

НОВІ ВІДКРИТТЯ У МЕХАНІЗМАХ ІНТЕРФЕРОН-ЗАЛЕЖНОГО КОНТРОЛЮ НАД ЛАТЕНТНИМИ АЛЬФА-ГЕРПЕСВІРУСАМИ У СЕНСОРНИХ НЕРВОВИХ ГАНГЛІЯХ. ОГЛЯД

Мальцев Д.В.

Науково-дослідний інститут експериментальної і клінічної медицини НМУ
імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

dmaltsev@ukr.net

Актуальність. Вивчення механізмів імунного нагляду над латентними альфа-герпесвірусами в сенсорних нервових гангліях є важливим завданням клінічної імунології, оскільки отримані дані в ході таких досліджень можуть допомогти розробити дієві підходи до імунотерапії часто рецидивних і/або важких форм герпетичних інфекцій шляхом відновлення втраченого імунного контролю над латентними збудниками.

Мета: провести систематичний огляд результатів наукових досліджень, присвячених вивченню механізмів інтрагангліонарного та інтранейронального захисту над латентними альфа-герпесвірусами в сенсорних нервових гангліях, для розробки сучасної концепції імунного нагляду при альфа-герпесвірусних інфекціях людини.

Методи. Огляд наукових публікацій в міжнародних електронних наукометричних базах даних PubMed, Embase і Scopus за ключовими словами «alpha-herpesviruses», «Toll-like receptor type 3», «natural killers», «natural killer T-cells», «intraganglionic immunity», «intraneyronal immunity» за весь доступний термін (1972-2014 pp).

Результати. У статті наведені сучасні дані щодо інтерферон-залежних механізмів контролю над латентними альфа-герпесвірусами в сенсорних нервових гангліях. Наведені дані щодо системи інтрагангліонарного контролю, що представлена резидентними природними кілерами, природними кілерними Т-лімфоцитами та цитотоксичними CD8+ Т-клітинами, що входять до складу сателітних клітин нервового вузла, та системи інтранейронального захисту, що міститься у доцентрових волоконках і представлена каскадною системою TLR-3, активація якої завершується продукцією інтерферонів I типу. Генетичні або набуті порушення в роботі систем інтрагангліонарного та інтранейронального імунітетів є причиною розвитку часто рецидивних форм і/або важких форм інфекцій, зумовлених альфа-герпесвірусами, у людей. Препарати природних і рекомбінантних альфа-інтерферонів та інтерфероногенів є потенційно корисними агентами в таргетній імунотерапії розладів інтрагангліонарного та інтранейронального імунітету у імуноскомпрометованих пацієнтів з важкими формами альфа-герпесвірусних інфекцій.

Висновки. У організмі людини існують високоорганізовані системи інтрагангліонарного та інтранейронального імунного контролю над латентними альфа-герпесвірусами. Діяльність цих систем забезпечує тривале перебування вірусу в скритому стані в сенсорних нервових гангліях, а порушення реалізації таких механізмів є причиною реактивації вірусу з латентного стану з подальшим ураженням шкіри, слизових оболонок і/або центральної нервової системи.

Ключові слова: альфа-герпесвіруси, природні кілери, природні кілерні Т-лімфоцити, Toll-like рецептори 3 типу.

Як відомо, до альфа-герпесвірусів людини відносять віруси простого герпесу 1 і 2 типів (*herpes simplex viruses*, HSV) та вірус варіцелла зостер (*varicella zoster virus*, VZV), що є збудником вітряної віспи і оперізуючого герпесу [2]. При цьому вірус простого герпесу 1 типу в 80-90 % є причиною лабіального або орофасіального герпесу, а в 10-20 % – генітальних уражень, оскільки передається від людини до людини здебільшого повітряно-краплинним шляхом. Вірус простого герпесу 2 типу, навпаки, у 80-90 % випадків викликає генітальний герпес, і лише в 10-20 % – лабіальний, розповсюджуючись в популяції переважно статевим шляхом [2, 4]. Іноді генітальні і суміжні ураження викликає варіцелла-зостер вірус, або герпесвірус 3 типу, тому при поширених папуло-везикулярних висипаннях на статевих органах не слід забувати про можливість оперізуючого герпесу [2].

Інфекція, викликана альфа-герпесвірусами, описується теорією латентності в периферичних сенсорних нервових гангліях. Ці віруси характеризуються нейротропістю, однак використовують для проникнення до терміналей чутливих нервів різні рецептори. Віруси простого герпесу 1 і 2 типів приєднуються до рецептору до фактору росту фібробластів [17], в той час як варіцелла зостер вірус – до ферменту, що руйнує інсулін [6]. Використовуючи нервові волокна типу С, віруси простого герпесу за механізмом ретроградного нейронального транспорту надходять до тіл нейронів, що містяться в сенсорних вузлах краніальних і паравертебральних периферичних нервів або в гангліях вегетативної нервової системи. Ці структури є біологічними резервуарами вірусу в організмі людини. Вибір резервуару є не випадковим, оскільки нервові вузли є імунопривілейованими органами, де вірус може

довічно уникати цитотоксичної імунної відповіді з боку клітинного імунітету, яка могла б забезпечити ерадикацію інфекції з організму людини. Давно було відомо, що потрапляючи до тіл нейронів, віруси простого герпесу переходять у стан обмеженої експресії геному, який отримав назву латентності. Здатність альфа-герпесвірусів до латентності в чутливих гангліях продемонстрована в класичному дослідженні ще у 1972 р. [9]. Пізніше вивчили розподіл HSV1 і VZV в сенсорних і вегетативних гангліях голови і шиї, вивчаючи фіксовані у парафіні зразки тканини, отримані при аутопсії. HSV1 і VZV були ідентифіковані в 18 із 58 (31 %) та 16 із 58 (28 %) трійчастих, 23 із 58 (40 %) і 11 із 58 (19 %) крилопіднебінних, 25 із 60 (42 %) і 14 із 60 (23 %) ціліарних, 25 із 48 (52 %) і 11 із 48 (23 %) колінчастих, 15 із 50 (30 %) і 8 із 50 (16 %) вушних, 14 із 47 (30 %) і 4 із 47 (9 %) підщелепних, 18 із 58 (31 %) і 10 із 58 (17 %) верхніх шийних, 12 із 36 (33 %) і 1 із 36 (3 %) нодозних гангліїв, відповідно [26]. Наразі теорія латентності вірусу в периферичних сенсорних нервових гангліях доопрацьована і обґрунтована Ізраєлем Стейнером. Вона базується на даних імуногістохімічного аналізу та нозерн-блоттингу, які дозволяють ідентифікувати вірус всередині клітин нервових вузлів протягом скритого періоду перебігу інфекції, коли вірус перебуває у епісомальній або конкатемерній формі (рис. 1) [29].

При ослабленні імунітету експресія геному альфа-герпесвірусу поновлюється, що призводить до неагресивного, нелітичного циклу репродукції збудника всередині нервових клітин, подальшого розповсюдження сформованих віріонів вздовж відцентрових нервових волокон до шкіри і слизових оболонок, де реалізується агресивний, літичний цикл репродукції з цитопатичним ефектом, що призводить до формування добре відомого папулярно-везикулярного висипу. Цей стан називається реактивацією вірусу. В сенсорних нервових гангліях периферичної нервової системи VZV, на відміну від HSV1 і HSV2, перебуває не в нейронах, а в сателітних клітинах в стані обмеженої експресії геному. Показано, що VZV спочатку реактивується із сателітних клітин вузла з подальшим формуванням багатоядерних синцитіальних комплексів, утворених за рахунок злиття гліальних клітин і нейронів, що дозволяє вірусу проникнути у нервові клітини і здійснити міграцію до шкіри вздовж відцентрових волокон периферичних нервів [25]. Тому під час реактивації VZV уражається більшість нейронів ганглію, що пояснює поширений дерматомерний висип, на відміну від обмеженої екзантеми HSV1/HSV2-етіології, оскільки ці віруси зазвичай реактивуються у одному або кількох суміжних нейронах і не передаються до інших нервових клітин ганглію, оскільки майже не залучають сателітні клітини [29].

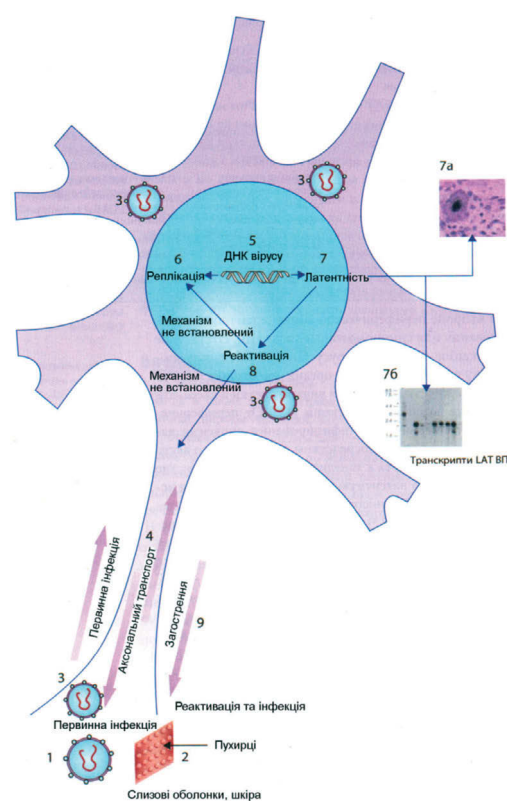


Рис. 1. Цикл вірусу простого герпесу в організмі людини (за Steiner I. зі співавт.) [29]

Примітка: 1 – первинне інфікування; 2 – типові везикули; 3, 4 – транспорт вірусної часточки вздовж нервового волокна; 5 – ДНК у ядрі нейрона; 6 – повний цикл реплікації; 7 – латентний стан, який можна підтвердити шляхом гістологічного дослідження (7a) або нозерн-блоттингу (7b); 8 – реактивація; 9 – загострення процесу на периферії.

Таким чином, перебіг інфекції, спричиненої альфа-герпесвірусами, характеризується варіабельним чергуванням фаз латентності і реактивації. В клінічній картині відзначається періодична поява характерної екса- або енантеми. Однак донедавна був незрозумілим механізм вибору стратегії паразитування вірусу, як і причина відмінностей у стилі репродукції збудника у нервових і епітеліальних клітинах. Відкриття останніх років дозволили з'ясувати, як організована захисна система всередині гангліїв та інфікованих нервових клітин, що забезпечує підтримання вірусу в латентному стані. Якщо раніше перехід вірусу із латентного стану у реактивований і навпаки розглядали виключно як ініціативу збудника, то сьогодні провідну роль у формуванні поточної стратегії паразитування альфа-герпесвірусів віддають імунній системі організму людини. Таким чином, вірусцентричні погляди на патогенез герпесвірусних інфекцій

змінилися антропоцентричними, що укріплює класичні уявлення про опортуністичність цих патогенів. Зміна поглядів на патогенез таких інфекцій пов'язана, передусім, із відкриттям систем інтрагангліонарного та інтранейронального імунітету, з якими асоціюють реалізацію ефективного контролю над ендогенними альфа-герпесвірусами і витіснення останніх у стан латентності, що є безпечним як для організму людини, оскільки є безсимптомним, так і для популяції в цілому, так як не супроводжується контагіозністю.

Сьогодні у складі сателітних клітин в сенсорних нервових гангліях виявлені деякі клітини імунної системи, що беруть участь у місцевому контролі над вірусною репродукцією. Неінфіковані нервові вузли від народження містять природні кілери (*natural killers*, NK; CD3-CD16+CD56+ cells) [8] і природні кілерні Т-лімфоцити (*natural killer T-cells*, NKT; CD3+CD16+CD56+ cells) [14], що обмежують вірусне навантаження під час первинного інфікування ганглію і належать до системи природженого імунітету. Ці клітини важливі також у пригніченні репродуктивної активності альфа-герпесвірусів всередині інфікованих нейронів у разі вторинної інфекції. Встановлено, що за рахунок діяльності гліальних

клітин ганглію на поверхні нейронів, інфікованих альфа-герпесвірусами, зберігається висока щільність експресії молекул HLA I класу, що захищає останні від цитотоксичної відповіді з боку природних кілерів і спрямовує місцеву імунну відповідь в паліативний, вірусостатичний напрямок (рис. 2) [8].

В подальшому до інфікованих нервових вузлів надходять специфічні CD3+CD8+ цитотоксичні Т-лімфоцити, сформовані в ході адаптивної імунної відповіді проти вірусу, що посилюють інтрагангліонарний контроль над вірусом [28]. Їх кількість серед сателітних клітин ганглію поступово збільшується пропорційно до частоти реактивацій альфа-герпесвірусів, що вказує на посилення напруженості місцевого клітинного імунітету протягом розвитку інфекції (рис. 3) [13]. Триклітинна кооперація, або функціональна тріада природних кілерів, природних кілерних Т-клітин і цитотоксичних Т-лімфоцитів становить основу інтрагангліонарного імунітету проти герпесвірусів. Це яскравий приклад тісної співпраці природженого і адаптивного клітинного імунітету людини у формуванні резистентності до вірусної інфекції.

Як відомо, в епітеліальній тканині кілерні лімфоцити здійснюють цитотоксичну відповідь, що при-

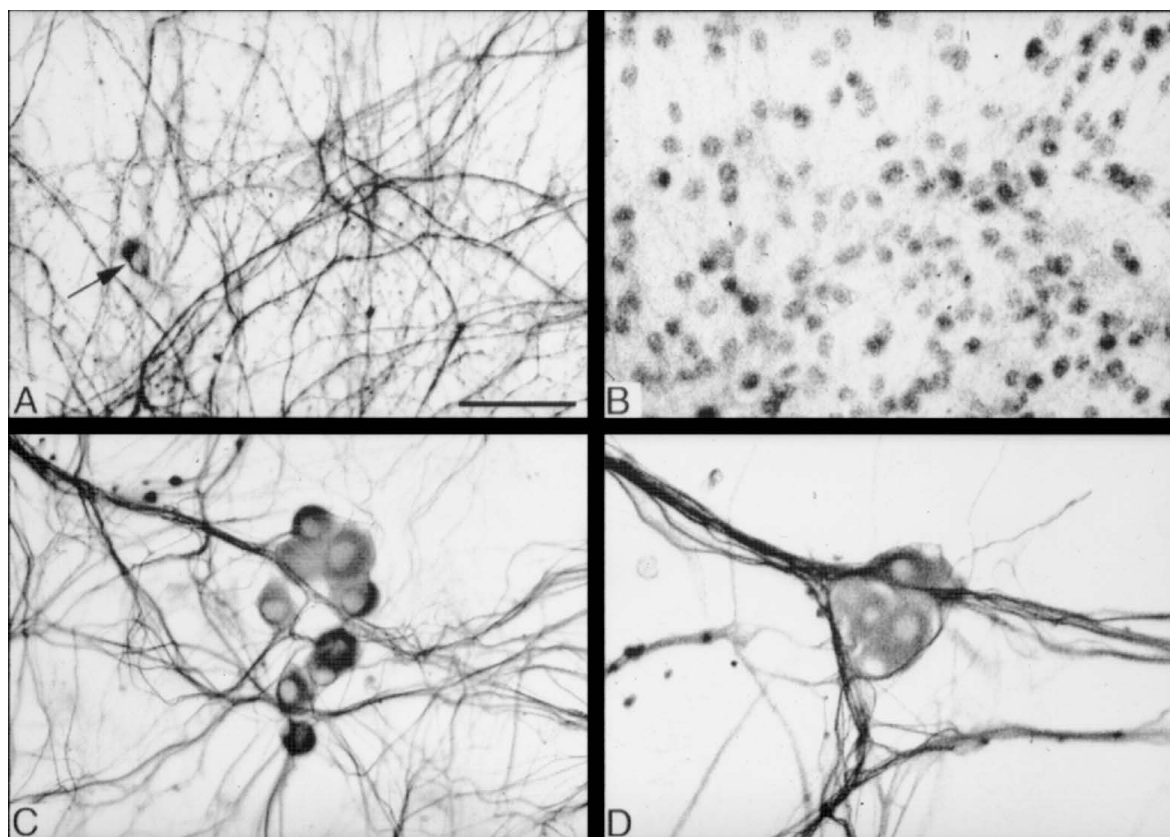


Рис. 2. Мікрофотографії культури клітин дорзального сенсорного нервового ганглію, які вказують на те, що природні кілери не проявляють цитотоксичності щодо інфікованих нейронів при великій щільності гліальних клітин (за Backström E. зі співавт.) [8]

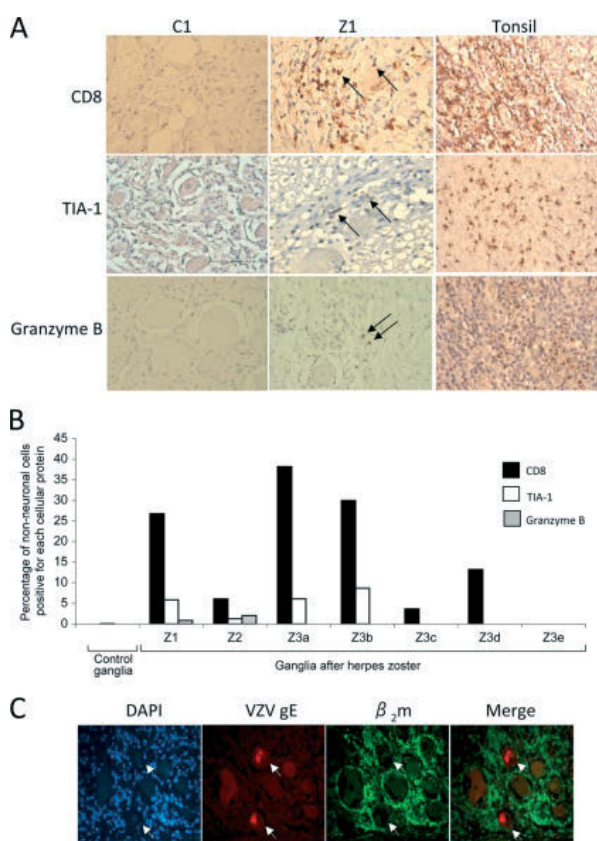


Рис. 3. Результати імуногістохімічного дослідження сенсорних нервових гангліїв, що вказують на збільшення кількості цитотоксичних Т-лімфоцитів у їх складі після епізоду оперізуючого герпесу, що продемонстровано на експресії корецептору CD8 та асоційованих з цитотоксичністю молекул TIA-1 і гранзиму В (тканина мигдаликів використана як позитивний контроль) (за Gowrishankar K. зі співавт.) [13]

зводить до апоптотичної або некротичної загибелі інфікованих клітин. Ця радикальна, віруцидна імунна відповідь важлива для ерадикації інфекції в місці вхідних воріт. Однак така імунна відповідь є неприпустимою щодо інфікованих нейронів, зважаючи на важливість функцій цих клітин і обмежені можливості регенерації в нервовій тканині. Тому всередині ганглію реалізується паліативна, клітиннозберігаюча імунна відповідь, що, не руйнуючи нейрону, критично пригнічує здатність вірусу до репродукції, і основою такої відповіді є продукція доїмунних інтерферонів. Отже, встановлено, що альфа-герпесвіруси в нервових сенсорних гангліях перебувають під постійним тиском імунної відповіді з боку резидентних природних кілерів [3, 5, 8], природних кілерних Т-лімфоцитів [1, 14] і CD8+ цитотоксичних Т-лімфоцитів [13, 28]. Останні обробляють інфіковані вірусом нейрони і гліальні клітини ганглію альфа-, бета- і ламбда-інтерферонами, що чинять віростатичну дію і пере-

шкоджають відновленню повноцінної репродукції вірусу. Це так званий інтрагангліонарний імунітет, що опосередковує феномен тривалої латентності вірусу в біологічному резервуарі. Послаблення інтрагангліонарного імунітету, що відзначається при первинних імунодефіцитах або вторинній імуносупресії, є причиною реактивації альфа-герпесвірусів з латентного стану, поновленню їх репродукції всередині нейронів і розповсюдженню сформованих віріонів вздовж нервових відростків на периферію і до центру. Дефіцит інтрагангліонарного імунітету може бути пов'язаним зі зменшенням кількості природних кілерів, природних кілерних Т-лімфоцитів або CD8+ цитотоксичних Т-лімфоцитів у різних комбінаціях, і в такому випадку говорять про кількісний клітинний імунодефіцит, або лише з послабленням функціональної активності цих клітин та пов'язаним з цим зменшенням продукції доїмунних інтерферонів, що вказує на якісний імунодефіцит. Крім того, дефіцит клітинного імунітету може бути системним, коли ці порушення стосуються всього організму, і дефіцит кілерних клітин може бути ідентифікований при дослідженні крові, і місцевим, коли порушення імунітету відзначаються тільки в нервових гангліях, а результати досліджень крові відповідають нормативним величинам. Усунення хоча б однієї з клітин із зазначеної тріади, наприклад, природних кілерних Т-лімфоцитів, призводить до втрати контролю над вірусом і розвитку вірус-індукованого некрозу ганглію (рис. 4) [14].

Отже, віростатичний ефект альфа-, бета- і ламбда-інтерферонів, що полягає у пригніченні обміну вірусних нуклеїнових кислот, є ключовим компонентом контролю над латентними альфа-герпесвірусами у системі інтрагангліонарного імунітету організму людини. Тому заміщення дефіциту доїмунних інтерферонів, що відзначається у імунокомпрометованих пацієнтів з часто рецидивуючою або ускладненою герпесвірусною інфекцією, препаратами альфа-інтерферонів або індукція синтезу ендогенних інтерферонів є важливими стратегіями лікування інфекцій, викликаних альфа-герпесвірусами, що продемонстрували ефективність в контрольованих клінічних дослідженнях як в імунології для лікування вибіркового дефіциту кілерних клітин [12, 18], так і в інфектології при оперізуючому герпесі [7, 23] і гінекології/урології при генітальному герпесі [22]. Інше питання стосується напрямку міграції вірусу вздовж відростків при реактивації в тілі нейрону. Відомо, що в переважній більшості випадків реактивованій вірус рухається саме до периферії, а не в ЦНС вздовж доцентрових волокон. Відповідь полягає у наявності спеціального інтранейронального імунітету всередині відростків нейронів, що прямують до ЦНС (аксонів). Натомість відцентрові нервові волокна (дендрити) не містять

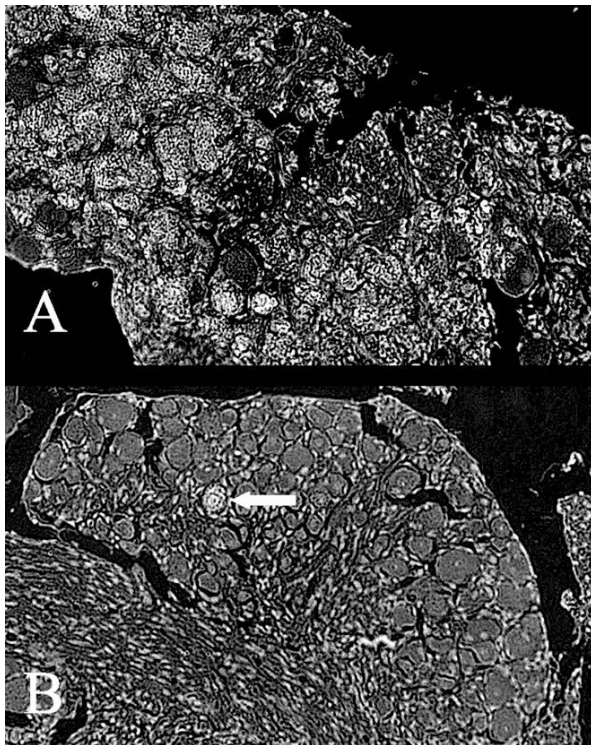


Рис. 4. Некроз нейронів сенсорного ганглію при інюкації альфа-герпесвіруса мишам, нокаутним за природними кілерними Т-лімфоцитами (А), та збереження цілісності ганглію при інфуванні здорових мишей (В)
(за Grubor-Bauk B.зі співавт.) [14]

такої системи захисту, що призводить до витіснення збудника на периферію і розвантаження ганглію у разі інтрагангліонарної реактивації вірусу. Пацієнти з сімейною дизавтономією є природно резистентними до альфа-герпесвірусів, оскільки їх периферичні нерви не містять волокон типу С, що використовуються цими вірусами для інтранейрональної міграції [20]. Це єдиний відомий випадок у людей, коли відцентрові периферичні нервові волокна є захищеними від вірусної інвазії. Натомість в доцентрових нервових волокнах, що прямують від чутливих нервових гангліїв до ЦНС, існує інтранейрональний природжений імунітет, представлений каскадною системою *Toll-like 3* (TLR-3), яка розпізнає двохспірально вірусну РНК й індукує при цьому синтез доімуних інтерферонів під час міграції реактивованого вірусу вздовж нервового волокна у напрямку ЦНС (рис. 5). Ця віростатична система, що індукує резистентність до вірусу в центральних нейронах, необхідна для профілактики уражень мозку під час реактивації альфа-герпесвірусів із латентного стану в периферичних нервових гангліях. Встановлено, що пацієнти з природженим дефіцитом TLR-3 або функціонально пов'язаних молекул каскаду є групою ризику щодо розвитку важких форм нейроінфекцій, зумовлених альфа-герпесвірусами [16].

Описано автосомно-домінантний дефіцит молекули TLR-3 у пацієнтів зі скроневим частковим некритично-геморагічним HSV1-енцефалітом. Наразі

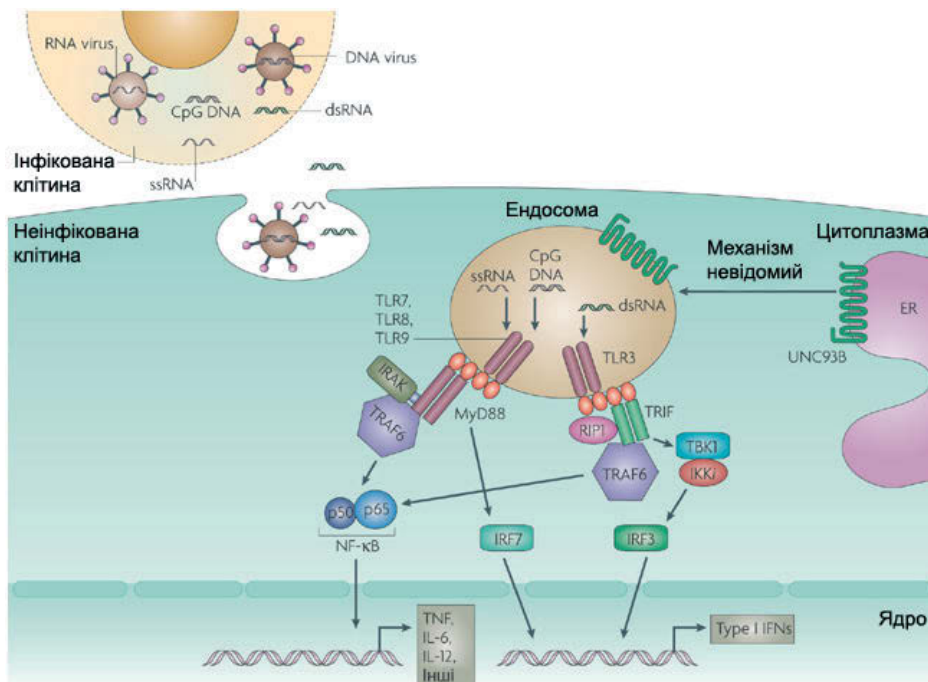


Рис. 3. Система природженого імунітету, опосередкована шаблон-розпізнавальним рецептором TLR-3, що забезпечує контроль над альфа-герпесвірусами в організмі людей (пояснення в тексті) (за Zhang S.Y. зі співавт.) [33]

відомий також автосомно-рецесивний варіант хвороби. Цей шаблон-розпізнавальний рецептор природженого імунітету взаємодіє з двохспіральною вірусною РНК, запускаючи внутрішньоклітинний каскад, що завершується продукцією альфа-, бета- і ламбда-інтерферонів (рис. 3). Останні формують резистентність нейронів ЦНС до вірусу ще до моменту надходження останнього до головного мозку. Цей рецептор критично важливий у контролі поширення патогену з епітелію верхніх дихальних шляхів вздовж краніальних нервів. Крім того, він експресується дендритними клітинами і відіграє провідну роль в індукції адаптивної імунної відповіді до вірусу в цілому. У разі дефіциту TLR-3 збудник безперешкодно здійснює трансольфаторну міграцію в умовах запізнілої продукції доімуних інтерферонів, що сприяє розвитку клінічно маніфестної нейроінфекції. Такі пацієнти мають знижену резистентність майже виключно до HSV1, враховуючи унікальну властивість цього вірусу до міграції через волокна нюхового і трійчастого нервів, тоді як більшість патогенів потрапляють до нервової системи гематогенним шляхом [33].

Було вивчено представників 51 сім'ї, в якій траплялися непоодинокі випадки HSV1-енцефаліту. У восьми із них виявлено 5 різних мутацій у генах TLR-3 або компонентів внутрішньоклітинного каскаду, що запускається цим шаблон-розпізнавальним рецептором [10]. Описано випадки скроневого HSV1-енцефаліту у сім'ях з повним дефіцитом TLR-3. Показано, що послаблена продукція доімуних інтерферонів відзначається у такій ситуації не тільки в ЦНС, але й у лейкоцитах крові [15].

Наразі також продемонстрована причинна роль дефіциту TLR-3 при рецидивному герпетичному стоматиті [32] і менінгіті Молларе, викликаному вірусом простого герпесу 2 типу [30].

Повідомлялось про асоціацію скроневого HSV1-енцефаліту з автосомно-рецесивним дефіцитом молекули UNC-93B, що міститься у ендоплазматичному ретикулумі і функціонально пов'язана з системою TLR-3 [11]. Цей імунодефіцит також проявляється церебральним токсоплазмозом [21].

Відкрито асоціацію скроневого HSV1-енцефаліту і автосомно-домінантного або автосомно-рецесивного дефіциту молекули TRIF, що є компонентом каскаду, який запускається TLR-3 або TLR-4. У разі автосомно-рецесивної гомозиготної нонсенс-мутації порушується передача сигналів у TLR-3- і TLR-4-залежних активаційних каскадах, а при гетерозиготній автосомно-домінантній міссенс-мутації, яка призводить до продукції дисфункціонального білку, – не функціонує тільки TLR-3-залежний механізм захисту. Відзначається неповна пенетрантність патологічного гену [27].

У пацієнтів зі скронеvim HSV1-енцефалітом описано автосомно-домінантну мутацію гену

TRAF3, що кодує адаптерну молекулу, яка бере участь в активаційному каскаді TLR-3 [24].

Повідомлялось про гетерозиготні автосомно-домінантні мутації TBK1 (D50A і G159A) у дітей зі скронеvim частковим HSV1-енцефалітом. Цей ген кодує TANK-зв'язуючу кіназу 1, що функціонально пов'язана з TLR-3-залежним механізмом природженого інтранейронального імунітету у доцентрових периферичних нервових волокнах [16].

Якщо порушення інтрагангліонарного клітинного імунітету зумовлює збільшену частоту епізодів реактивації вірусу з його відцентровим поширенням й ураженням шкіри й слизових оболонок у вигляді лабіального, генітального або оперізуючого герпесу, то недостатність інтранейронального (внутрішньоклітинного) TLR-3-опосередкованого природженого імунітету створює спрятливі умови для розвитку індукованих альфа-герпесвірусами менінгітів, енцефалітів, мієлітів й церебральних васкулопатій внаслідок полегшеної доцентрової міграції збудника з біологічного резервуару [15, 16]. В обох системах ключову роль відіграють альфа-, бета- і ламбда-інтерферони, що володіють віростатичними властивостями. Тому результати ряду подвійних сліпих плацебо-контрольованих рандомізованих клінічних досліджень вказують на користь від замісної терапії альфа-інтерферонами при частих або важких формах альфа-герпесвірусних інфекцій у імуноскомпрометованих пацієнтів [7, 19, 22, 23, 31].

Привабливою перспективою може бути додаткове застосування індукторів синтезу ендогенних інтерферонів, які б сприяли довгостроковому відновленню інтерферон-залежних систем інтрагангліонарного і/або інтранейронального імунітету у пацієнтів з рецидивними герпесвірусними ураженнями, а не тільки тимчасове заміщення дефіциту цих цитокінів за допомогою препаратів природних, лімфобластоїдних або рекомбінантних альфа-інтерферонів людини.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

REFERENCES

1. Maltsev DV Deficiency of natural killer T cells // Ukrainian Medical Journal. 2015; 1 (105): 65-70. URL: <https://www.umj.com.ua/article/83720/deficit-prirodnix-kilernix-t-klitin>
2. Maltsev DV, Yevtushenko SK, Gorbenko V.Yu. Clinic, diagnosis and treatment of VZV-vasculopathy of cerebral arteries // International Neurological Journal. 2018; 3 (97): 69-86. URL: <https://>

- cyberleninka.ru/article/n/klinika-diagnostika-i-lechenie-vzv-vaskulopatiy-tserebralnyh-arteriy/viewer
- Maltsev DV, Nedopako Ya. Natural killer deficiency: heterogeneity, clinic, diagnosis, treatment, clinical examples // Ukrainian Medical Journal. 2013; 2 (94): 129-42. URL: http://irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/opac/search.exe?I21DBN=LINK&P21DBN=UJRN&Z21ID=&S21REF=10&S21CNR=20&S21STN=1&S21FMT=ASP_meta&C21COM=S&2_S21P03=FILA=&2_S21STR=UMCh_2013_2_28
 - Maltsev DV, Sokolova LI, Gorbenko V.Yu. Clinical case of lumbosacral myelitis HSV2-etiology in a patient with selective natural killer deficiency // Ukrainian neurological journal. 2018; 2: 74-80. DOI: 10.30978/UNZ2018274
 - Adler H., Beland J.L., Del-Pan N.C., Kobzik L., Sobel RA, Rimm IJ. In the absence of T cells, natural killer cells protect from mortality due to HSV-1 encephalitis // J. Neuroimmunol. 1999; 93 (1-2): 208-13. DOI: 10.1016/s0165-5728(98)00236-7
 - Ali M.A., Li Q., Fischer E.R., Cohen JI. The insulin degrading enzyme binding domain of varicella-zoster virus (VZV) glycoprotein E is important for cell-to-cell spread and VZV infectivity, while a glycoprotein I binding domain is essential for infection // Virology. 2009; 386 (2): 270-9. DOI: 10.1016/j.virol.2009.01.023.
 - Arvin A.M., Kushner J.H., Feldman S., Baehner RL, Hammond D, Merigan TC. Human leukocyte interferon for the treatment of varicella in children with cancer // N. Eng. J. Med. 1982; 306 (13): 761-5. DOI: 10.1056/NEJM198204013061301
 - Backström E., Chambers B.J., Kristensson K., Ljunggren H.G. Direct NK cell-mediated lysis of syngenic dorsal root ganglia neurons in vitro // J. Immunol. 2000; 165 (9): 4895-900. DOI: 10.4049/jimmunol.165.9.4895
 - Bastian F.O., Rabson A.S., Yee C.L., Tralka T.S. Herpesvirus hominis: isolation from human trigeminal ganglion // Science. 1972; 178 (4058): 306-7. DOI: 10.1126/science.178.4058.306
 - Casanova J.L., Tardieu M., Abel L. Genetic predisposition to herpetic meningo-encephalitis in children // Bull Acad Natl Med. 2010; 194 (6): 915-22. PMID: 21513128
 - Casrouge A., Zhang S.Y., Eidenschenk C. et al. Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency // Science. 2006; 314 (5797): 308-12. DOI: 10.1126/science.1128346
 - Frederick W.R., Epstein J.S., Gelmann E.P. et al. Viral infections and cell-mediated immunity in immunodeficient homosexual men with Kaposi's sarcoma treated with human lymphoblastoid interferon // J. Infect. Dis. 1985; 152 (1): 162-70. DOI: 10.1093/infdis/152.1.162
 - Gowrishankar K., Steain M., Cunningham A.L., Rodriguez M, Blumbergs P, Slobodman B, Abendroth A. Characterization of the host immune response in human Ganglia after herpes zoster // J. Virol. 2010; 84 (17): 8861-70. DOI: 10.1128/JVI.01020-10.
 - Grubor-Bauk B., Simmons A., Mayrhofer G., Speck P.G. Impaired clearance of herpes simplex virus type 1 from mice lacking CD1d or NKT cells expressing the semivariant V alpha 14-J alpha 281 TCR // J. Immunol. 2003; 170 (3): 1430-4. DOI:10.4049/jimmunol.170.3.1430
 - Guo Y., Audry M., Ciancanelli M. et al. Herpes simplex virus encephalitis in a patient with complete TLR3 deficiency: TLR3 is otherwise redundant in protective immunity // J. Exp. Med. 2011; 208 (10): 2083-98. DOI: 10.1084/jem.20101568.
 - Herman M., Ciancanelli M., Ou Y.H. et al. Heterozygous TBK1 mutations impair TLR3 immunity and underlie herpes simplex encephalitis of childhood // J. Exp. Med. 2012; 209 (9): 1567-82. DOI: 10.1084/jem.20111316.
 - Kaner R.J., Baird A., Mansukhani A., Basilico C, Summers BD, Florkiewicz RZ, Hajjar DP. Fibroblast growth factor receptor is a portal of cellular entry for herpes simplex virus type 1 // Science. 1990; 248 (4961): 1410-3. DOI: 10.1126/science.2162560
 - Kelly A.P., Schooley R.T., Rubin R.H., Hirsch M.S. Effect of interferon alpha on natural killer cell cytotoxicity in kidney transplant recipients // Clin. Immunol. Immunopathol. 1984; 32 (1): 20-8. DOI: 10.1016/0090-1229(84)90039-4
 - Liu Y., Wang J., Li S. Clinical trial of recombinant alpha-2a interferon in the treatment of herpes zoster // Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. 1998; 20 (4): 264-6. PMID: 11367689
 - Maayan C., Nimrod A., Morag A., Becker Y. Herpes simplex virus-1 and varicella virus infections in familial dysautonomia patients // J. Med. Virol. 1998; 54 (3): 158-61. PMID: 9515762
 - Melo M.B., Kasperkowitz P., Cerny A. et al. UNC93B1 mediates host resistance to infection with Toxoplasma gondii // PLoS Pathog. 2010; 6 (8): e1001071. DOI: 10.1371/journal.ppat.1001071.
 - Mendelson J., Clecner B., Eiley S. Effect of recombinant interferon alpha 2 on clinical course of first episode genital herpes infection and subsequent recurrences // Genitourin Med. 1986; 62 (2): 97-101. DOI: 10.1136/sti.62.2.97
 - Merigan T.C., Rand K.H, Pollard R.B. et al. Human leukocyte interferon for the treatment of herpes zoster in patients with cancer // N. Engl. J. Med. 1978; 298 (18): 981-7. DOI: 10.1056/NEJM197805042981801
 - Pérez de Diego R., Sancho-Shimizu V., Lorenzo L. et al. Human TRAF3 adaptor molecule deficiency leads to impaired Toll-like receptor 3 response and susceptibility to herpes simplex encephalitis // Immunity. 2010; 33 (3): 400-11. DOI: 10.1016/j.immuni.2010.08.014.
 - Reichelt M., Zerboni L., Arvin A.M. Mechanisms of varicella-zoster virus neuropathogenesis in human dorsal root ganglia // J. Virol. 2008; 82 (8): 3971-83. DOI: 10.1128/JVI.02592-07.

26. Richter E.R., Dias J.K., Gilbert J.E. 2nd, Atherton S.S. Distribution of herpes simplex virus type 1 and varicella zoster virus in ganglia of the human head and neck // *J. Infect. Dis.* 2009; 200 (12): 1901-6. DOI: 10.1086/648474.
27. Sancho-Shimizu V., Pírez de Diego R., Lorenzo L. et al. Herpes simplex encephalitis in children with autosomal recessive and dominant TRIF deficiency // *J. Clin. Invest.* 2011; 121 (12): 4889-902. DOI: 10.1172/JCI59259.
28. Steain M., Sutherland J.P., Rodriguez M. et al. Analysis of T cell responses during active varicella-zoster virus reactivation in human ganglia // *J. Virol.* 2014; 88 (5): 2704-16. DOI: 10.1128/JVI.03445-13.
29. Steiner I., Kennedy P.G., Pachner A.R. The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster // *Lancet Neurol.* 2007; 6 (11): 1015-28. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70267-3
30. Willmann O., Ahmad-Nejad P., Neumaier M. et al. Toll-like receptor 3 immune deficiency may be causative for HSV-2-associated mollaret meningitis // *Eur. Neurol.* 2010; 63 (4): 249-51. DOI: 10.1159/000287585.
31. Winston D.J., Eron L.J., Ho M., Pazin G., Kessler H., Pottage J.C., Gallagher J., Sartiano G., Ho W.G., Champlin R.E. Recombinant interferon alpha-2a for treatment of herpes zoster in immunosuppressed patients with cancer // *Am. J. Med.* 1988; 85 (2): 147-51. DOI: 10.1016/s0002-9343(88)80333-4
32. Yang C.A., Raftery M.J., Hamann L. et al. Association of TLR3-hyporesponsiveness and functional TLR3 L412F polymorphism with recurrent herpes labialis // *Hum. Immunol.* 2012; 73 (8): 844-51. DOI: 10.1016/j.humimm.2012.04.008.
33. Zhang S.Y., Jouanguy E., Ugolini S. et al. TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis // *Science.* 2007; 317 (5844): 1522-7. DOI: 10.1126/science.1139522

Отримано: 16.08.2018

НОВЫЕ ОТКРЫТИЯ В МЕХАНИЗМАХ ИНТЕРФЕРОН-ЗАВИСИМОГО КОНТРОЛЯ НАД ЛАТЕНТНЫМИ АЛЬФА-ГЕРПЕСВИРУСАМИ В СЕНСОРНЫХ НЕРВНЫХ ГАНГЛИЯХ. ОБЗОР

Мальцев Д.В.

Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины НМУ имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Актуальность. Изучение механизмов иммунного надзора над латентными альфа-герпесвирусами в сенсорных нервных ганглиях является важной задачей клинической иммунологии, поскольку полученные данные в ходе таких исследований могут помочь разработать действенные подходы к иммунотерапии часто рецидивирующих и/или тяжелых форм герпетических инфекций путем восстановления утраченного иммунного контроля над латентными возбудителями.

Цель: провести систематический обзор результатов научных исследований, посвященных изучению механизмов интраганглионарной и интранейрональной защиты над латентными альфа-герпесвирусами в сенсорных нервных ганглиях, для разработки современной концепции иммунного надзора при альфа-герпесвирусных инфекциях человека.

Методы. Обзор научных публикаций в международных электронных базах данных PubMed, Embase и Scopus по ключевым словам «alpha-herpesviruses», «toll-like receptor type 3», «natural killer cells», «natural killer T-cells», «intraganglionic immunity», «intra-neuronal immunity» за весь доступный срок (1972-2014 гг).

Результаты. В статье приведены современные данные об интерферон-зависимых механизмах контроля над латентными альфа-герпесвирусами в сенсорных нервных ганглиях. Приведены данные о системе интраганглионарного контроля, представленной резидентными естественными киллерами, естественными киллерными Т-лимфоцитами и цитотоксическими CD8+ Т-клетками, входящими в состав сателлитных клеток нервного узла; и о системе интранейрональной защиты, содержащейся в центроствольных волокнах и представленной каскадной системой TLR-3, активация которой завершается продукцией интерферонов I типа. Генетические или приобретенные нарушения в работе систем интраганглионарного и интранейронального иммунитета являются причиной развития часто рецидивирующих форм и/или тяжелых форм инфекций, обусловленных альфа-герпесвирусами, у людей. Препараты природных и рекомбинантных альфа-интерферонов и интерферогенов являются потенциально полезными агентами в таргетной иммунотерапии расстройств интраганглионарного и интранейронального иммунитета у иммунокомпрометированных пациентов с тяжелыми формами альфа-герпесвирусных инфекций.

Выводы. В организме человека существуют высокоорганизованные системы интраганглионарного и интранейронального иммунного контроля над латентными альфа-герпесвирусами. Деятельность этих систем обеспечивает длительное пребывание вируса в скрытом состоянии в сенсорных нервных ганглиях, а нарушение реализации таких механизмов является причиной реактивации вируса из латентного состояния с последующим поражением кожи, слизистых оболочек и/или центральной нервной системы.

Ключевые слова: альфа-герпесвирусы, естественные киллеры, естественные киллерные Т-лимфоциты, Toll-like рецепторы 3 типа.

NEW DISCOVERIES IN THE MECHANISMS OF INTERFERON-DEPENDENT CONTROL OF LATENT ALPHA-HERPESVIRUS IN SENSORY GANGLIA. REVIEW

Maltsev D.V.

Institute of Experimental and Clinical Medicine, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Relevance. The study of the mechanisms of immune surveillance over latent alpha herpesvirus in the sensory nerve ganglia is an important task of clinical immunology, since the data obtained during such studies may help to develop effective approaches to immunotherapy of recurrent and/or severe forms of herpes infections by restoring lost immune control over latent pathogens.

Objective: to conduct a systematic review of the results of studies devoted to the study of mechanisms of intraganglionic and intraneuronal protection over latent alpha herpesvirus in sensory nerve ganglia, to develop a modern concept of immune surveillance in human alpha herpesvirus infections.

Methods. Review of scientific publications in the international electronic science databases PubMed, Embase and Scopus was conducted on the keywords «alpha herpesviruses», «Toll-like receptor type 3», «natural killers», «natural killer T-cells», «intraganglionic immunity», «intraneuronal immunity» for the full time available (1972-2014).

Results. The article presents modern data on interferon-dependent mechanisms of control of latent alpha herpesvirus in sensory nerve ganglia. The system of the intraganglionic control presented by resident natural killers, natural killer T-lymphocytes and cytotoxic CD8⁺ T-cells that are part of the satellite cells of the nerve node, and the system of intraneuronal defense contained in the centripetal fibers and presented by cascade system TLR-3, the activation of which promote the production of interferons type I. Genetic or acquired abnormalities in intraganglionic and intraneuronal immunity systems are the cause of the development of recurrent and/or severe forms of infections caused by alpha herpesviruses in humans. Preparations of natural and recombinant alpha interferons and interferonogens are potentially useful agents in the target immunotherapy of disorders in intraganglionic and intraneuronal immunity in immunocompromised patients with severe forms of alpha herpesvirus infections.

Conclusions. In the human body there are highly organized intraganglionic and intraneuronal immune control systems for latent alpha herpesviruses. The activity of these systems ensures the long stay of the virus in a latent state in the sensory nerve ganglia, and the disturbances of the implementation of such mechanisms is responsible for reactivation of the virus from the latent state with subsequent damage to the skin, mucous membranes and/or the central nervous system.

Key words: alpha herpesviruses, natural killers, natural killer T-lymphocytes, Toll-like type 3 receptors.