

**ЭКОЛОГИЯ, ГИГИЕНА, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, МИКРОБИОЛОГИЯ**

УДК 578.858

Н.П.Глинских, И.В.Устьянцев

**ГЕРПЕСВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ: МЕХАНИЗМЫ ПЕРСИСТЕНЦИИ И РЕПЛИКАЦИЯ ВИРУСА**

Екатеринбургский НИИ вирусных инфекций

Развитие вирусной инфекции происходит по определенной схеме: после адсорбции вируса на клеточной поверхности происходит его раздевание, в клетку проникает дезоксирибонуклеиновая кислота, провоцирующая продукцию нуклеиновых кислот и протеинов вируса. Вновь сформированные вирионы покидают клетку, поражая окружающую ткань. Следует отметить, что вирус находится вне клетки в течение весьма непродолжительного периода. В большинстве случаев клетка погибает после продуцирования большого числа вирусосов, но в некоторых случаях развивается персистентная инфекция.

Герпесвирусы способны к установлению персистирующих инфекций *in vivo*. Изучение механизмов латенции на примере вирусов простого герпеса (ВПГ) и вируса Эпштейн-Барра (ВЭБ) дало возможность сделать вывод о связи ее с феноменом клеточной дифференциации. Различная экспрессия вирусных генов оказывает глубокое влияние на иммуногенность, необходимость ростовых факторов, регулируемость вирусом иммортализованных клеток как иммунными, так и неиммунными контрольными механизмами [1-9].

Как справедливо отмечают Stroop W.G. и Baringer J.R. [10], механизм появления и развития вирусной персистенции может быть понят при рассмотрении 5 условий:

- вирус способен к переходу в состояние "внутриклеточной интеграции", когда невозможно воздействие на него гуморальных и клеточных иммунных механизмов;

- вирус персистирует, но неиммуногенен;

- вирус при персистенции вызывает образование антител, которые в комплексе "антиген (вирус) - антитело" фагоцитируются клетками ретикулоэндотелиальной системы и вызывают ее заражение вследствие крайне низкой нейтрализующей активности антител;

- вирус персистирует, но не вызывает гибели хозяина;

- вирус размножается в непермиссивных клетках, которые не обеспечивают полную экспрессию вируса.

В основе патогенетического механизма герпетической инфекции лежит развитие латентной инфекции в чувствительных ганглиях, которая была предсказана еще Goodposture (1929) и экспериментально подтверждена 42 года спустя Stevens, Cook, Klein (1982). Основными этапами герпетической инфекции являются: "первичная" инфекция кожи и слизистых, "колонизация" и острая инфекция ганглиев, с последующим возникновением латентности в нейронах. В течение жизни латентные вирусы могут реактивироваться, что часто имеет место при ослаблении общей резистентности организма. Клиническое значение инфекций, вызванных герпесвирусами, возрастает по мере того, как растёт число пациентов, получающих лечение иммуносупрессорами, а так же число онкологических больных, получающих цитостатические препараты. После инфицирования до появления первых признаков поражения центральной нервной системы может пройти много вре-

мени. Воздействие на организм разнообразных факторов - таких как травмы, хирургические операции, радиотерапия, лихорадки, переохлаждение, инсоляции, усиленное поступление в кровь адреналина, высокие дозы стероидов, изменение иммунной реактивности - приводит к активации латентной инфекции.

В последние годы появился целый ряд работ, авторы которых предпринимают попытку выяснения механизма латенции герпесвирусов *in vivo* и *in vitro*, а также выявить причины активации инфекции различной локализации. ВПГ вызывает повторные инфекции у человека, чаще всего в форме проявления поражений кожных покровов и слизистых гениталий или полости рта. у новорожденных ВПГ вызывает генерализованные поражения у взрослых же - менингоэнцефалиты и миелиты. ВЭБ вызывает инфекционный мононуклеоз, лимфому, назофарингеальную карциному и некоторые другие заболевания. ВПГ латентную инфекцию вызывает лишь в сенсорных и автономных нервных узлах человека и животных. ВЭБ обычно инфицирует В-лимфоциты.

Информация о патогенезе герпесвирусной инфекции получена на рвотных моделях. Независимо от пути заражения вирус распространяется центростремительно внутри аксона до ближайших ганглиев. Острая стадия ганглиозной инфекции характеризуется наличием внеклеточного вируса в гомогенате клеток и обнаружением их электронномикроскопически. В ходе хронизации инфекции вирус удаётся обновить в эксплантатах ганглия лишь при кокультивировании с индикаторными клеточными системами. Hill et al. [11] сумели реактивировать латентную инфекцию крестцового нервного узла за счет введения животному интратрахеально *Diplococcus pneumoniae*. Иммунный ответ хозяина играл критическую роль в возникновении острой инфекции ВПГ. Ограниченная инфекция вирусного антигена в клетках нервных ганглиев в латентной фазе инфекции ВПГ подтверждалась методом иммунофлуоресцентного анализа. Острая фаза репликации ВПГ в срезах нервных клеток подавлялась интерфероном.

Levine et al. [12] добились получения персистирующей ВПГ-1-инфекции на клеточных линиях нейромы В103.

Ограниченная экспрессия вирусного антигена в латентной фазе *in vivo* показана в работе Rajcani et al. [13]. Они исследовали ганглии с установившейся латентной инфекцией на присутствие антигенов ВПГ. Использование сыворотки против ранних и немедленно-ранних антигенов не дало возможности получить положительные результаты в иммунофлуоресценции серийных срезов ганглиев кролика. При эксплантатах этих ганглиев в культуре иммунофлуоресценция наблюдалась, появление ранних и немедленно-ранних антигенов соответствовало "эксплант-реактивации". Эти результаты показывают, что ВПГ-инфекция не даёт экспрессии вирусного антигена в латентном периоде.

Tenser и Dunstan [14] установили, что для проявления латентной инфекции необходима экспрессия ВПГ-тимидинкиназы.

Молекулярные механизмы патогенности большинства вирусов, поражающих человека и животных, во многом пока неясны. По современным представлениям вирусы являются автономными геметическими структурами, лишёнными собственных белоксинтезирующих систем и способными к самостоятельной эволюции [15]. Исходя из этих представлений, вытекает следующее. Вирусы - генетические паразиты, так как взаимодействие вируса и клетки - это всегда взаимодействие вирусного и клеточного генома. При острых инфекциях исходом этого взаимодействия является гибель клетки-хозяина и репродукция вируса. Персистентная инфекция обычно протекает на уровне клеточного пласта и организма. В этом случае наряду с персистенцией вируса могут наблюдаться очаги его цитотоксического действия. Наконец, взаи-

действие вируса и клетки может носить интегративный характер, когда геном вируса ковалентно встраивается в клеточные хромосомы и передается при делении клеток по менделевским законам наследственности. Интегративный процесс может сопровождаться трансформацией клетки, а у высших эукариот – неопластической трансформацией. Стратегия вирусного генома зависит от характера генетического аппарата вируса. По представлениям Baltimore D. (1977), изложенным в развитии В.М.Жданова и А.Г.Букринской [15], следует, что у вирусов, геном которых представляет собой двуниевую ДНК, стратегия генома может быть выражена следующим образом. На нитях ДНК транскрибируются ранние гены, синтезируются белки репликации, затем реплицируется геном (синтез дочерних геномов), транскрибируются поздние гены и синтезируются структурные белки, формируются (сборка) вирионы потомства. У герпесвирусов синтез ДНК в значительной степени зависит от клеточных систем репликации ДНК, хотя значительный вклад вносят сами вирусы, имеющие ряд ферментов синтеза ДНК (ДНК-полимеразу, тимидинкиназу и др.). Поэтому локализация репликации вирусной ДНК-ядерная. Клеточные синтезы выключаются не полностью.

Поскольку вирусы являются внутриклеточными паразитами, то патогенез вирусных инфекций связан с повреждением клетки-хозяина. В последующем развивается поражение тканей и органов, а выход в кровь продуктов распада тканей вызывает общее действие, нередко приводя к развитию вторичных патологических процессов. Клеточно-тканевой тропизм вирусов обусловлен наличием в клетках рецепторов для вируса и возможности осуществления в них вирусспецифического синтеза. Роль клеток в репродукции вируса показательна при рассмотрении размножения герпесвирусов в эпителиальных нервных клетках. В клетках эпителиального типа происходит полный цикл репродукции герпесвирусов и выход полноценных вирионов. В нервных клетках герпесвирусы существуют в виде плазмиды, т.к. синтез вирусной ДНК в этих условиях не обеспечен клеточными ферментами синтеза ДНК, которых нет в неспособных к размножению клетках хозяев. Поэтому в неделящихся нервных клетках герпесвирус не реплицируется, но персистирует.

Материалы работ ряда авторов [15,16] показывают, что причиной цитопатического действия герпесвирусов на клетку являются дефекты плазматической мембраны, появляющиеся в результате действия белков слияния вирусов. Кроме того, немалую роль играют такие процессы как подавление синтеза макромолекул – нуклеиновых кислот белков, а также действие лизосомных ферментов. В ядрах пораженных клеток просматриваются скопления нуклеотидов герпесвирусов.

Как уже отмечалось выше, вирусемия вызывает ответную реакцию организма – лихорадку, воспаление, иммунный ответ. Каждый вирус имеет свою экологическую нишу, в которую входит круг поражаемых им хозяев, а в пределах организма-хозяина – набора клеток, в которых вирус размножается. Вирусы герпеса способны вызывать генерализованные инфекции, поражения кожи и слизистых, инфекции дыхательных путей, гениталий и др. Наличие специфических рецепторов неразрывно связано с чувствительностью клетки к вирусу, определяет клеточный и тканевой тропизм вирусов и круг чувствительных хозяев. Важным фактором патогенности вирусов является белок слияния, обеспечивающий трансмембранное проникновение вируса в клетку и образование синцитиальных полей. Трансмембранный гликопротеид gp41 является белком слияния. Большинство предшественников вирусных гликопротеидов содержат пару Лиз-Арг или Арг-Арг в сайте нарезания. Эти пары обнаружены и у герпесвирусов [15]. Транскрипция генома у герпесвирусов после проникновения их в клетку идет под

влиянием клеточных РНК-полимераз. Транскрипция сверхранних и ранних генов, поздняя их транскрипция, кэппирование, метилирование и аденилирование обеспечиваются клеточными полимеразами. Функционирование ранних генов отделено от функционирования поздних генов репликацией геномной РНК.

В репликации генетического материала участвуют клеточные и вирусные белки. Герпесвирусы имеют собственные ДНК-полимеразы, тимидинкиназы и другие ферменты и факторы синтеза ДНК, который однако в значительной степени обеспечивается клеточными ферментами и факторами.

Одним из способов регуляции транскрипции и репликации являются фосфорилирование и дефосфорилирование белков, которые влияют на их связывание с молекулой нуклеиновой кислоты. Созревание гликопротеидов герпесвирусов происходит с участием протеолиза. Su H.K. et al. [17] показали, что для ВПГ 2 предшественник с молекулярной массой 104000 последовательно нарезается с образованием продуктов с массой 31000 и 72000. Белок с молекулярной массой 72000 гликолизуется до гликопротеида с массой 108000, а с 31000 процессируется до 34000 и секретируется зараженной клеткой. У вируса псевдобешенства происходят такие процессы нарезания вирусного гликопротеида QX [18]. У ЦМВ gp55 образуется за счет нарезания предшественника gp130 и представляет его концевую нить.

Возникновение вирусной инфекции обусловлено конкуренцией вирусного и клеточного геномов. В основе ускользания вируса от защитных факторов клетки лежит его мимикрия под необходимые для жизнедеятельности клетки частицы - факторы роста, питательные вещества, липопротеазы и др. Морфогенез и выход вирусных частиц из клетки обеспечивается также ее клеточными механизмами транспорта белков и НК к местам сборки капсидов и на наружную поверхность клетки, где происходит их отпочковывание. Вирусы вызывают подавление синтеза клеточных белков, блокируют действие интерферона, нарушают функции иммунных клеток. В частности, герпесвирусы заражают иммуноциты - вирус Эпштейн-Барр, например, В-клетки. В моноцитах периферической крови, зараженных ЦМВ, происходят ранние стадии репликации вируса и синтез сверхранних белков. ВПГ 1 проникает в лимфоциты, вызывая экспрессию ранних генов. Вирусы герпеса способны подавлять синтез интерлейкинов. Аутоантитела образуются при инфекции ВПГ, ЦМВ, Эпштейн-Барр, способствуя возникновению аутоиммунных заболеваний [15,19].

Как справедливо отмечено А.Г.Букринской и В.М.Ждановым [15], латентная инфекция является результатом "ускользания вируса от защитных факторов организма". ВПГ 1, ВПГ 2 и ВЭБ наиболее всего изучены на предмет латенции, персистенции и связи между латенцией и проявлением болезни [20]. ВПГ способен к литической репликации в широком наборе клеточных типов *in vivo* и *in vitro*, но латентную инфекцию он вызывает лишь в сенсорных и автономных нервных узлах человека и животных. ВЭБ присуще предпочтительное инфицирование *in vivo* и *in vitro* В-лимфоцитов. Показано, что при заражении активированных нормальных В-клеток геном ВЭБ редко переходит в кольцевую форму. ВЭБ может персистировать в пролиферирующих опухолевых ВЭБ-негативных клетках линий лимфомы Беркитта. Анализ 16 таких линий показал, что в 10 из 16 клонов персистирование связано с интеграцией вируса в ДНК клетки-хозяина. Интегрированный геном ВЭБ обычно является целым, хотя в трех из десяти изолятов имеет делеции с левого конца, включая латентное начало репликации. Гомологии различных сайтов интеграции ВЭБ не установлено [2]. Выявлена связь латенции ВЭБ с факторами транскрипции EB1 и R, экспрессия которых в инфицированных клетках при латентном те-

чений провоцирует активацию экспрессии всех ранних генов [3].

Вирус Эпштейн-Барр вызывает пролиферацию зараженных В-клеток, которые приобретают за счет инфицирования резистентность к цитотоксическим клеткам, вследствие чего происходит иммуноселекция В-клеток. Персистенция вируса происходит на уровне субвирусных структур и даже вирусных геномов: при простом герпесе вирусные ДНК сохраняются в нервных ганглиях; ВЭБ за счет своих "мини-генов" регулирует вирусспецифические процессы, вызывая супрессию иммунной системы. ВПГ провоцирует повторные инфекции у человека, чаще всего в форме периодического поражения кожи, оральной или генитальной слизистой. Но он также вызывает серьезные генерализованные поражения у новорожденных, является причиной менингитов, миелитов и энцефалитов у взрослых. ВЭБ способен вызывать инфекционные мононуклеозы, лимфому Беркитта, назофарингеальную карциному и некоторые случаи Гуиллан-Барр синдрома [20]. Как справедливо замечает Т.С.Брызжикова [21], изменчивость ВПГ и индивидуальные особенности защитных реакций инфицированного организма, а, следовательно, и клеток, создают многообразие клинико-иммунологических проявлений герпетической инфекции. По оценке бляшкообразующей активности ВПГ показано, что количество вирусодержащих клеток в острой стадии составляет 1%, а в латентной - до 0,1%; [22].

Большая часть информации о патогенезе герпесвирусной инфекции получена на животных моделях. Острая стадия ганглиевой инфекции характеризуется наличием внеклеточного вируса в гомогенате клеток и относительно простым обнаружением вируса в ганглиях с помощью электронной микроскопии. Вслед за продуктивной инфекцией наступает хроническая или латентная стадия. В ходе этой стадии вирус может быть выделен лишь из эксплантата ганглия или методом кокультивирования с соответствующими индикаторными культурами клеток. Ассоциированные с латентией транскрипты (АЛТ) ВПГ 1 аккумуляруются в нейрональном ядре латентно инфицированных ганглиев после первичной острой инфекции. При латентной инфекции мутанта ВПГ 1 с поврежденными копиями гена АЛТ транскрипты ВПГ 1 не выявлялись: любые функции этих транскриптов в процессе реактивации затрагивали регион примерно в 1600 нуклеотидов, из которых 800 кодировали АЛТ [4]. Ассоциированный с латентностью транскрипт LAT ВПГ 1 является уникальным стабильным интроном. LAT эффективно ингибирует транскрипцию генов ВПГ 1 белком ICPO, облегчающим выход - вируса из латентного состояния при преходящей трансфекции [6]. С помощью ПЦР последовательности ДНК ВПГ 1 обнгружены в клетках крови здоровых предполагаемых доноров костного мозга и реципиентов. Изучение пар "донор-реципиент костного мозга" показало, что после трансплантации в гемопоэтических клетках может происходить реактивация вируса. Клетки костного мозга могут являться дополнительным местом латентного существования ВПГ 1 [5].

Известно, что негативные по тимидинкиназе мутанты ВПГ не способны к реактивации после эксплантации и культивирования *in vitro*. Тимидинкиназа не является необходимой для установления латенции, но необходима для реактивации ВПГ [8].

Реактивация латентного ВПГ из ганглиев тройничного нерва мышей мутантного и родительского штаммов вируса различалась по сроку и интенсивности. Анализ показал, что определяемые промотор или другие регуляторные элементы, связанные с латентией транскриптов не являлись необходимыми для репродукции, становления и поддержания латентной герпетической инфекции в ганглиях, однако имели значение для ее реактивации [9].

Экспрессия вирусных генов при латенции ВПГ 1 и ВПГ 2 носит, по-видимому, сходный характер. Изучение штаммов ВПГ и их gC и gE

делеционных мутантов и двойных gC и gE мутантов в опытах на мышах выявило неспособность gE мутантов к установлению латенции, хотя gC мутанты обладали способностью к ее развитию [23].

Wilcox Ch Z. et al. (1990), изучая латентную ВПГ-инфекцию сенсорных нейронов мышей, обнаружили экспрессию региона, соответствующего транскриптам, ассоциированным с латентностью только в течение латентной инфекции. Экспрессия gD гена наблюдалась лишь через 24 ч после удаления нервного ростового фактора [7].

Вирус простого герпеса после острой литической инфекции пожизненно персистирует в латентном состоянии в чувствительных ганглиях. В период латенции инфекционный вирус не выявляется. Латенция, периодически прерываясь, приводит к образованию инфекционного вируса (8).

Хотя об отношениях вирус-хозяин в острой фазе заболевания известно мало, о положении латентного вирусного генома в клетке ганглия известно еще меньше. Центральным вопросом при этом остается вопрос о положении и активности латентного генома. Это пытаются объяснить две теории: "статическая" и "динамическая". Авторы теории статической латенции предполагают, что геном сохраняется в неэкспрессирующем виде. По теории динамической латенции - "невидимый" вирус размножается с малой скоростью, продуцируя свободный вирус в количествах, нерегистрируемых обычными методами. Puga A. et al. [24] проследили кинетику реассоциации ДНК и РНК в остро и хронически инфицированных ганглиях, исследуя меченную вирусную ДНК. В острой фазе ВПГ выделен из гомогената клеток ганглиев. Вирусная ДНК присутствовала в остро инфицированных клетках в количестве 1,2-2,0, а в хронически инфицированных - 0,11 геном-эквивалентов на клетку. Вирусспецифическая РНК при острой инфекции нервного узла найдена на уровне 0,1-0,2, а при хронической инфекции - менее 1 геном-эквивалента на 2000 клеток.

Galloway D. et al. [25] использовали метод шелевой трансляции <sup>3</sup>H-ДНК пробы, специфичной при ВПГ для изучения количества РНК в паравертебральном ганглии, взятом при аутопсии человека с помощью *in situ* гибридизации. Эти исследования показали, что лишь 0,4-8% нейронов ганглия выделяли РНК ВПГ. Обнаруженная РНК была ассоциирована с тельцами Nissl, показывающими что нейроны вырабатывали специфическую РНК ВПГ. <sup>3</sup>H-ДНК пробы, специфичные для вирусов других групп, не гибридизировались с ганглиозными клетками. Эти исследования показывают, что вирусную ДНК содержат многие клетки, а экспрессируют вирусные гены - единичные. Следовательно, лишь часть нейронов хронически инфицирована. Кроме того, по-видимому, латентная стадия имеет такие соотношения вирус-хозяин, при которых полная транскрипция вирусной м-РНК ограничена.

В заключение вышеизложенного следует отметить, что патогенетические механизмы латентной герпесвирусной инфекции сложны, пути передачи инфекции многообразны, существующий комплекс мер по профилактике этих заболеваний далек от радикальных. Поэтому вопросы быстрой лабораторной диагностики, тактики врача в организации раннего выявления и лечения герпетических заболеваний в настоящее время приобретают особую актуальность.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Klein George, Virial latency and transformation: The strategy of Epstein-Barr virus, Cell., 1989, 58, N 1, p. 5-8.
2. Hurley Elizabeth A., Agger Susan, McNeil John A. and others, When Epstein-Barr virus persistently infects B-cell lines, if frequently integrates, J. Virol. 1991. 65, N 3. p. 1245-1254. England

3. Sergeant A., Regulation de l'expression des genes precoces du virus d'Epstein-Barr, *Phatol.Biol.*, 1991,39, N 7, p.633-649.

4. Block Timothy M., Spivack Jordan G., Steiner Israel et al. Herpes simplex virus type 1 latency-associated transcript mutant reactivates whis normal Kinetics for latent infection. *J. Virol.*, 1990, 64, N 7, p. 3417-3426.

5. Cantin Edouard, Chen Jian, et al. Detection of herpes simplex virus DNA sequences in human blood and bone marrow cells. *J. med. Virol.*, 1994, 42, N 3, p. 279-286.

6. Farrel Micael J., Dobson Anthony T., Feldman Lawrence T.. Herpes simplex virus latency-associated transcript is a stable intron. *Proc. Nat. Acad.Sci. (USA)*, 1991, 88, N 3, p. 790-794.

7. Wilcoyx Christine L., Doerig Christian, Pizer Lewis I.

Herpes simplex virus latency in neuronal cultures: characterization and regulation of latency. *J. Cell. Biochem.*, 1990, suppl., 14D, p.61.

8. Leib David A., Ruffner Katherin l., Hildebrar-Catherine, Scha-Fer riscilla A., Wright George E., Coen Donald M. Specific inhibitors of herpes simplex virus thymidine kinase diminish reactivation of latent virus from expandetmurine ganglia. *Antimic-rob. Agents and Chemotner.*, 1990, 34 , N 6, p. 1285-1286.

9. Steiner Israel, Spivack Jordan G., Lirette Ronalld Po, Brown S. Moria, KacLean Alasdair D. et al. Herpes simplex virus type 1 latency-associated transcripts are evidently not essential for latent infectin. *EMBO Journal.*, 1989, 8, N 2, p. 504-511.

10. Stroop W. G. , Bar i nger J.P. Persistent, Slow and Latent Viral Infections. *Progr. Med. Virol.*, 1982, v.28, p.1-43.

11. Hill T.J., Blyth W. A., Harbour D. A. Trauma to the skin causes recurrence of herpes simplex in the mouse. *J. gen.Virol.*, 1978, 39, p.21-28.

12. Levine M., Goldin A.L.,Glorioso J.C. Persistence of herpes simplex virus genes in cells of neuronal origin. *J. Virol.*, 1980, v. 15, p.203-210.

13. Rajcani J., Matis J., Field H. Immediate early and earlog herpesvirus antigens were not seen in serial sections of ganglia with established latent infection. *Abstr. Cold Spring Harb. Meet Herpesviruses*, 1979, p.121.

14. Tenser R.B., Dunstan M.E. Herpes simplex virus thymidine kinase expression in infection of the trigeminal ganglion. *Virol.*, 1979, 99, p.417-422.

15. Букринская А.Г., Жданов В.М. Молекулярные основы патогенности вирусов. М."Медицина",1991.

16. Феннер Ф., Мак Осман Б., Милее С. и др. Биология вирусов животных. Пер. с англ. М.,1977, т.2, с.5-78.

17. He H.K., Eberle П., Courtney R.I. Processing of the herpes simplex virus type 2 glycoprotein gG-2 results in secretion of a 34.000 M, cleavage product. *J. Virol.*, 1987,v.61,p.1735-1737.

18. Rea T. I., Timmins I. G., Long G.N. et al. Mapping a sequence of the gene for the pseudorabies virus glycoprotein which accumulates in the medium of infected cells. *J. Virol.*, 1987, v.54, p.21-29.

19. Mims C.A. Interactious of viruseswith immune system. *Clin.exp. Immunol.*, 1986, v.66, p.1-16.

20. Johnson K.P., Norrby E. Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) agent in hamsters. III. Induction of defective measles infection in hamster brain. *Exp.molec.Path.*, 1974, 21, p.116-172.

21. Брызжикова Т.С. Этиологические особенности и клинико-иммунологические проявления современной герпетической инфекции. Ав-

тореф. канд. дисс. С.-Петербург, 1995.

22. Walz M. A., Yamamoto H., Hotkins A.Z. Immunological response restricts number of cells in sensory ganglia infected with herpes trigeminal ganglia of mice. *Virology*, 1978, v.89, p.102-111.

23. Rajcani I., Herget A., Kostal M., Kaerner H.C. Latency competence of herpes simplex virus strains ANG, ANGpath and its gC and gE. minus mutants. *Acta virologica*, 1990, 34, N 5, p. 477-486.

24. Puga A., Rosenthal J.D., Openshaw H., Noskins A.L. Herpes simplex virus DNA and mRNA sequences in acutely and chronically infected trigeminal ganglia of mice. *Virology*, 1978 v 89 p.102-111.

25. Galloway D.A., Fenoglio C., Shevchuck M., McDougall J.K. Detection of herpes simplex RNA in human sensory ganglia. *Virology* 1979, v.95, p.265-268.

УДК 576.8.097.29

А.П.Козлов, М.В.Креницина, С.Ю.Захарова

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОПУЛЯЦИОННОГО ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА  
К ЭНДОТОКСИНАМ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ  
Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии

Все возрастающий интерес исследователей различных специальностей к проблеме эндотоксинемии связан с широким спектром реакций адаптивного, гомеостатического, а также патологического типа, возникающих в организме под влиянием липополисахаридов (ЛПС) грамотрицательной микрофлоры [5,7]. Расшифровка ряда патофизиологических механизмов, связанных с системной эндотоксинемией, позволяет расценивать эндотоксин (ЭТ) как этиологический и патогенетический фактор при разнообразной патологии инфекционного и неинфекционного происхождения [14,5]. Поскольку источником ЭТ является не только экзогенная микрофлора, но и аутофлора кишечника, вероятность развития эндотоксикозов чрезвычайно высока [6]. Исход патологического процесса, в том числе эндотоксического (бактериального, септического) шока зависит от уровня и состояния ЭТ связывающих факторов [1]. Одним из эффективнейших гуморальных факторов антиэндотоксического иммунитета являются антитела (АТ) к R e-гликолипиду, наиболее общему и токсичному фрагменту ЭТ грамотрицательных бактерий разных видов [3]. В силу особенностей антигенных свойств эндотоксина представляется возможным судить об уровне эндотоксинемии по некоторым показателям гуморального антиэндотоксического иммунитета [1,2]. Между тем, причинно-следственные связи между иммунологическими свойствами ЭТ и вероятностью развития той или иной органопатологии до настоящего времени не установлены. Недостаточно изучены свойства R e-гликолипида как иммуногена.

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования явилась оценка гуморального иммунитета к эндотоксину у практически здоровой части населения Свердловской области, а также у больных с различной органопатологией, в том числе, системе "мать-новорожденный".

Обследовали 2178 взрослых людей в возрасте от 18 до 60 лет, в том числе: 1911 практически здоровых доноров и 267 больных с патологией гепатобилиарной системы, желудочно-кишечного тракта, бронхо-легочной системы, патологией беременности (табл.1). Обследовали 338 детей в возрасте от нескольких недель до 14 лет, в том