептора Fc имеют как разных предков, так и разные функции.

Другим механизмом ускользания герпесвирусов, выработанным в процессе эволюции, является мимикрия вирусом регуляторов комплемента. Некоторые вирусы могут защищать свои вирусные оболочки липидов и клеток их мембран при инфицировании от комплементарного лизиса, обладая способностью кодировать белки, функционально сходные с контролируемыми белками комплемента, а также белки ингибиторов системы каскада комплемента.

Гамма-герпесвирусы. Для лимфотропного герпеса (ВПГ) обнаружены две открытые рамки считывания (ORF) со сходными регуляторами комплемента: ORF4 и ORF15 [16]. ORF4 был определен как «гомолог белка, контролирующего комплемент» (complement control protein homologue' (CCPH)) и имеющего высокое сходство с RCA белка DAF [17]. Клетки, трансфицированные в CCPH, тормозят активность C₃-конвертазы, эффективно уменьшают депозицию на клеточной поверхности для C_{3b}-компонента комплемента и имеют повышенную устойчивость к лизису комплементом человека [18]. Белок, кодируемый HSV ORF15, диагностированный как HSV-15, имеет высокие аминокислотные последовательности сходства с регулятором комплемента CD59 (Protectin) [19]. Трансфекция исследования с HSV-15 показала, что комплемент-регулирующая активность после осаждения C3b на поверхности клеток означает конечное торможение комплементации.

Вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ, или EBV) также способен вмешиваться в активацию комплемента. Было отмечено, что когда сыворотку крови инкубировали с очищенными EBV, C₃, присутствующий в сыворотке, расщеплялся до неактивных C_{3c}. Очищенные EBV-вирионы, содержащие CR1, способны ускорить распад конвертазы C₃ альтернативного пути и служат в качестве кофактора для комплемент-регулирующего белка — фактора I. Тем не менее белок ВЭБ не может ускорить распад классического пути C₃-конвертазы, как это делает CR1. Репликативная форма ВЭБ содержит в линейном геноме 100 генов. Белок ВЭБ gp350/220 взаимодействует со специфическим рецептором CD21 на поверхности В-лимфоцитов, который одновременно служит рецептором и для C₃-бета-компонента комплемента [28].

Альфа-герпесвирусы. HSV-1 и -2 вместе с VZV (вирус ветряной оспы), а также HSV-4 кодируют вирусный гликопротеин gC, который играет важную роль в привязанности, высвобождении и вирулентности вируса [20–23]. Кроме того, gC этих вирусов (за исключением VZV) связывает C_{3b} ключевым компонентом альтернативного каскада комплемента [24].

Гликопротеины gC HSV-1 и HSV-2 (называемые C1 и C2 соответственно) способны связывать человеческий C_{3b} . Тем не менее, на инфицированных вирусом клетках только gC1 может выступать в качестве рецепторов для C_{3b} , подчеркивая потенциально важные различия между гликопротеинами этих двух типов HSV [25]. Недавно было продемонстрировано, что C2 обладает более высоким сродством к C_{3b} по сравнению с C1 [25]. GC1 и C2 связаны с клеточным RCA-рецептором 1 (CR1), и оба — CR1 и gC1 — способны ускорить распад C_3 -конвертазы с помощью альтернативного пути, но в отличие от CR1 gC1 не ускоряет распад классического пути C_3 -конвертазы и не является сопутствующим фактором деятельности для RCA-фактора I [26].

Экспрессия C1 и C2 в альфа-герпесвирусах показала, что именно gC1, но не gC2 не только связывает C_{3b} , но также ингибирует связывание двух компонентов комплемента (пропердина и C_5) для C_{3b} . Пропердин (P) является важным фактором альтернативной активации комплемента за счет увеличения периода полураспада альтернативных C_3 конвертазы от 5 до 30 мин, в то время как C_5 является важной составляющей терминала активации комплемента, будучи частью МАК. Таким образом, gC1 имеет два структурных домена, которые участвуют в регуляции активации комплемента: один связывает C_{3b} и расположен в центральной части молекулы из остатков 124, 366; другой, необходимый для блокировки пропердина и привязки к C_{3b} , находится недалеко от NH2 — конца остатков от 33 до 133 [27].

Некоторые вирусы могут заимствовать клеточные факторы контроля комплемента хозяина, включив их в свои вирусные оболочки, или могут вызвать активацию этих факторов на мембранах инфицированных клеток. Каким именно образом белки контроля комплемента включаются в вирусную оболочку, до сих пор остается неясным.

HCMV (цитомегаловирус человека) инфицированные клетки, как известно, чувствительны к лизису комплемента только в течение короткого периода после острой инфекции, однако на более поздних стадиях инфекции инфицированные клетки, возможно, должны быть защищены от комплемент-опосредованного уничтожения. Кроме того, HCMV способны усиливать экспрессию ингибиторов комплемента хозяина. Установлено, что экспрессия двух RCAs, CD55 и CD46, увеличивалась до 8 раз после инфицирования HCMV [29].

Заключение

В течение последних тысячелетий эволюция заставила некоторые вирусы выработать разнообразные интригующие и гениальные механизмы, позволяющие избежать или отсрочить их разрушение иммунной реакцией макроорганизма. Одним из таких механизмов является система комплемента, бесспорно имеющая большое значение в формировании адаптивного иммунного ответа. Первоначально она развивалась как главенствующая часть врожденной иммунной системы, способной помочь в уничтожении вирусной инфекции. Эти характеристики системы комплемента, вместе с ее сложной и тщательно регулируемой многоступенчатой системой активации и угнетения, возможно, в течение времени позволили вирусам выработать разнообразие вирусных кодируемых белков, которые опосредуют вмешательство вирусов эффективной активацией комплемента.

Вмешательство в комплемент-опосредованное уничтожение вместе с другими иммунными стратегиями уклонения помогло вирусам продлить срок их пребывания в организме людей и животных и получить все больше времени для дальнейшего распространения у неинфицированных хозяев.

Некоторые белки, участвующие в регуляции комплемента, являются вирусными рецепторами (например, CD46 для вируса кори, CD55 и рецептор комплемента 2-го типа для ВЭБ), облегчающими крепление и запись [30–32].

Таким образом, изучение механизмов, участвующих в индукции иммуносупрессии, то есть способности вируса ускользать от иммунитета хозяина, поможет не только понять тонкие аспекты клеточного и иммунологического функционирования, но и улучшить профилактику и лечение вирусных инфекций с включением иммуномодулирующих препаратов.

Список литературы

1. Богдельников И.В. Роль герпесвирусной инфекции в организме человека // *Сучасні медичні технології*. — 2009. — № 3. — С. 57-61.
2. Чернышова Л.И. Цитомегаловирусная инфекция // *Сучасні інфекції*. — 1999. — № 2. — С. 52-54.
3. Крамарев С.А. Герпесвирусные инфекции у детей // *Medicus Amicus*. — 2003. — № 4. — С. 8-9.
4. Кудин А.П., Германенко И.Г., Астапов А.А. Роль *Herpes simplex* в патологии человека. Часть 1. Этиология, патогенез, состояние иммунитета // *Медицинские новости*. — 2004. — № 5. — С. 11-14.
5. *Герпетическая инфекция: вопросы патогенеза, методические подходы к терапии: Руководство для врачей / Ф.И. Ершов, А.Л. Коваленко, М.Г. Романцов и др.; Под ред. М.Г. Романцова, С.Ю. Голубева*. — М., 1997. — 97 с.
6. Наследникова И.О. Иммунофенотипические особенности лимфоцитов при длительной вирусной персистенции // *Паллиативная медицина и реабилитация*. — 2004. — № 2. — С. 29-30.
7. Наследникова И.О. Иммунопатогенез персистентных вирусных инфекций: Дис... д-ра мед. наук: 14.00.16. — Томск, 2005. — 221 с.
8. Друцкая М.С., Белоусов П.В., Недоспасов С.А. Врожденное распознавание вирусов // *Молекулярная биология*. — 2011. — Т. 45, № 1. — С. 7-19.

9. Игнатов П.Е. Иммуитет и инфекция. — М.: Время, 2002. — 352 с.
10. Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Герасименко О.Н., Кривуша Е.Л. Введение в иммунологию инфекционного процесса для педиатров и врачей общей практики — семейной медицины. — С. 172.
11. John D. Lambris, Daniel Ricklin, Brian V. Geisbrecht. Complement evasion by human pathogens // *Nat. Rev. Microbiol.* — 2008 February. — 6(2). — 132.
12. Dowler K.W. & Veltri R.W. In vitro neutralization of HSV-2: inhibition by binding of normal IgG and purified Fc to virion Fc receptor (FcR) // *J. Med. Virol.* — 1984. — 13. — 251-259.
13. MacCormac L.P. & Grundy J.P. Human cytomegalovirus induces an Fc gamma receptor (Fc gammaR) in endothelial cells and fibroblasts that is distinct from the human cellular Fc gammaRs // *J. Infect. Dis.* — 1996. — 174. — 1151-1161.
14. Lilley B.N., Ploegh H.L. & Tirabassi R.S. Human cytomegalovirus open reading frame TRL11/IRL11 encodes an immunoglobulin G Fc-binding protein // *J. Virol.* — 2001. — 75. — 11218-11221.
15. Atalay R., Zimmermann A., Wagner M., Borst E., Benz C., Messerle M. & Hengel H. Identification and expression of human cytomegalovirus transcription units coding for two distinct Fc gamma receptor homologs // *J. Virol.* — 2002. — 76. — 8596-8608.
16. Albrecht J.C., Nicolas J., Biller D. & 7 other authors. Primary structure of the herpesvirus saimiri genome // *J. Virol.* — 1992. — 66. — 5047-5058.
17. Albrecht J.C. & Fleckenstein B. New member of the multigene family of complement control proteins in herpesvirus saimiri // *J. Virol.* — 1992. — 66. — 3937-3940.
18. Fodor W.L., Rollins S.A., Bianco-Caron S., Rother R.P., Guilmette E.R., Burton W.V., Albrecht J.C., Fleckenstein B. & Squinto S.P. The complement control protein homolog of herpesvirus saimiri regulates serum complement by inhibiting C3 convertase activity // *J. Virol.* — 1995. — 69. — 3889-3892.
19. Albrecht J.C., Nicolas J., Cameron K.R., Newman C., Fleckenstein B. & Honess R.W. Herpesvirus saimiri has a gene specifying a homologue of the cellular membrane glycoprotein CD59 // *Virology.* — 1992. — 190. — 527-530.
20. Mireille T.M. Vossen, Ellen M. Westerhout, Cécilia Söderberg-Nauclér, Emmanuel J.H.J. Wiertz Viral immune evasion: a masterpiece of evolution // *Immunogenetics.* — 2002. — 54. — 527-542.
21. Lauren Michelle Hook. Herpes simplex virus immune evasion from antibody and complement: Dissertations available from ProQuest. — January 1, 2006. — Paper AAI3246168. <http://repository.upenn.edu/dissertations/AAI3246168>
22. Mettenleiter T.C., Zsak L., Zuckermann F., Sugg N., Kern H. & Ben-Porat T. Interaction of glycoprotein gIII with a cellular heparinlike substance mediates adsorption of pseudorabies virus // *J. Virol.* — 1990. — 64. — 278-286.
23. Herold B.C., WuDunn D., Soltys N. & Spear P.G. Glycoprotein C of herpes simplex virus type 1 plays a principal role in the adsorption of virus to the cells and in infectivity // *J. Virol.* — 1991. — 65. — 1090-1098.
24. Huemer H.P., Larcher C., van Drunen Littel-van den Hurk S. & Babiuk L.A. Species selective interaction of Alphaherpesvirinae with the 'unspecific' immune system of the host // *Arch. Virol.* — 1993. — 130. — 353-364.
25. Hung S.L., Srinivasan S., Friedman H.M., Eisenberg R.J. & Cohen G.H. Structural basis of C3b binding by glycoprotein C of herpes simplex virus // *J. Virol.* — 1992. — 66. — 4013-4027.
26. Fries L.F., Friedman H.M., Cohen G.H., Eisenberg R.J., Hammer C.H. & Frank M.M. Glycoprotein gC of herpes simplex virus 1 is an inhibitor of the complement cascade // *J. Immunol.* — 1986. — 137. — 1636-1641.
27. Hung S.L., Peng C., Kostavasili I., Friedman H.M., Lambiris J.D., Eisenberg R.J. & Cohen G.H. The interaction of glycoprotein C of herpes simplex virus types 1 and 2 with the alternative complement pathway // *Virology.* — 1994. — 203. — 299-312.
28. Mold C., Bradt B.M., Nemerow G.R. & Cooper N.R. Epstein — Barr virus regulates activation and processing of the third component of complement // *J. Exp. Med.* — 1988. — 168. — 949-969.
29. Spiller O.B., Morgan B.P., Tufaro F. & Devine D.V. Altered expression of host-encoded complement regulators on human cytomegalovirus-infected cells // *Eur. J. Immunol.* — 1996. — 26. — 1532-1538.
30. Naniche D., Varior-Krishnan G., Cervoni F., Wild T.F., Rossi B., Rabourdin-Combe C. & Gerlier D. Human membrane cofactor protein (CD46) acts as a cellular receptor for measles virus // *J. Virol.* — 1993. — 67. — 6025-6032.
31. Bergelson J.M., Chan M., Solomon K.R., St John N.F., Lin H. & Finberg R.W. Decay-accelerating factor (CD55), a glycosylphosphatidylinositol-anchored complement regulatory protein, is a receptor for several echoviruses // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1994. — 91. — 6245-6249.
32. Stoiber H., Kacani L., Speth C., Würzner R. & Dierich M.P. The supportive role of complement in HIV pathogenesis // *Immunol. Rev.* — 2001. — 180. — 168-176.

Получено 04.04.13 □

Крюгер О.О.

ДУ «Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгієвського», кафедра педіатрії з курсом дитячих інфекційних хвороб, м. Сімферополь

МЕХАНІЗМИ ВИСКОВЗАННЯ ГЕРПЕСВІРУСІВ ВІД СИСТЕМИ КОМПЛЕМЕНТУ

Резюме. У статті представлено основні механізми системи комплементу, а також викладені стратегії ухилення герпесвірусів від комплемент-опосередкованого знищення.

Ключові слова: імунна система, герпесвірус, інфекція, діти.

Kruger Ye.A.

Crimea State Medical University named after S.I. Georgievsky, Department of Pediatrics with the Course of Child's Infectious Diseases, Simferopol, Ukraine

THE MECHANISMS OF ELUDING OF HERPESVIRUS FROM COMPLEMENT SYSTEM

Summary. The article presents the basic mechanisms of the complement system, and outlines strategies of evasion of herpesvirus complement-mediated destruction.

Key words: immune system, herpes virus, infection, children.