



Д. В. МАЛЬЦЕВ

Інститут експериментальної і клінічної медицини
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, Київ

Системи інтрагангліонарного та інтранейронального контролю над латентними α -герпесвірусами у сенсорних гангліях периферичної нервової системи

У статті наведено сучасні дані про інтерферон-залежні механізми контролю над латентними α -герпесвірусами у сенсорних гангліях периферичної нервової системи: інтрагангліонарного контролю, який представлений резидентними природними кілерами, природними кілерними Т-лімфоцитами і цитотоксичними Т-клітинами, що входять до складу сателітних клітин нервового вузла, та інтранейронального захисту у доцентрових волокнах, яка представлена молекулярним каскадом TLR-3, що призводять до продукції доїмунних α -, β - та λ -інтерферонів, які чинять віростатичну дію, таким чином запобігаючи доцентровому трансневральному поширенню вірусу з периферії до ЦНС. Спільне функціонування інтерферон-залежних систем інтрагангліонарного та інтранейронального контролю над α -герпесвірусами забезпечує підтримання латентного стану збудника, а порушення функції цих систем пов'язані з ризиком реактивації вірусу з латентного стану з розвитком клінічних симптомів. Недостатність інтрагангліонарного клітинного імунітету часто спричиняє герпетичний висип на шкірі та слизових оболонках, тоді як дефіцит інтранейронального TLR-3-залежного імунітету призводить до розвитку герпесвірусних уражень центральної нервової системи — мієліту, енцефаліту та менінгіту. Це пояснює загальновідомий клінічний факт, що герпетичний енцефаліт часто розвивається у пацієнтів без анамнезу рецидивуючої специфічної екзантеми, натомість в осіб, у яких часто виникає герпетичний висип на шкірі та слизових оболонках, можуть бути відсутні вірусні ураження головного і спинного мозку. Нові знання щодо механізмів підтримання α -герпесвірусів у латентному стані в сенсорних гангліях можуть допомогти в індивідуальному підборі раціональної терапії імуносупресивованих пацієнтів з епізодами герпесвірусних нейроінфекцій із включенням у схеми лікування препаратів природних, рекомбінантних і лімфобластоїдних α -інтерферонів людини та різноманітних індукторів синтезу ендогенних інтерферонів хімічного або природного походження.

Ця стаття буде корисною насамперед неврологам, нейрохірургам, інфекціоністам, клінічним імунологам, патоморфологам та фізіологам.

Ключові слова: герпесвіруси, природні кілери, природні кілерні Т-лімфоцити, TLR-3.

До α -герпесвірусів людини належать віруси простого герпесу 1 і 2 типу (herpes simplex viruses — HSV) та варіцелла-зостер (varicella zoster virus — VZV), або вірус герпесу 3 типу, який є збудником вітряної віспи та оперізувального герпесу [2]. HSV 1 типу у 80—90 % випадках є причиною лабіального

або орофациального герпесу, а у 10—20 % — генітальних уражень, оскільки передається здебільшого повітряно-краплинним шляхом. HSV 2 типу, навпаки, у 80—90 % випадків спричиняє генітальний герпес і лише в 10—20 % — лабіальний, який передається переважно статевим шляхом [2, 4]. Іноді генітальні та суміжні ураження зумовлює VZV, тому за наявності поширеного папульозно-везикулярного

© Д. В. Мальцев, 2019

висипу на статевих органах слід враховувати ймовірність оперізувального герпесу [2].

Інфекцію, спричинену α -герпесвірусами, описують теорією латентності в периферичних сенсорних гангліях. Ці віруси характеризуються нейротропістю, однак використовують для проникнення у терміналі чутливих нервів різні рецептори. HSV 1 і 2 типу приєднуються до рецептора фактора росту фібробластів [18], тоді як VZV — до рецептора ферменту, який руйнує інсулін [6]. Використовуючи нервові волокна типу C, HSV за механізмом ретроградного нейронального транспорту потрапляють у тіла нейронів, які містяться в сенсорних вузлах краніальних і периферичних нервів або гангліях вегетативної нервової системи. Ці структури є біологічними резервуарами вірусу в організмі людини. Вибір саме цього резервуара є не випадковим, оскільки нервові вузли — це імунно-привілейовані органи, в яких вірус може довічно уникати цитотоксичної імунної відповіді, що могла б забезпечити ерадикацію інфекції з організму людини. Відомо, що, потрапляючи у тіла нейронів, HSV переходять у стан обмеженої експресії геному (латентності).

Здатність α -герпесвірусів до латентності в сенсорних гангліях продемонстровано у класичному дослідженні F. O. Bastian та співавт. 1972 року [9]. Пізніше E. R. Richter та співавт. вивчили розподіл HSV 1 типу і VZV в сенсорних і вегетативних гангліях голови та шиї на зафіксованих у парафіні зразках тканин, отриманих при автопсії. HSV 1 типу і VZV ідентифіковано у 18 з 58 (31%) та 16 з 58 (28%) трійчастих, 23 із 58 (40%) та 11 з 58 (19%) крилопіднебінних, 25 з 60 (42%) і 14 з 60 (23%) ціліарних, 25 з 48 (52%) і 11 з 48 (23%) колінчастих, 15 з 50 (30%) та 8 з 50 (16%) вушних, 14 з 47 (30%) і 4 із 47 (9%) підщелепних, 18 з 58 (31%) та 10 з 58 (17%) верхніх шийних, 12 з 36 (33%) та 1 з 36 (3%) нодозних гангліїв відповідно [27].

Теорію латентності вірусу в периферичних сенсорних гангліях допрацював та обґрунтував І. Стейнер на підставі даних імуногістохімічного аналізу та нозерн-блотингу, які дають змогу ідентифікувати вірус усередині клітин нервових вузлів у прихований період інфекції, коли вірус перебуває в епісомальній або конкатемерній формі (рис. 1) [30].

Якщо імунітет людини ослаблений, експресія геному α -герпесвірусу відновлюється, що запускає неагресивний, нелітичний цикл репродукції збудника всередині нервових клітин, поширення сформованих віріонів уздовж відцентрових нервових волокон до шкіри та слизових оболонок, де реалізується агресивний, літичний цикл репродукції збудника з цитопатичним ефектом, що призводить до формування папульозно-везикулярного висипу. Цей стан називають реактивацією вірусу. У сенсорних гангліях периферичної нервової системи VZV, на відміну від HSV 1 і 2 типу, перебуває не в нейронах, а в сателітних клітинах у стані обмеженої експресії гено-

му. M. Reichelt та співавт. показали, що VZV спочатку реактивується із сателітних клітин нервового вузла з подальшим формуванням багатоядерних синцитіальних комплексів унаслідок злиття гліальних клітин і нейронів, що уможлиблює проникнення вірусу в нервові клітини та його міграцію до шкіри вздовж відцентрових волокон периферичних нервів [26]. Тому реактивація VZV спричиняє ураження більшості нейронів ганглія, що пояснює появу поширеного дерматомерного висипу на відміну від обмеженої екзантеми HSV1/HSV2-етиології, оскільки ці віруси зазвичай реактивуються в одному або декількох суміжних нейронах і не передаються до інших нервових клітин ганглія, у цей процес майже не залучаються сателітні клітини [30].

Таким чином, перебіг інфекції, спричиненої α -герпесвірусами, характеризується варіабельним чергуванням фаз латентності та реактивації. У клінічній картині спостерігають періодичну появу екза- або енантеми.

Однак донедавна були незрозумілими механізми вибору стратегії паразитування вірусу та причина особливостей репродукції збудника у нервових та епітеліальних клітинах. Наукові відкриття останніх років дали змогу з'ясувати, як організована система захисту гангліїв та інфікованих нервових клітин, що забезпечує підтримання вірусу в латентному стані. Якщо раніше перехід вірусу з латентного у стан реактивації та навпаки розглядали винятково як ініціативу збудника, то нині провідну роль у формуванні стратегії паразитування α -герпесвірусів відводять імунній системі організму людини. Таким чином, вірусцентричні погляди на патогенез герпесвірусних інфекцій змінилися антропоцентричними, що підтверджує класичні уявлення про опортуністичність цих патогенів. Зміна поглядів на патогенез цих інфекцій пов'язана насамперед із відкриттям систем інтрагангліонарного та інтранейронального імунітету, з якими асоційовані реалізація ефективного контролю над ендогенними α -герпесвірусами та перехід останніх у стан латентності, який є безпечним як для окремого індивідуума, так і для популяції загалом через безсимптомний характер та відсутність контагіозності.

У складі сателітних клітин у сенсорних нервових гангліях виявлено клітини імунної системи, які беруть участь у місцевому контролі над репродукцією вірусів. Неінфіковані нервові вузли від самого початку містять природні кілери (natural killers — NK; CD3⁻ CD16⁺ CD56⁺-клітини) [8] і природні кілерні Т-лімфоцити (natural killer T-cells — NKT; CD3⁺ CD16⁺ CD56⁺-клітини) [15], які належать до системи вродженого імунітету та обмежують вірусне навантаження під час первинного інфікування ганглія. Ці клітини мають важливе значення для пригнічення репродуктивної активності α -герпесвірусів усередині інфікованих нейронів у разі вторинної інфекції. E. Backström та співавт. встановили, що за рахунок діяльності гліальних клітин

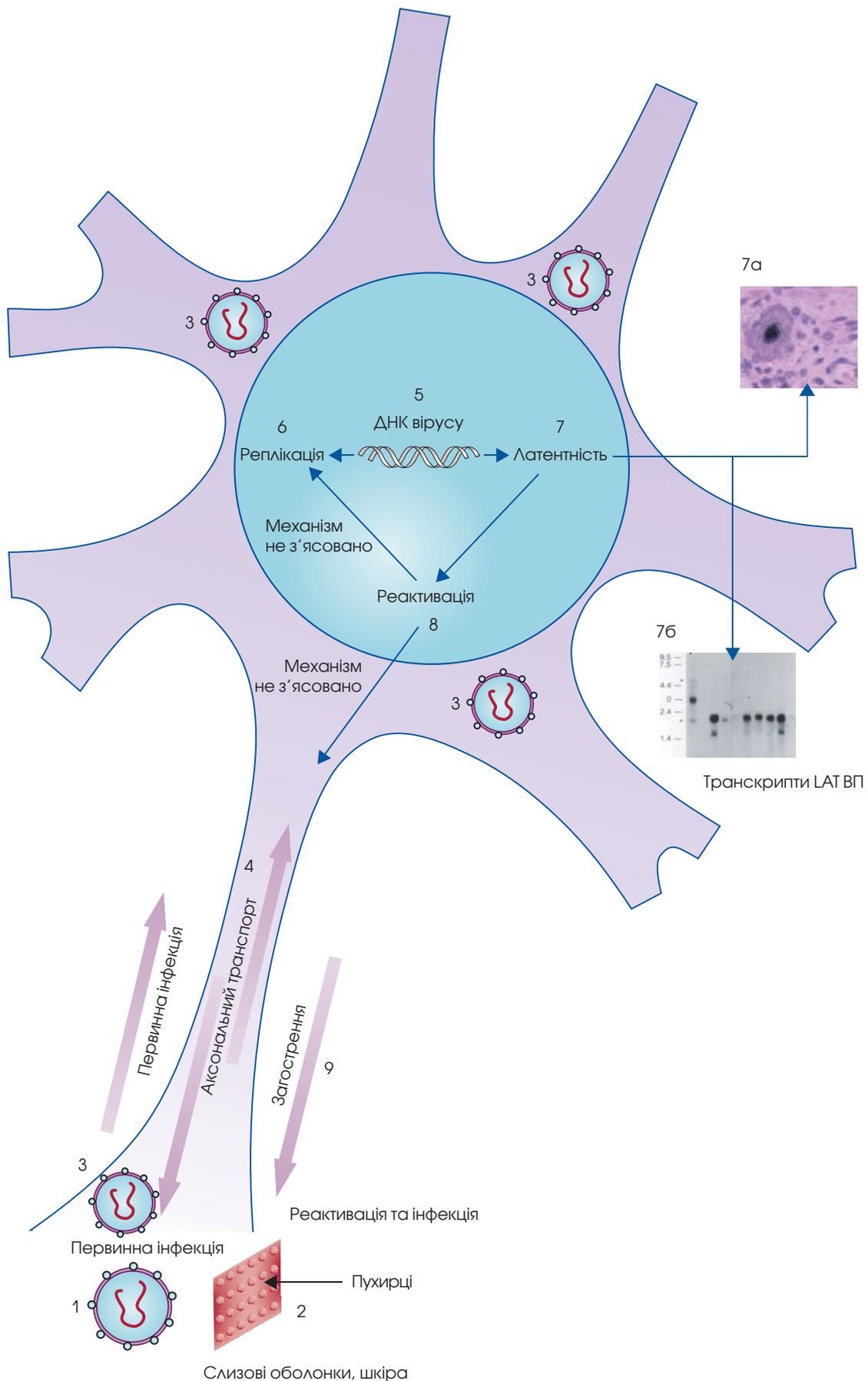


Рис. 1. Цикл вірусу простого герпесу в організмі людини: 1 — первинне інфікування; 2 — типові везикули; 3 — вірусна часточка, 4 — транспорт вірусної часточки вздовж нервового волокна; 5 — ДНК в ядрі нейрона; 6 — повний цикл реплікації; 7 — латентний стан, який можна підтвердити шляхом гістологічного дослідження (7а) або нозерн-блотингу 1 (7б); 8 — реактивація; 9 — загострення периферичного процесу (30)

ганглія на поверхні нейронів, інфікованих α -герпесвірусами, зберігається висока щільність експресії молекул HLA I класу, що захищає останні від цитотоксичної відповіді з боку природних кілерів і спрямовує місцеву імунну відповідь у паліативному, вірусостатичному напрямі. На рис. 2 представлено мікрофотографії культури клітин дорзального сенсорного ганглія, які свідчать про те, що природні кілери не проявляють цитотоксичності щодо інфікованих нейронів за високої щільності гліальних клітин [8].

У подальшому до інфікованих нервових вузлів надходять специфічні $CD3^+CD8^+$ -цитотоксичні Т-лімфоцити, сформовані у ході адаптивної імунної відповіді проти вірусу, котрі посилюють інтрагангліонарний контроль над вірусом [29]. Їх кількість у складі сателітних клітин ганглія поступово збільшується пропорційно до частоти реактивації α -герпесвірусів, що вказує на посилення напруженості місцевого клітинного імунітету протягом періоду розвитку інфекції (рис. 3) [14]. 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 взаємодії вродженого і адаптивного клітинного імунітету людини у формуванні резистентності до вірусної інфекції.

Як відомо, в епітеліальній тканині кілерні лімфоцити реалізують цитотоксичну відповідь, що призводить до апоптотичної або некротичної загибелі інфікованих клітин. Ця радикальна віруцидна імунна відповідь має важливе значення для ерадикації збудника в місці вхідних воріт інфекції. Однак така імунна відповідь є неприпустимою щодо інфікованих нейронів з огляду на важливість функцій цих клітин та обмежені можливості їх регенерації в нервовій тканині. Тому всередині ганглія реалізується паліативна, клітиннозберігальна імунна відповідь, яка, не руйнуючи нейрон, критично пригнічує здатність вірусу до репродукції. Продукція доімуних інтерферонів є основою цієї імунної відповіді.

Отже, α -герпесвіруси в 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 [14, 29]. Останні обробляють інфіковані вірусом нейрони та гліальні клітини ганглія α -, β - і λ -інтерферонами, котрі чинять віростатичну дію та запобігають відновленню повноцінної репродукції вірусу. Це так званий інтрагангліонарний імунітет, який опосередковує феномен тривалої латентності вірусу в біологічному резервуарі. Ослаблення інтрагангліонарного імунітету внаслідок первинного імунодефіциту або вторинної імуносупресії є причиною реактивації

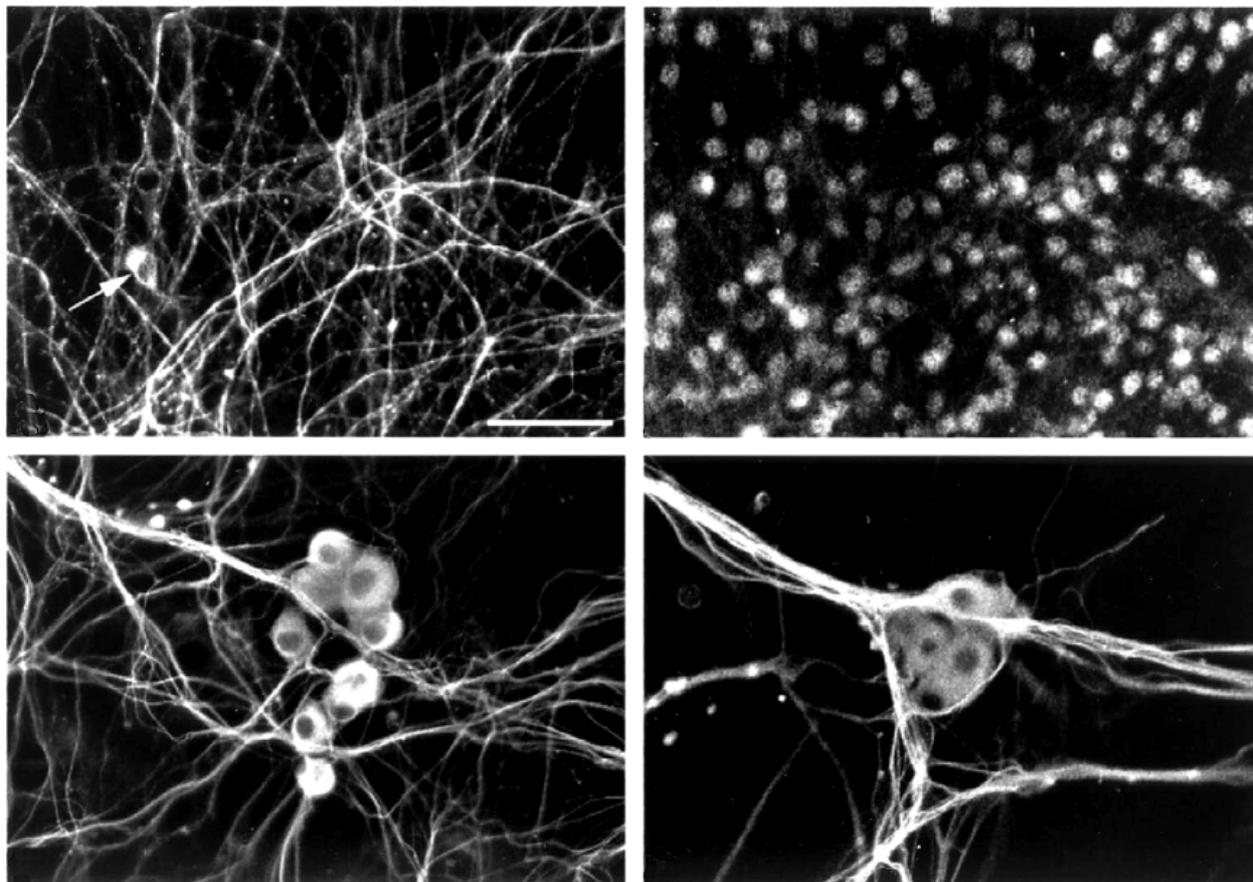


Рис. 2. Мікрофотографії культури клітин дорзального сенсорного ганглія (8)

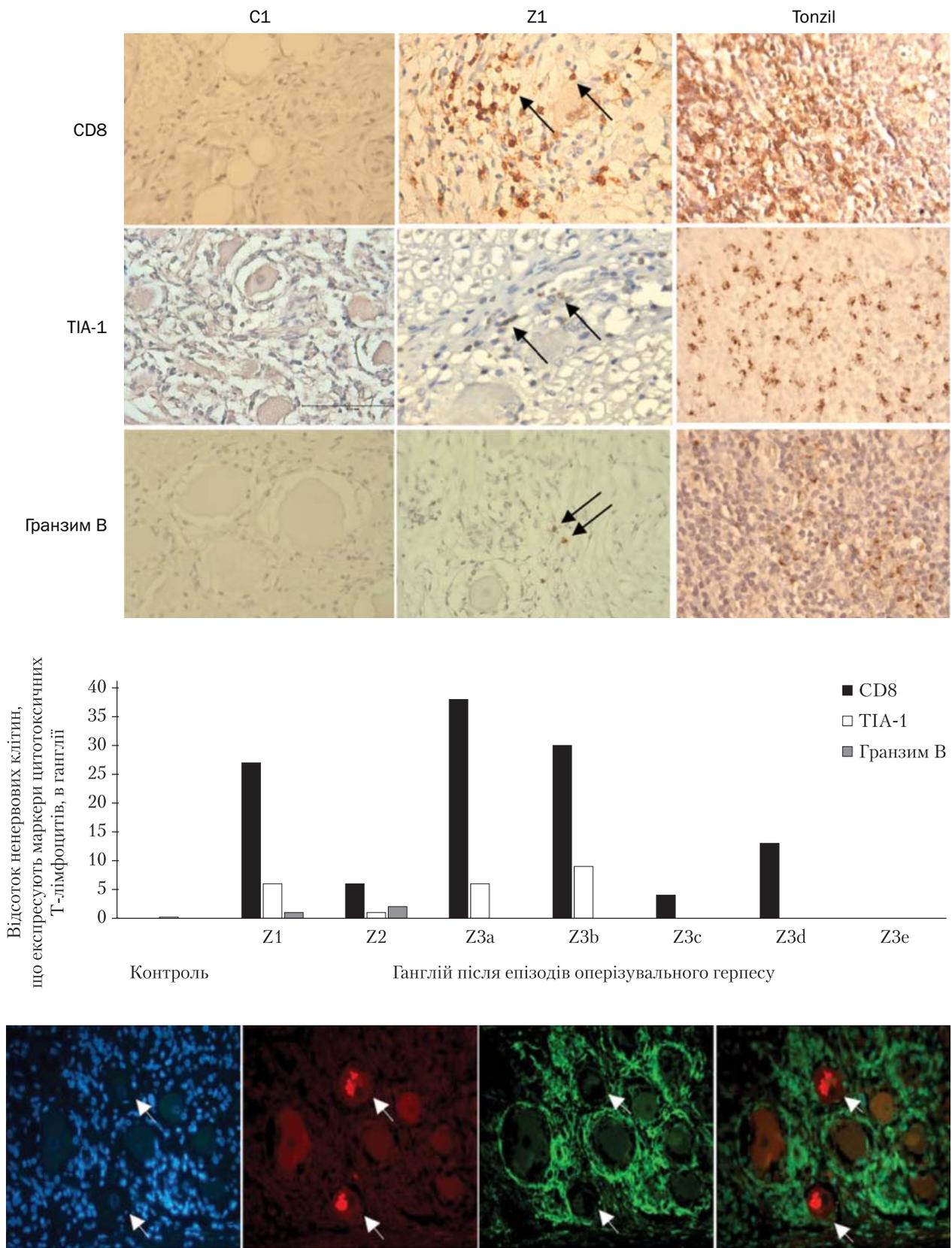


Рис. 3. Результати імуногістохімічного дослідження сенсорних гангліїв, які свідчать про збільшення кількості цитотоксичних Т-лімфоцитів у їх складі після епізоду оперізувального герпесу, що продемонстровано за експресією корецептора CD8 і асоційованих із цитотоксичністю молекул TIA-1 та гранзиму В (тканину мигдаликів використано як позитивний контроль) (14)

α -герпесвірусів (переходу з латентного стану), поновлення їх репродукції всередині нейронів і поширення сформованих віріонів уздовж нервових відростків на периферію та до центру. Дефіцит інтрагангліонарного імунітету може бути пов'язаний зі зменшенням кількості природних кілерів, природних кілерних Т-лімфоцитів або CD8⁺-цитотоксичних Т-лімфоцитів у різних комбінаціях. У цьому випадку йдеться про кількісний клітинний імунодефіцит або якісний імунодефіцит, який характеризується тільки зниженням функціональної активності цих клітин та пов'язаним із цим зменшенням продукції доімуних інтерферонів. Окрім того, дефіцит клітинного імунітету може бути системним, якщо зазначені порушення стосуються всього організму і зменшення кількості кілерних клітин можна ідентифікувати при дослідженні крові, та місцевим, якщо порушення імунітету наявні лише в гангліях, а результати дослідження крові відповідають нормативним величинам. Усунення хоча б одного з компонентів функціональної тріади, наприклад природних кілерних Т-лімфоцитів, призводить до втрати контролю над вірусом і розвитку вірус-індукованого некрозу ганглія. Це підтверджують результати експериментальних досліджень на мишах, які провели В. Grubor-Bauk та співавт. (рис. 4) [15].

Отже, віростатичний ефект α -, β - і λ -інтерферонів, який полягає у пригніченні обміну вірусних нуклеїнових кислот, є основним компонентом контролю над латентними α -герпесвірусами у системі інтрагангліонарного імунітету організму людини. Тому заміщення дефіциту доімуних інтерферонів, який спостерігається в імуноскомпрометованих пацієнтів із часто рецидивуючою або ускладненою герпесвірусною інфекцією, препаратами α -інтерферонів або індукція синтезу ендогенних інтерферонів є важливими стратегіями лікування інфекцій, спричинених α -герпесвірусами. Ці стратегії терапії продемонстрували ефективність у контрольованих клінічних дослідженнях в імунології при вибіркового дефіциті кілерних клітин [13, 19], в інфектології при оперізувальному герпесі [7,

24], а також у гінекології та урології при генітальному герпесі [23].

Ще одне питання, яке слід розглянути, стосується напрямку міграції вірусу вздовж відростків нервових клітин у разі реактивації в тілі нейрона. Відомо, що в більшості випадків реактивованого вірусу рухається саме до периферії, а не в центральну нервову систему (ЦНС) уздовж доцентрових волокон. Відповідь полягає у тому, що у відростків нейронів, спрямованих до ЦНС (аксонів), є спеціальний інтранейрональний імунітет. Натомість відцентрові нервові волокна (дендрити) не мають такої системи захисту, що призводить у разі інтрагангліонарної реактивації вірусу до витіснення збудника на периферію і розвантаження ганглія. Пацієнти з сімейною дизавтономією є природно резистентними до α -герпесвірусів, оскільки їх периферичні нерви не містять волокон типу С, які використовують віруси для інтранейрональної міграції [21]. Це єдиний відомий випадок у людей, коли відцентрові периферичні нервові волокна захищені від вірусної інвазії. Натомість у нервових волокнах, спрямованих від сенсорних гангліїв до ЦНС, є вроджений інтранейрональний імунітет, який представлений каскадною системою Toll-подібних рецепторів 3 (TLR-3), що розпізнають двоспіральну вірусну РНК та індують синтез доімуних інтерферонів під час міграції реактивованого вірусу вздовж нервового волокна у напрямку ЦНС (рис. 5) [10]. Ця віростатична система, котра індукуює резистентність до вірусу в центральних нейронах, необхідна для профілактики уражень головного мозку у разі реактивації α -герпесвірусів із латентного стану в периферичних гангліях. Встановлено, що пацієнти з вродженим дефіцитом TLR-3 або молекул каскаду, функціонально пов'язаних з ними, складають групу ризику щодо розвитку тяжких форм нейроінфекцій, спричинених α -герпесвірусами [17].

S. Y. Zhang та співавт. описали автосомно-домінантний дефіцит молекули TLR-3 у пацієнтів із частковим скроневим некротично-геморагічним HSV1-енцефалітом. Відомий також автосомно-рецесивний варіант хвороби. Цей патерн-розпізна-

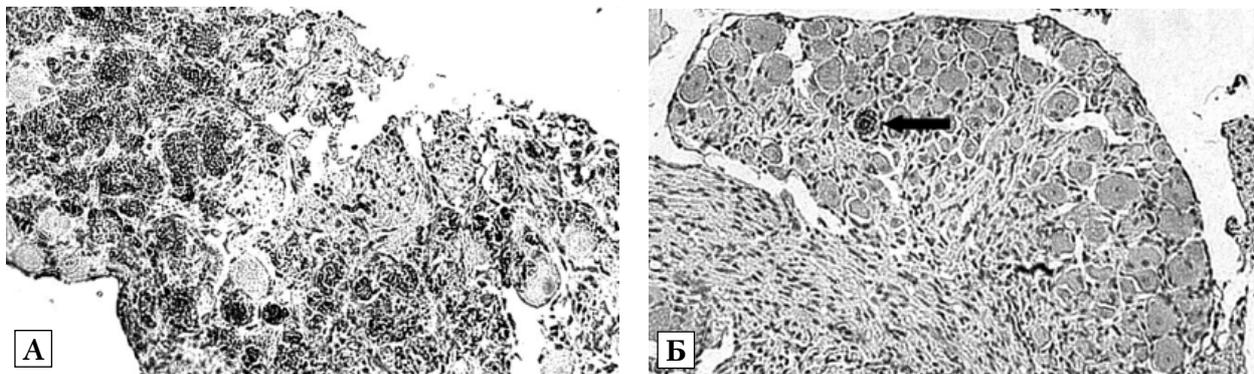


Рис. 4. Некроз нейронів сенсорного ганглія при інюляції α -герпесвірусу мишам, нокаутним за природними кілерними Т-лімфоцитами (А), та збереження цілісності ганглія при інфікуванні здорових мишей (Б) [15]

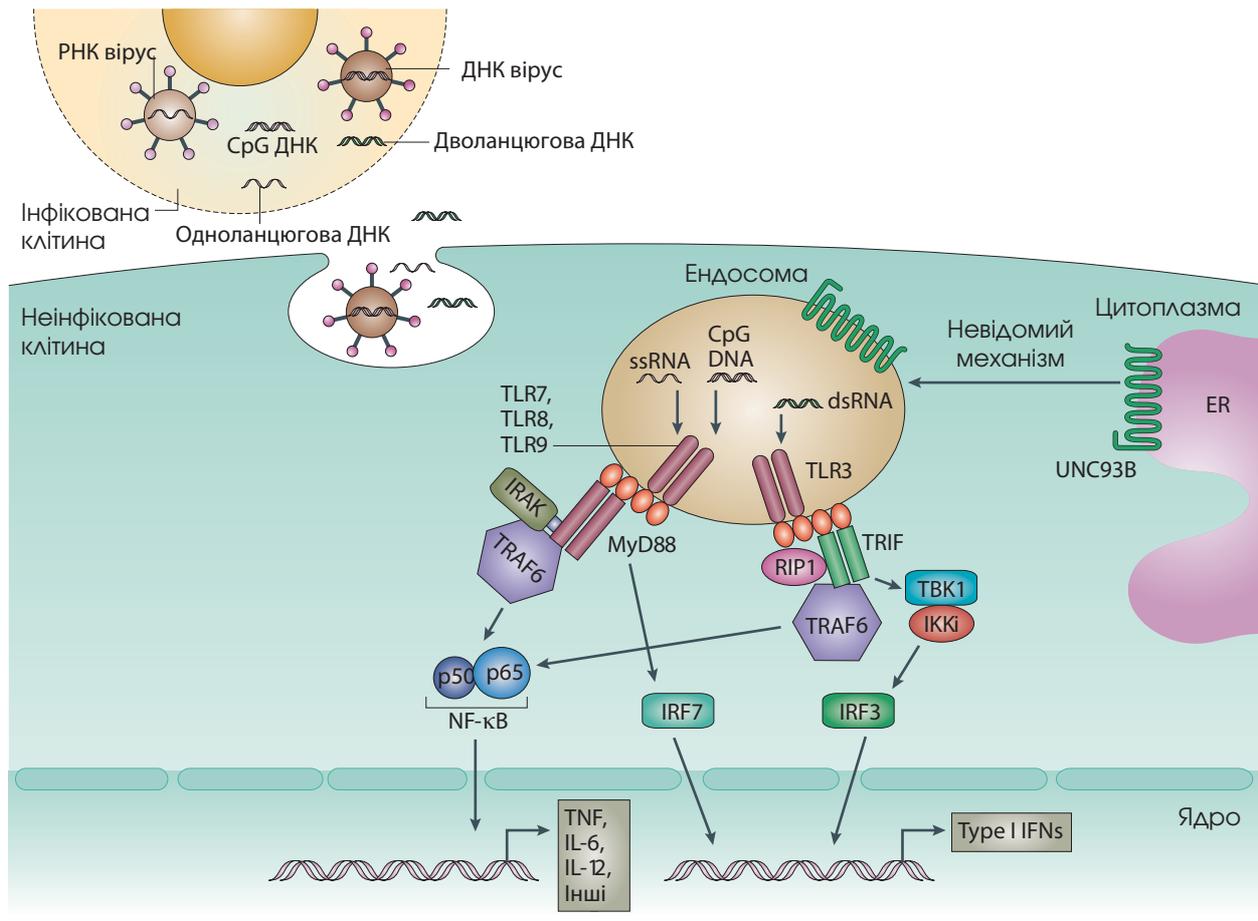


Рис. 5. Система вродженого інтранейронального імунітету, опосередкована патерн-розпізнавальним рецептором TLR-3, яка забезпечує контроль над α -герпесвірусами в організмі людини [10]

вальний рецептор вродженого імунітету взаємодіє з двоспиральною вірусною РНК, запускаючи каскад клітинних реакцій, який завершується продукцією α -, β - і λ -інтерферонів (рис. 5). Останні формують резистентність нейронів ЦНС до вірусу ще до його надходження до головного мозку. TLR-3 має критично важливе значення для контролю над поширенням патогену з епітелію верхніх дихальних шляхів уздовж краніальних нервів. Окрім того, його експресують дендритні клітини, тому він відіграє провідну роль в індукції загальної адаптивної імунної відповіді на вірус. У разі дефіциту TLR-3 збудник безперешкодно здійснює трансольфакторну міграцію в умовах запізнілої продукції доімуних інтерферонів, що призводить до розвитку клінічно маніфестної нейроінфекції. Такі пацієнти мають знижену резистентність майже винятково до HSV 1 типу, що пов'язано з унікальною здатністю цього вірусу до міграції через волокна нюхового і трійчастого нервів, тоді як більшість патогенів потрапляють до нервової системи гематогенним шляхом [34].

J. L. Casanova та співавт. провели дослідження за участю представників 51 сім'ї, в яких зареєстровано непоодинокі випадки HSV1-енцефаліту. У 8 із них виявлено 5 мутацій генів TLR-3 або компонен-

тів каскаду клітинних реакцій, котрий запускає цей рецептор [11]. Y. Guo та співавт. описали випадки скроневого HSV1-енцефаліту у сім'ях із повним дефіцитом TLR-3. Вони показали, що продукція доімуних інтерферонів знижується не лише в ЦНС, а і в лейкоцитах крові [16].

Продемонстровано роль дефіциту TLR-3 як етіологічного фактора рецидивного герпетичного стоматиту [33] та менінгіту Молларе, спричиненого HSV 2 типу [31].

A. Casrouge та співавт. встановили асоціацію скроневого HSV1-енцефаліту з автосомно-рецесивним дефіцитом молекули UNC-93B, яка міститься в ендоплазматичному ретикулумі та функціонально пов'язана з системою TLR-3 [12]. Цей імунodefіцит також проявляється церебральним токсоплазмозом [22].

V. Sancho-Shimizu та співавт. відкрили асоціацію скроневого HSV1-енцефаліту та автосомно-домінантного або автосомно-рецесивного дефіциту молекули TRIF, яка є компонентом каскаду, що запускають TLR-3 або TLR-4. У разі автосомно-рецесивної гомозиготної нонсенс-мутації порушується передача сигналів у TLR-3- і TLR-4-залежних каскадах активації, а у разі гетерозиготної автосомно-домінантної місенс-мутації, яка зумовлює продукцію

дисфункціонального білка, не функціонує лише TLR-3-залежний механізм захисту. Відзначено також неповну пенетрантність патологічного гена [28].

R. Pérez de Diego та співавт. описали у пацієнтів зі скроневим HSV1-енцефалітом автосомно-домінантну мутацію гена TRAF3, який кодує адаптерну молекулу, що бере участь у молекулярному каскаді TLR-3 [25].

M. Herman та співавт. повідомили про гетерозиготні автосомно-домінантні мутації TBK1 (D50A і G159A) у дітей з частковим скроневим HSV1-енцефалітом. Цей ген кодує TANK-зв'язувальну кіназу-1, яка функціонально пов'язана з TLR-3-залежним механізмом вродженого інтранейронального імунітету в доцентрових периферичних нервових волокнах [17].

Якщо порушення інтрагангліонарного клітинного імунітету зумовлюють збільшення частоти епізодів реактивації вірусу з його відцентровим поширенням і ураженням шкіри та слизових оболонок у вигляді лабіального, генітального або оперізувального герпесу, то недостатність інтранейронального (внутрішньоклітинного) TLR-3-опосеред-

кованого вродженого імунітету створює умови для розвитку індукованих α -герпесвірусами захворювань — менінгіту, енцефаліту, мієліту та церебральної васкулопатії — внаслідок полегшеної доцентрової міграції збудника з біологічного резервуара [16, 17].

В обох системах імунітету провідну роль відіграють α -, β - і λ -інтерферони, яким притаманні віростатичні властивості. Результати низки рандомізованих подвійних сліпих плацебоконтрольованих клінічних досліджень підтверджують ефективність замісної терапії α -інтерферонами в імуноскомпрометованих пацієнтів із рецидивуючою або тяжкою формою α -герпесвірусної інфекції [7, 20, 23, 24, 32].

Перспективним може бути додаткове застосування індукторів синтезу ендогенних інтерферонів, які сприяють тривалому відновленню інтерферон-залежних систем інтрагангліонарного та/або інтранейронального імунітету в пацієнтів із рецидивними герпесвірусними ураженнями, а не лише тимчасове заміщення дефіциту цих цитокінів за допомогою препаратів природних, лімфобластоїдних або рекомбінантних α -інтерферонів людини.

Конфлікту інтересів немає.

Література

1. Мальцев Д. В. Дефіцит природних кілерних Т-клітин // Український медичний часопис. — 2015. — № 1 (105). — С. 65—70.
2. Мальцев Д. В., Євтушенко С. К., Горбенко В. Ю. Клініка, діагностика і лікування VZV-васкулопатій церебральних артерій // Міжнародний неврологічний журнал. — 2018. — № 3 (97). — С. 99—116.
3. Мальцев Д. В., Недопако Я. Я. Дефіцит природних кілерів: гетерогенність, клініка, діагностика, лікування, клінічні приклади // Український медичний часопис. — 2013. — № 2 (94). — С. 129—142.
4. Мальцев Д. В., Горбенко В. Ю. Клінічний випадок поперекового мієліту HSV2-етиології у пацієнта з вибірковою недостатністю природних кілерів // Український неврологічний журнал. — 2018. — № 2. — С. 74—80.
5. Adler H., Beland J. L., Del-Pan N. C. et al. In the absence of T-cells, natural killer cells protect from mortality due to HSV-1 encephalitis // J. Neuroimmunol. — 1999. — Vol. 93 (1—2). — P. 208—213.
6. Ali M. A., Li Q., Fischer E. R. et al. 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. — Vol. 386 (2). — P. 270—229.
7. Arvin A. M., Kushner J. H., Feldman S. et al. Human leukocyte interferon for the treatment of varicella in children with cancer // N. Eng. J. Med. — 1982. — Vol. 306 (13). — P. 761—765.
8. 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. — Vol. 165 (9). — P. 4895—4900.
9. Bastian F. O., Rabson A. S., Yee C. L., Tralka T. S. Herpesvirus hominis: isolation from human trigeminal ganglion // Science. — 1972. — Vol. 178 (4058). — P. 306—307.
10. Beutler B., Eidenschenk C., Crozat K. et al. Genetic analysis of resistance to viral infection // Nature Reviews. Immunology. — 2007. — Vol. 7. — P. 753—766. DOI: 10.1038/nri2174.
11. Casanova J. L., Tardieu M., Abel L. Genetic predisposition to herpetic meningo-encephalitis in children // Bull Acad Natl Med. — 2010. — Vol. 194 (6). — P. 915—922.
12. Casrouge A., Zhang S. Y., Eidenschenk C. et al. Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency // Science. — 2006. — Vol. 314 (5797). — P. 308—312.
13. 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. — Vol. 152 (1). — P. 162—170.
14. Gowrishankar K., Steain M., Cunningham A. L. et al. Characterization of the host immune response in human Ganglia after herpes zoster // J. Virol. — 2010. — Vol. 84 (17). — P. 8861—8870.
15. 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. — Vol. 170 (3). — P. 1430—1434.
16. 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. — Vol. 208 (10). — P. 2083—2098.
17. 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. — Vol. 209 (9). — P. 1567—1582.
18. Kaner R. J., Baird A., Mansukhani A. et al. Fibroblast growth factor receptor is a portal of cellular entry for herpes simplex virus type 1 // Science. — 1990. — Vol. 248 (4961). — P. 1410—1413.
19. 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. — Vol. 32 (1). — P. 20—28.
20. 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. — Vol. 20 (4). — P. 264—266.
21. Maayan C., Nimrod A., Morag A., Becker Y. et al. Herpes simplex virus-1 and varicella virus infections in familial dysautonomia patients // J. Med. Virol. — 1998. — Vol. 54 (3). — P. 158—161.
22. Melo M. B., Kasperkovitz P., Cerny A. et al. UNC93B1 mediates host resistance to infection with Toxoplasma gondii // PLoS Pathog. — 2010. — Vol. 6 (8). — e1001071.

23. 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. — Vol. 62(2). — P. 97—101.
24. 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. — Vol. 298(18). — P. 981—987.
25. 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. — Vol. 33(3). — P. 400—411.
26. Reichelt M., Zerboni L., Arvin A. M. Mechanisms of varicella-zoster virus neuropathogenesis in human dorsal root ganglia // *J. Virol.* — 2008. — Vol. 82(8). — P. 3971—3983.
27. Richter E. R., Dias J. K., Gilbert J. E., 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. — Vol. 200(12). — P. 1901—1906. doi: 10.1086/648474.
28. Sancho-Shimizu V., Pérez de Diego R., Lorenzo L. et al. Herpes simplex encephalitis in children with autosomal recessive and dominant TRIF deficiency // *J. Clin. Invest.* — 2011. — Vol. 121(12). — P. 4889—4902.
29. 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. — Vol. 88(5). — P. 2704—2716. doi: 10.1128/JVI.03445-13.
30. Steiner I., Kennedy P. G., Pachner A. R. The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster // *Lancet Neurol.* — 2007. — Vol. 6(11). — P. 1015—1028.
31. 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. — Vol. 63(4). — P. 249—251. doi: 10.1159/000287585.
32. Winston D. J., Eron L. J., Ho M. et al. Recombinant interferon alpha-2a for treatment of herpes zoster in immunosuppressed patients with cancer // *Am. J. Med.* — 1988. — Vol. 85(2). — P. 147—151.
33. 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. — Vol. 73(8). — P. 844—851. doi:10.1016/j.humimm.2012.04.008.
34. Zhang S.-Y., Jouanguy E., Ugolini S. et al. TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis // *Science.* — 2007. — Vol. 317(5844). — P. 1522—1527.

Д. В. МАЛЬЦЕВ

Институт экспериментальной и клинической медицины
Национального медицинского университета имени А. А. Богомольца, Киев

Системы интраганглионарного и интранейронального контроля над латентными α -герпесвирусами в сенсорных ганглиях периферической нервной системы

Приведены современные данные о интерферон-зависимых механизмах контроля над латентными α -герпесвирусами в сенсорных ганглиях периферической нервной системы: интраганглионарного контроля, который представлен резидентными естественными киллерами, естественными киллерными Т-лимфоцитами и цитотоксическими Т-клетками, входящими в состав сателлитных клеток нервного узла, и системы интранейрональной защиты в центростремительных волокнах, представленной каскадом реакций TLR-3, которая приводит к продукции доиммунных α -, β - и λ -интерферонов с виростатическим действием, предупреждая тем самым центростремительное трансневральное распространение вируса с периферии к ЦНС. Совместное функционирование интерферон-зависимых систем интраганглионарного и интранейронального контроля над α -герпесвирусами обеспечивает поддержание латентного состояния возбудителя, а нарушение их функции связано с риском реактивации вируса из латентного состояния с развитием клинических симптомов. Недостаточность интраганглионарного клеточного иммунитета связана с частыми герпетическими высыпаниями на коже и слизистых оболочках, тогда как дефицит интранейронального TLR-3-зависимого иммунитета приводит к развитию герпесвирусных поражений центральной нервной системы — миелита, энцефалита и менингита. Это объясняет общеизвестный клинический факт, что герпетический энцефалит часто развивается у пациентов без анамнеза рецидивирующей специфической экзантемы, а у лиц с часто возникающими герпетическими высыпаниями на коже и слизистых оболочках могут отсутствовать вирусные поражения головного и спинного мозга. Новые знания о механизмах поддержания α -герпесвирусов в латентном состоянии в сенсорных ганглиях могут помочь в подборе рациональной терапии иммуно-компрометированных пациентов с эпизодами герпесвирусных нейроинфекций с включением в схемы лечения препаратов природных, рекомбинантных и лимфобластоидных α -интерферонов человека и различных индукторов синтеза эндогенных интерферонов химического или естественного происхождения.

Данная статья будет полезна прежде всего неврологам, нейрохирургам, инфекционистам, клиническим иммунологам, патоморфологам, физиологам.

Ключевые слова: герпесвирусы, естественные киллеры, естественные киллерные Т-лимфоциты, TLR-3.

D. V. MALTSEV

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

Systems of intraganglia and intraneural control over latent alpha-herpesvirus in sensory ganglia of peripheral nervous system

The article presents modern data on interferon-dependent mechanisms of control of latent alpha herpesvirus in the sensory nerve ganglia of the peripheral nervous system. The data on intraganglionic control mechanisms presented by resident natural killers, natural killer T-lymphocytes and cytotoxic 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, which leads to the production of pre-immune interferons-alpha, -beta and -lambda with a visorathic action, thus counteracting the centripetal transneuronal spread of the virus from the periphery to the central nervous system. The joint functioning of the interferon-dependent systems of intraganglionic and intraneuronal control of alpha herpes viruses ensures the maintenance of the latent state of the pathogen, and the disruption of their work is associated with the risk of reactivation of the virus from latency with the development of clinical symptoms. At the same time, lack of intraganglionic cellular immunity is associated with frequent herpetic eruptions on the skin and mucous membranes, while a deficiency of intraneuronal TLR-3-dependent immunity leads to the development of herpes virus lesions of the central nervous system — myelitis, encephalitis, and meningitis. It supports the well-known clinical fact, that herpetic encephalitis often develops in patients without a history of frequent specific exanthema, and individuals with frequent herpetic eruptions on the skin and mucous membranes may never suffer from viral lesions of the brain and spinal cord. New knowledge about the mechanisms of retaining alpha herpesviruses in the latent state of the sensory ganglia can help in the selection of rational therapy for immunocompromised patients with episodes of herpesvirus neuroinfections with the inclusion of drugs of natural, recombinant and lymphoblastoid human alpha interferons and various inducers of interferonogenesis of chemical or natural origin.

The article will be useful, first of all, to neurologists, neurosurgeons, infectious diseases specialists, clinical immunologists, pathologists, physiologists.

Key words: herpes, natural killer, natural killer T-cell, TLR-3.