

В.А. Науменко, А.А. Кущ

Герпесвирусы и мужское бесплодие: есть ли связь?

ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России, Москва

Вопрос о связи между герпесвирусными инфекциями и репродуктивным здоровьем мужчин представляет интерес как для теоретической медицины, так и для практического здравоохранения. В настоящем обзоре представлены данные о частоте встречаемости герпесвирусов в эякуляте, влиянии вирусов на морфологию и функцию мужских половых клеток, возможности вертикальной передачи герпесвирусов с мужскими гаметами и экспериментальных моделях, предусмотренных для изучения воздействия герпесвирусов на сперматогенез. Критический анализ представленных результатов позволяет сделать следующие выводы: обнаружение вируса простого герпеса в эякуляте ассоциируется со снижением фертильности; вирус простого герпеса вызывает нарушение сперматогенеза: уменьшение пролиферативной активности сперматогониев, блок мейоза и увеличение апоптоза половых клеток; показана внутригаметная локализация герпесвирусов; определение маркеров наиболее часто встречающихся герпесвирусов (ВПГ, ЦМВ) необходимо включить в алгоритм обследования мужчин с бесплодием.

Ключевые слова: *вирус простого герпеса, цитомегаловирус, сперматогенез, бесплодие*

Herpes Viruses and Male Infertility – Is There Any Relationship?

V. A. Naumenko, A. A. Kushch

Ivanovsky Institute of Virology, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow, Russia

A relationship between the herpesviral infections and male reproductive health is of importance to both theoretical and practical medicine. The review contains the data on the frequency of herpes virus identification in sperm, the effect of the viruses on structure and function of male germ cells, potential vertical transmission of the herpes viruses with male gametes, and experimental models of study the effects of herpes viruses on spermatogenesis. From the analysis of these data it can be concluded that: 1) identification of herpes virus in sperm is associated with reduced fertility; 2) herpes simplex virus has a negative effect on spermatogenesis, which manifests itself in a decreased proliferative activity of spermatogonia, meiosis block and enhanced apoptosis of germ cells; 3) herpes viruses can be found intracellularly in male gametes; and 4) the analysis of the markers of widespread herpes viruses (HSV, CMV) should be included in examination of men attending infertility clinics.

Key words: *herpes simplex virus, cytomegalovirus, spermatogenesis, infertility*

Первая работа об обнаружении герпесвирусов (ГВ) в эякуляте мужчин появилась около 40 лет назад [36]. С тех пор вопрос о связи между герпесвирусными инфекциями (ГВИ) и репродуктивным здоровьем мужчин остается в центре внимания специалистов по теоретической медицине и практическому здравоохранению. В настоящем обзоре суммированы результаты исследований, посвященных анализу вирусного инфицирования эякулята, влиянию ГВИ на сперматогенез и механизм вертикальной передачи ГВ с мужскими гаметами. В совокупности представленные данные служат, на наш взгляд, серьезным основанием в пользу положительного ответа на поставленный в заглавии вопрос.

Частота встречаемости ГВ в эякуляте. В таблице приведены данные о частоте выявления ГВ в эякуляте пациентов с нарушением фертильности и здоровых мужчин. Они показывают, что максимальные и минимальные значения, полученные разными авторами, практически не различаются между сравниваемыми группами. При этом обращают на себя внимание значительные расхождения в частоте выявления вирусов, которые могут быть следствием нескольких причин. Одна из них – различия в чувствительности и специфичности

используемых методов детекции (культуральный метод, ПЦР или непрямая иммунофлюоресценция).

Другая причина может быть связана с особенностями обследуемого контингента. Показано, что ГВ чаще выявляются у пациентов группы риска по инфекциям, передаваемым половым путем: у работников и клиентов сферы сексуальных услуг [54], мужчин-гомосексуалистов [49, 53], ВИЧ-инфицированных [17, 48, 49], пациентов венерологического профиля [2, 31]. Кроме того, расхождения исследователей в оценке частоты встречаемости ГВ может быть следствием неоднородности распространения ГВ в различных регионах земного шара. Так, частота обнаружения ДНК цитомегаловируса (ЦМВ) в эякуляте пациентов с бесплодием составляет 2–3% во Франции [38, 40], 3,6–8,7% в Германии [15, 16, 26], 7,1–56,5% в Греции [32, 45], 9,6% – в Китае [60], 25% – в США [58], 33% – на Тайване [51]. Аналогично частота выявления ДНК вируса простого герпеса (ВПГ) в эякуляте бесплодных мужчин составляет 3,2–3,7% в Германии [15, 16], 4,8% – в Китае [60], 2,1–49,5% в Греции [32, 34, 45] и 24% в Японии [27].

В России комплексное применение быстрого культурального метода (БКМ), ПЦР и ПЦР *in situ* при исследовании вирусных маркеров в эякуляте 808 мужчин

Контактная информация:

Науменко Виктор Алексеевич, канд. мед. наук; e-mail: viro18@mail.ru

Частота выявления вирусов семейства Herpesviridae в эякуляте

ГВ	Частота обнаружения вирусов, %		Цитируемый источник
	фертильные мужчины	мужчины с бесплодием	
ВГЧ-1*(ВПГ-1)	2,5–51	2,1–59	[1, 2, 4, 24, 32, 34, 45, 57]
ВГЧ-2 (ВПГ-2)			
ВГЧ-3 (ВВО)**	1,2	0–3,2	[16, 45]
ВГЧ-4 (ВЭБ)***	45	7,1–39,1	[16, 32, 45]
ВГЧ-5 (ЦМВ)	0,4–62,5	0–56,5	[11, 19, 32, 38, 41, 45]
ВГЧ-6	70	4–66,3	[16, 45]
ВГЧ-7	7	0,4–7	[16, 45]
ВГЧ-8	0	0	[16]

Примечание. * – формальные названия вирусов герпеса человека (ВГЧ), в скобках – общепотребительные; ** – вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая; *** – вирус Эпштейна–Барр.

позволило выявить ВПГ у 27,2% обследованных, ЦМВ – у 8,8%. Одновременно маркеры ВПГ и ЦМВ были обнаружены в 4,4% случаев [6]. Сравнительный анализ показал, что ГВ чаще выявляют в эякуляте с декабря по февраль по сравнению с остальными месяцами года: соответственно 34% против 24,5% для ВПГ ($p = 0,019$) и 15,7% против 6,8% для ЦМВ ($p = 0,007$). Обнаруженные сезонные колебания, возможно, связаны с изменениями температуры окружающей среды и/или отражают зимнюю иммунодепрессию, вследствие чего происходит реактивация ГВ. Данные о сезонных колебаниях частоты выявления ГВ имеют важное клиническое значение, поскольку дают возможность уменьшить риск горизонтальной и вертикальной передачи ВПГ и ЦМВ при планировании естественной беременности, а также при лечении бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Важное значение имеют данные о более высокой частоте выявления инфекционно-активного ВПГ у пациентов с бесплодием по сравнению со здоровыми мужчинами как в цельном эякуляте (31% против 17%), так и во фракции подвижных сперматозоидов (30% против 8%). Аналогичные результаты получены методом ПЦР *in situ*: ВПГ обнаружен у 26% пациентов с бесплодием и у 2,6% мужчин контрольной группы [7]. Два других независимых исследования также указывают на корреляцию частоты встречаемости ВПГ в эякуляте и нарушенной фертильности. N. Vora и соавт. выявили ДНК ВПГ в 24% образцов эякулята мужчин с бесплодием, но не обнаружили вирусную ДНК в контрольной группе [27]. Использование ДНК-гибридизации *in situ* позволило D. Kotronias и соавт. выявить ДНК ВПГ в сперматозоидах у 46% мужчин с проблемами фертильности, что в 3 раза чаще, чем у здоровых мужчин [34]. Частота встречаемости ЦМВ, согласно полученным результатам, не отличается у фертильных и бесплодных мужчин.

Информативный подход к изучению взаимосвязи между ГВИ и нарушением фертильности состоит в изучении влияния вирусов на показатели качества спермы. Данные, полученные при изучении этого вопроса, неоднозначны.

Так, D. Kotronias и соавт. установили корреляцию между инфицированием ВПГ и снижением подвижности мужских гамет [34]. Та же группа авторов сообщила о снижении концентрации сперматозоидов и их подвижности в группе лиц, выделяющих ДНК ВПГ с эякулятом [32]. Концентрация сперматозоидов в пробах, содержа-

щих ДНК вируса, составила 20 млн/мл, в неинфицированных образцах – 55 млн/мл; доля подвижных форм – 39 и 49% соответственно. G. Bezold и соавт. [15] отмечали значительное снижение концентрации сперматозоидов (34 млн/мл против 77 млн/мл) и их подвижности (39% против 58%) у мужчин с ВПГ в эякуляте по сравнению с неинфицированными лицами. K. Wu и соавт. также показали значительное снижение концентрации сперматозоидов в образцах, содержащих ВПГ, по сравнению с неинфицированными пробами [60].

Другие авторы при обследовании пациентов, обратившихся по поводу бесплодия в браке, не выявили различия по основным показателям спермограммы у ВПГ-инфицированных пациентов и в группе контроля [1]. В результате обследования 29 пациентов с вирусным инфицированием эякулята Е.Н. Бочарова и соавт. также не обнаружили влияния ВПГ на показатели спермограммы [2, 3]. Не обнаружено значимое влияние ВПГ на показатели качества спермы и в двух исследованиях последних лет [16, 45]. Однако при детальном изучении сперматозоидов было показано, что такие морфологические дефекты, как микроголовки и сохранение цитоплазматической капли на шейке коррелировали с обнаружением ВПГ в эякуляте [1].

О негативном воздействии ЦМВ на показатели качества спермы свидетельствуют работы D. Lang и соавт. [36, 37]. В серии экспериментов авторы показали, что у пациентов с мононуклеозоподобным синдромом ЦМВ-этиологии высокая концентрация вируса в эякуляте коррелировала с транзиторным снижением подвижности сперматозоидов. K. Wu и соавт. указывают на уменьшение концентрации сперматозоидов у пациентов, выделяющих ЦМВ с эякулятом [60]. В то же время другие исследователи сходятся во мнении об отсутствии влияния ЦМВ на показатели спермограммы [15, 26].

При анализе литературных данных обращает на себя внимание тот факт, что среди исследователей, сообщающих о негативном влиянии ГВ на сперматогенез, нет единства в определении характера этого влияния: в одних работах имеются указания на снижение концентрации сперматозоидов [15, 32, 60], в других – на снижение подвижности [34, 36, 47], в третьих – на нарушение морфологии [1, 60]. Возможно, различия в оценке влияния вируса на качество спермы связаны с высокой вариабельностью показателей спермограммы. Учитывая значительный разброс исследуемых признаков, можно предположить, что установить их отклонение под воздействием какого-либо фактора можно только при большом объеме выборки.

Данные, полученные нами при изучении 315 спермограмм мужчин, свидетельствуют о негативном влиянии ВПГ на подвижность сперматозоидов и количество морфологически нормальных гамет в эякуляте [6]. При наличии инфекционно-активного ЦМВ в эякуляте концентрация сперматозоидов оказалась в 1,7 раза ниже, чем в его отсутствие, однако статистический анализ различий ($p = 0,058$) позволяет судить лишь о тенденции к снижению данного показателя. Влияние ЦМВ на подвижность и морфологию сперматозоидов в эякуляте выявлено не было.

О влиянии других ГВ на показатели спермограммы известно немного. В двух исследованиях, предусматривающих изучение вирусов герпеса человека 1–8-го типа, не обнаружено воздействия вирусов на качество спермы [16, 45].

До 80-х годов прошлого века для изучения сперматогенеза проводили исследование гистологических срезов или отпечатков, приготовленных из биопсийного материала яичек. Однако было показано, что данная процедура может привести к развитию аутоиммунных

процессов. Метод количественного кариологического исследования незрелых половых клеток (НПК) в эякуляте, разработанный Л.Ф. Курило [8], позволяет оценить процессы, происходящие в семенных канальцах, без инвазивного вмешательства. С использованием данного метода было обследовано 128 пациентов с нарушениями фертильности, в том числе 89 ВПГ-инфицированных, 20 ЦМВ-инфицированных и 25 мужчин без вирусных маркеров в эякуляте (контрольная группа). Сравнительный анализ НПК и клеток с патологически измененной структурой показал увеличение числа дегенеративных половых клеток у мужчин, в эякуляте которых обнаружен ВПГ или ЦМВ (16,2% против 7,6% в контроле, $p < 0,05$). Полученные результаты согласуются с данными К. Wu и соавт., которые обнаружили в эякуляте, инфицированном ВПГ и ЦМВ, увеличение числа клеток с признаками дегенерации: пикнотичными ядрами, вакуолизацией хроматина, нарушениями целостности ядерной оболочки, наличием телец апоптоза [60]. Кроме того, в группе пациентов с высокой вирусной нагрузкой дополнительно к указанным изменениям выявлено снижение числа сперматид по сравнению с контролем (78,3% против 86,5%, $p < 0,05$), что свидетельствует о гибели или замедлении развития половых клеток [8, 43].

Изучение влияния ГВ на сперматогенез на экспериментальных моделях. Для изучения роли различных факторов, влияющих на сперматогенез, используются экспериментальные модели: клеточные и органические культуры; лабораторные, в том числе трансгенные, животные.

При культивировании ВПГ со сперматозоидами *in vitro* не было выявлено влияние вируса на качество спермы при рутинном анализе спермограммы [47]. Однако использование компьютерной методики подсчета клеток позволило выявить снижение количества подвижных сперматозоидов при культивировании с ВПГ по сравнению с контрольной группой. Кроме того, в присутствии вируса было показано увеличение значений таких специальных показателей, как скорость циркулярного движения, средняя амплитуда латерального отклонения головки, линейное ускорение, а также снижение процента линейности. Воздействие ЦМВ на сперматозоиды в аналогичном эксперименте не обнаружено [47].

Эксперименты на химерных животных позволили исследователям раскрыть некоторые молекулярные механизмы влияния ВПГ на сперматогенез. У трансгенных мышей со встроенным геном тимидинкиназы ВПГ-1 (HSV1-*tk*), были выявлены нарушения фертильности у самцов. При этом показано, что в семенниках на фоне повышенной экспрессии HSV1-*tk* происходит апоптоз сперматогониев, сперматоцитов, сперматид [20], появляются акросомные аберрации, а также структурные аномалии шейки и жгутика сперматозоида [30]. Предположительно вследствие ферментативной активности тимидинкиназы, накапливающейся в цитоплазме сперматид, происходит истощение запасов АТФ, необходимых для дальнейшего созревания половых клеток, что и лежит в основе нарушения фертильности у трансгенных мышей [20].

Для изучения влияния ГВ на сперматогенез мы получили органный культуру семенника мыши, а затем яичка человека, на которых показали гаметотоксический эффект ВПГ и ЦМВ [5, 9]. Так, на 14-й день инфекции количество сперматогониев в органный культуре яичка человека, зараженной ВПГ, было снижено по отношению к контролю на 54%, сперматоцитов – на 65%, круглых сперматид – на 72% [8]. Аналогичные данные были получены при заражении ЦМВ [43]. Методами иммуногистохимии и электронной микроскопии была подтверждена способность ГВ проникать в незрелые половые клетки [7, 43].

Для оценки воздействия ВПГ на отдельные стадии цитодифференцировки нами была получена органный культура семенников мышей-сосунков. Кратковременное культивирование эксплантов семенников 9-дневных мышей позволило анализировать дифференцировку сперматогониев в сперматоциты. Было показано, что через 5 дней в контрольной культуре в 19% семенных канальцев появляются сперматоциты, в то время как при ВПГ-инфекции дифференцировка сперматогониев в сперматоциты завершается только в 8% канальцев ($p < 0,05$). В аналогичном эксперименте с семенниками 17-дневных мышей было изучено прохождение половыми клетками мейотического деления в присутствии ВПГ: после 5 дней в культуре блок мейоза наблюдался в 60% канальцев инфицированных семенников.

Моделирование инфекционного процесса *in vivo* проводили путем внутрибрюшинного заражения 7-9-дневных мышей ВПГ. Это позволило нам изучать динамику инфекционного процесса, начиная со стадии, предшествующей формированию гематотестикулярного барьера (у мыши – 15–17-й день после рождения). Было показано, что в течение первых 7 дней после заражения происходит накопление вирусной ДНК и вирусных белков в семенниках, после чего наблюдается постепенная элиминация вируса из органа. Представляют интерес данные гистологического анализа, который показал, что морфологические нарушения в семенниках не уменьшаются, а, напротив, с течением времени нарастают. Так, количество канальцев, содержащих половые клетки с признаками апоптоза в семенниках инфицированных животных, увеличивается в 2 раза с 3-го по 27-й день инфекции, а в семенниках неинфицированных мышей не изменяется. При этом число канальцев с признаками активной пролиферации половых клеток в инфицированной культуре оказывается сниженным по сравнению с контролем, начиная с 7-го дня инфекции, без тенденции к последующему восстановлению.

Расхождение во времени между максимальной вирусной нагрузкой и морфологическими нарушениями свидетельствует о том, что воздействие вируса на сперматогенез, вероятно, носит не только прямой, но и опосредованный характер. Можно предположить, что вирус запускает патогенетические механизмы, которые продолжают действовать и после его элиминации из тканей семенника. Возможно, ВПГ-инфекция провоцирует систему интерферона на повышенную экспрессию генов, продукция которых оказывает мощное негативное действие на мужские половые клетки [50]. Другой возможный механизм – снижение иммунологической толерантности к мужским половым клеткам в результате нарушения гематотестикулярного барьера. В пользу последнего механизма свидетельствуют полученные нами данные ультраструктурного анализа сперматозоидов инфицированных мышей: до 15% гамет находились внутри фаголизосом макрофагов. Полученные данные позволяют предположить, что одним из механизмов нарушения фертильности является неадекватно повышенный иммунный ответ на вирусную инфекцию, который может индуцироваться на разных стадиях онтогенеза, в том числе в препубертатном периоде.

О роли ГВ в нарушении фертильности у мужчин косвенно свидетельствуют также данные об эффективности терапии *ex juvantibus*. Сообщалось о наступлении беременности у трех ранее бесплодных пар после прохождения партнером курса противовирусной терапии [34]. Другие авторы указывают на эффективность лечения ацикловиром у 5 из 12 бесплодных пар [35].

Роль мужского фактора в вертикальной передаче ГВ. Известно, что ВПГ и ЦМВ передаются половым путем и могут реплицироваться в эпителиальных клетках уро-

генитального тракта. Кроме того, ВПГ и ЦМВ обнаружены в эпидидимисе [21], простате [18, 42], семенных пузырьках [23, 33] – органах, принимающих участие в формировании семенной жидкости. Репликация ГВ в указанных органах может быть источником накопления вирусов в эякуляте в составе внеклеточной фракции.

Возможность внутригаметной ГВИ остается предметом научной полемики. В нескольких независимых исследованиях показано, что инкубация сперматозоидов человека с ВПГ и ЦМВ *in vitro* не приводит к проникновению вируса в клетку [24, 47, 52]. Однако в последнее время накапливаются данные о выявлении маркеров ГВ в мужских гаметех *ex vivo*. В сперматозоидах из эякулята обследованных мужчин выявляют ДНК ВПГ и ЦМВ методом ПЦР [2, 6], ПЦР *in situ* [7], ДНК-гибридизации [46], ДНК-гибридизации *in situ* [34]. Есть сообщения об обнаружении в сперматозоидах антигенов ГВ [3], а также инфекционной активности ВПГ и ЦМВ [6]. Методом электронной микроскопии в цитоплазматической капле сперматозоидов обнаружены вирусоподобные частицы, морфологически идентичные нуклеокапсидам ГВ [4].

Для разрешения указанного противоречия была предложена гипотеза, согласно которой ГВ попадают в гаметы на этапе пролиферации и дифференцировки половых клеток в яичке [4, 28]. Действительно, в ряде работ описано выявление в мужских гонадах маркеров ВПГ [10, 23, 24] и ЦМВ [22, 25, 39], однако мнения исследователей относительно клеток-мишеней вирусов расходятся. В некоторых работах показано присутствие ГВ в клетках герминативного эпителия – сперматоцитах [14, 28], сперматиде [12], сперматозоидах [14, 28]. Другие авторы указывают на то, что источником репликации ГВ в яичке служат соматические клетки: Лейдига [12], перитубулярные и эндотелиальные клетки интерстиция [55].

Изучая органную культуру яичка человека, мы использовали методы иммуногистохимии и электронной микроскопии для определения возможности вирусного инфицирования половых и соматических клеток семенника. Полученные результаты убедительно свидетельствуют в пользу присутствия ВПГ и ЦМВ не только в соматических (клетках Лейдига и Сертоли, фибробластах, миоидных клетках), но и, что более важно, в клетках-предшественниках сперматозоидов (сперматоцитах, сперматоцитах, сперматиде). Нам не удалось выявить инфицированные сперматозоиды на ранних стадиях заражения, что согласуется с ранее полученными данными о невосприимчивости зрелых мужских гамет к ГВИ. Однако исключительно важным представляется выявление ВПГ и ЦМВ в сперматозоидах на поздних сроках инфекции [7, 43]. У человека для образования сперматозоидов из ранних сперматид требуется около 2 нед. Наличие маркеров вируса в сперматиде с первых дней инфекции дает основание предположить, что инфицированные клетки продолжают спермиогенез, и через 14 дней это приводит к формированию сперматозоидов, содержащих вирус. Следует отметить, что количество вирусных частиц в клетках интерстиция значительно превышает вирусную нагрузку в половых клетках. Возможно, относительно низкий уровень содержания ГВ в герминативных клетках позволяет им завершить последующие этапы созревания.

Для оценки внутригаметной локализации ГВ в образцах эякулята мы использовали метод ПЦР *in situ*, который дает возможность визуализировать вирусную ДНК в мужских гаметех в виде метки и оценить количество сперматозоидов, пораженных вирусом. В условиях наших опытов доля ВПГ-инфицированных сперматозоидов в образцах составляла от 0,5 до 3,2% (в среднем 1,5%) от общего числа гамет. В пробах, содержащих ЦМВ, пораженными оказались от 0,25 до 15% (в сред-

нем 1,7%) сперматозоидов. Как следует из полученных результатов, большая часть подвижных сперматозоидов в инфицированном эякуляте свободна от вируса. По всей видимости, вероятность оплодотворения яйцеклетки инфицированным сперматозоидом, которую можно соотносить с долей зараженных гамет, в среднем составляет 1,5% [7, 43].

Некоторые исследователи пытаются воспроизвести вертикальную передачу ГВ с гаметами на животных моделях. Так, Р. Neighbour и соавт. [44] при инкубации ооцитов и сперматозоидов с мышинным ЦМВ *in vitro* наблюдали присутствие неинфекционных вирусных частиц в перивителиновом пространстве. Учитывая, что *zona pellucida* защищает ооцит от проникновения вирусов, авторы предположили, что вирус попадает в яйцеклетку вместе со сперматозоидом. Показана контаминация эмбрионов коровы, полученных *in vitro*, ГВ коров и вирусом диареи коров при использовании инфицированных сперматозоидов [59].

При применении другого способа заражения – микроинъекции ДНК ЦМВ мыши в мужской пронуклеус зиготы мыши J. Baskar и соавт. наблюдали уменьшение размеров плаценты, а также задержку и аномалии развития плода. Наличие ДНК ЦМВ мыши в тканях плода было показано методом ПЦР и ДНК-гибридизации [13]. Заражение эмбриона при инъекции вирусной ДНК в мужской пронуклеус имеет важное клиническое значение, так как означает возможность заражения яйцеклетки при лечении бесплодия методами ВРТ. Другие авторы при инъекции мышинового ЦМВ в мужской пронуклеус зиготы мышей выявляли вирусную ДНК до формирования бластоцисты у 56% эмбрионов, однако при формировании плода ДНК не определялась, заражение вирусом не влияло на выживаемость эмбрионов и не вызывало признаки ЦМВ-инфекции у потомства [55, 56].

Возможность вертикальной передачи с гаметами предполагают также для вируса герпеса человека 6-го типа. Стратегия данного вируса отличается от таковой других представителей семейства *Herpesviridae*: ДНК вируса способна встраиваться в теломерные участки хромосом (в том числе половых клеток), что обеспечивает репликацию генетического материала вируса при каждом клеточном делении [29].

Заключение. В совокупности данные о высокой частоте выявления ВПГ в эякуляте мужчин с бесплодием, ухудшении показателей качества спермы, изменении состава популяции НПК у ВПГ-инфицированных лиц, а также о прямом и опосредованном гаметотоксическом воздействии вируса в экспериментальных модельных системах указывают на то, что ВПГ играет определенную патогенетическую роль в формировании мужского бесплодия.

Вопрос об этиологической роли ЦМВ в развитии бесплодия у мужчин остается спорным. С одной стороны, описаны нарушения в составе популяции половых клеток как методом количественного кариологического анализа в эякуляте ЦМВ-инфицированных мужчин, так и на модели ЦМВ-инфекции яичка *in vitro*. С другой стороны, большинство исследователей указывают на отсутствие влияния вируса на показатели спермограммы. Учитывая относительно низкую частоту выявления ЦМВ в эякуляте, можно предположить, что изучение более репрезентативных популяционных групп мужчин с нарушениями фертильности позволит выяснить роль ЦМВ в развитии у них бесплодия.

Результаты проведенных работ имеют значение не только для фундаментальной вирусологии и теоретической медицины. Они важны также для практического здравоохранения. Установление связи между ГВИ эякулята и бесплодием у мужчин указывает на необходи-

мость включения исследования эякулята на маркеры ГВ (методом ПЦР, БКМ) в алгоритм диагностики мужского бесплодия. Выполнение данного вида исследования может быть рекомендовано также при использовании ВРТ или естественном планировании беременности для предотвращения риска вертикальной передачи ГВ с мужскими гаметатами. Этиологическая расшифровка диагноза при мужском бесплодии открывает перспективы использования специфической противовирусной терапии в лечении данных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулмеджидова А.Г., Курило Л.Ф., Шилейко Л.В. и др. Бессимптомная форма генитального герпеса и бесплодие у мужчин. Урология. 2007; 3: 56–9.
2. Бочарова Е.Н., Брагина Е.Н., Гусак Ю.К. и др. Спонтанное прерывание беременности, неудачи при использовании репродуктивных технологий и герпетическое инфицирование сперматозоидов. Андрология и генитальная хирургия. 2006; 1: 59–65.
3. Бочарова Е.Н., Абдумаликов Р.А., Брагина Е.Е. и др. Обнаружение белков и капсидов ВПГ в сперматозоидах человека. Докл. АН (клеточная биология). 2003; 6: 836–41.
4. Брагина Е.Е., Абдумаликов Р.А., Курило Л.Ф. и др. Выявление сперматозоидов, инфицированных вирусом простого герпеса. Вестник дерматологии и венерологии. 2000; 5: 18–22.
5. Климова Р.Р., Науменко В.А., Курило Л.Ф. и др. Влияние вируса простого герпеса на сперматогенез мыши при экспериментальной инфекции органной культуры фрагмента семенника. Андрология и генитальная хирургия. 2009; 4: 35–40.
6. Климова Р.Р., Чичев Е.В., Науменко В.А. и др. Вирус простого герпеса и цитомегаловирус в эякуляте мужчин: вирус простого герпеса чаще встречается при идиопатическом бесплодии и коррелирует со снижением показателей спермы. Вопросы вирусологии. 2010; 1: 12–6.
7. Науменко В.А., Климова Р.Р., Курило Л.Ф. Выявление вируса простого герпеса в мужских половых клетках при экспериментальной инфекции органной культуры семенника и в эякуляте мужчин с нарушениями фертильности. Акушерство и гинекология. 2010; 3: 42–6.
8. Науменко В.А., Тюленев Ю.А., Сегал А.С. и др. Влияние вируса простого герпеса на сперматогенез. Урология. 2011; 6: 32–6.
9. Тюленев Ю.А., Науменко В.А., Климова Р.Р. и др. Разработка органной культуры мужских гонад для вирусологических исследований. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2010; 5 (4): 66–9.
10. Alexander H. Herpes simplex virus: a cause for concern. Am. J. Med. Technol. 1982; 48: 241–5.
11. Bantel-Schaal U., Neumann-Haefelin D., Schleferstein G. Cytomegalovirus is absent from semen of a population of men seeking fertility evaluation. J. Infect. Dis. 1993; 168: 518–9.
12. Bascar J.F., Stanat S.C., Huang E.S. Cytomegalovirus infection of murine testicular interstitial Leydig cells. Infect. Immun. 1983; 40 (2): 726–32.
13. Baskar J.F., Furnari B., Huang E.S. Demonstration of developmental anomalies in mouse fetuses by transfer of murine cytomegalovirus DNA-injected eggs to surrogate mothers. J. Infect. Dis. 1993; 167: 1288–95.
14. Baskar J.F., Stanat S.C., Huang E.S. Murine cytomegalovirus infection of mouse testis. J. Virol. 1986; 57: 1149–54.
15. Bezold G., Politch J.A., Kiviat N.B. et al. Prevalence of sexually transmissible pathogens in semen from asymptomatic male infertility patients with and without leukocytospermia. Fertil. Steril. 2007; 87: 1087–97.
16. Bezold G., Schuster-Grusser A., Lange M. et al. Prevalence of human herpesvirus types 1–8 in the semen of infertility patients and correlation with semen parameters. Fertil. Steril. 2001; 76: 416–8.
17. Biggar R.J., Adersen H.K., Ebbesen P. et al. Seminal fluid excretion of cytomegalovirus related to immunosuppression in homosexual men. Br. Med. J. 1983; 286: 2010–2.
18. Boldogh I., Baskar J.F., Mar E.C. et al. Human cytomegalovirus and herpes simplex type 2 in normal and adenocarcinomatous prostate glands. J. Natl. Cancer Inst. 1983; 70: 819–26.
19. Bresson J.L., Clavequin M.C., Mazon M.C. et al. Risk of cytomegalovirus transmission by cryopreserved semen: a study of 635 semen samples from 231 donors. Hum. Reprod. 2003; 18: 1881–6.
20. Caia L-Y., Katob T., Nakayama M. et al. HSV type 1 thymidine kinase protein accumulation in round spermatids induces male infertility by spermatogenesis disruption and apoptotic loss of germ cell. Reprod. Tox. 2009; 27: 14–21.
21. Dalton A.D., Harcourt-Webster J.N. The histopathology of the testis and epididymis in AIDS. A post-mortem study. J. Pathol. 1991; 163: 47–52.
22. De Paep M.E., Guerrieri C., Waxman M. Opportunistic infections of the testis in the acquired immunodeficiency syndrome. Mt. Sinai J. Med. 1990; 57: 25–9.
23. Deture F.A., Drylie D.M., Kaufman H.E. et al. Herpesvirus type 2: isolation of seminal vesicle and testes. Urology. 1976; 7: 541–4.
24. Deture F.A., Drylie D.M., Kaufman H.E. Herpesvirus type 2: study of semen in male subjects with recurrent infections. J. Urol. 1978; 120: 449–51.
25. Dutko F.J., Oldstone M.B. Murine cytomegalovirus infects spermatogenic cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1979; 76: 2988–91.
26. Eggert-Kruse W., Reuland M., Johannsen W. et al. Cytomegalovirus (CMV) infection—Related to male and/or female infertility factors? Fertil. Steril. 2009; 91: 67–82.
27. el Borai N., Inoue M., Lefevre C. et al. Detection of herpes simplex DNA in semen and menstrual blood of individuals attending an infertility clinic. J. Obstet. Gynaecol. Res. 1997; 23: 17–24.
28. Gribencha S.V., Bragina E.E., Abdumalikov R.A. et al. Detection of type 2 herpes simplex virus in cells of spermatogenic epithelium in infected testis of guinea pigs. Bull. Exp. Biol. Med. 2007; 144: 73–6.
29. Hall C.B., Caserta M.T., Schnabel K. Chromosomal integration of human herpesvirus 6 is the major mode of congenital human herpesvirus 6 infection. Pediatrics. 2008; 122 (3): 513–20.
30. Huttner K.M., Pudney J., Milstone D.S. et al. Flagellar and acrosomal abnormalities associated with testicular HSV-tk expression in the mouse. Biol. Reprod. 1993; 49: 251–61.
31. Jordan M.C., Rousseau W.E., Noble G.R. et al. Association of cervical cytomegaloviruses with venereal disease. N. Engl. J. Med. 1973; 288: 932–4.
32. Kapranos N., Petrakou E., Anastasiadou C. et al. Detection of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and Epstein-Barr virus in the semen of men attending an infertility clinic. Fertil. Steril. 2003; 79 (Suppl. 3): 1566–70.
33. Kimura M., Maekura S., Satou T. et al. Cytomegalovirus inclusions detected in the seminal vesicle, ductus deferens and lungs in an autopsy case of lung cancer. Rinsho Byori. 1993; 41: 1059–62.
34. Kotronias D., Kapranos N. Detection of herpes simplex virus DNA in human spermatozoa by *in situ* hybridization technique. In Vivo. 1998; 12: 391–4.
35. Kundsinn R.B., Falk L., Hertig A.T. et al. Acyclovir treatment of twelve unexplained infertile couples. Int. J. Fertil. 1987; 32: 200–4.
36. Lang D.J., Kummer J.F. Demonstration of cytomegalovirus in semen. N. Engl. J. Med. 1972; 287: 756–8.
37. Lang D.J., Kummer J.F., Hartley D.P. Cytomegalovirus in semen. N. Engl. J. Med. 1974; 291: 121–3.
38. Levy R., Najioullah F., Keppi B. et al. Detection of cytomegalovirus in semen from a population of men seeking infertility evaluation. Fertil. Steril. 1997; 68: 820–25.
39. Macasaet F.F., Holler K.E., Smith T.F. et al. Cytomegalovirus studies of autopsy tissue. Incidence of inclusion bodies and related pathologic data. Am. J. Clin. Pathol. 1975; 63: 859.
40. MacGowan M.P., Haye K., Kovacs G.T. et al. Prevalence of cytomegalovirus and herpes simplex virus in human sperm. Int. J. Androl. 1983; 6: 331–6.
41. Mansat A., Mengelle C., Chalet M. et al. Cytomegalovirus detection in cryopreserved semen samples collected for therapeutic donor insemination. Hum. Reprod. 1997; 12: 1663–6.
42. Mastroianni A., Coronado O., Manfredi R. et al. Acute cytomegalovirus prostatitis in AIDS. Genitourin. Med. 1996; 72: 447–8.
43. Naumenko V.A., Tyulenev Yu.A., Yakovenko S.A. et al. Detection of human cytomegalovirus in motile spermatozoa and spermatogenic cells in testis organotypic culture. Herpesviridae. 2011; 2: 7. doi: 10.1186/2042-4280-2-7.
44. Neighbour P.A., Fraser L.R. Murine cytomegalovirus and fertility: potential sexual transmission and effect of this virus on fertilization in vitro. Fertil. Steril. 1978; 20: 216–22.
45. Neofytou E., Sourvinos G., Asmarianaki M. et al. Prevalence of human herpes virus types 1–7 in the semen of men attending an infertility clinic and correlation with semen parameters. Fertil. Steril. 2009; 91: 2487–94.
46. Pagano J.S. Diseases and mechanisms of persistent DNA virus infection: latency and cellular transformation. J. Infect. Dis. 1975; 132: 209.
47. Pallier C., Tebourbi L., Chopineau-Proust S. et al. Herpesvirus, cytomegalovirus, human sperm and assisted fertilization. Hum. Reprod. 2002; 17: 1281–7.

48. Rasmussen L., Morris S., Hamed K. et al. Human cytomegalovirus DNA is present in CD45+ cells in semen from human immunodeficiency virus-infected patients. *J. Infect. Dis.* 1995; 171: 432–6.
49. Rinaldo C.R.Jr., Kingsley L.A., Lyter D.W. et al. Excretion of cytomegalovirus in semen associated with HTLV-III seropositivity in asymptomatic homosexual men. *J. Med. Virol.* 1986; 20: 17–22.
50. Satie A.P., Mazaud-Guittot S., Seif I. et al. Excess type I interferon signaling in the mouse seminiferous tubules leads to germ cell loss and sterility. *J. Biol. Chem.* 2011; 286 (26): 23280–95.
51. Shen C., Chang S., Yang S. et al. Cytomegalovirus is present from semen of a population of men seeking fertility evaluation. *J. Infect. Dis.* 1994; 169: 222–3.
52. Sherman J.K., Morgan P.N. Effect of human semen on herpes-simplex virus-2. *Fertil. Steril.* 1989; 51: 186–9.
53. Spector S.A., Hirata K.K., Newman T. Identification of multiple cytomegalovirus strains in homosexual men with acquired immunodeficiency syndrome. *J. Infect. Dis.* 1984; 150: 953–6.
54. Tabrizi S.N., Skov S., Chandeying V. et al. Prevalence of sexually transmitted infections among clients of female commercial sex workers in Thailand. *Sex. Transm. Dis.* 2000; 21: 358–62.
55. Tebourbi L., Courtot A.M., Duchateau R. et al. Experimental inoculation of male mice with murine cytomegalovirus and effect on offspring. *Hum. Reprod.* 2001; 16: 2041–9.
56. Tebourbi L., Testart J., Cerutti I. et al. Failure to infect embryos after virus injection in mouse zygotes. *Hum. Reprod.* 2002; 17: 760–4.
57. Wald A., Matson P., Ryncarz A. et al. Detection of herpes simplex virus DNA in semen of men with genital HSV-2 infection. *Sex. Transm. Dis.* 1999; 26: 1–3.
58. Witz C.A., Duan Y., Burns W.N. et al. Is a risk of cytomegalovirus transmission during in vitro fertilization with donated oocytes? *Fertil. Steril.* 1999; 71: 302–7.
59. Wrathall A.E., Simmons H.A., Van Soom A. Evaluation of risks of viral transmission to recipients of bovine embryos arising from fertilisation with virus-infected semen. *Theriogenology.* 2006; 65: 247–74.
60. Wu K.H., Zhou Q.K., Huang J.H. et al. Infection of cytomegalovirus and herpes simplex virus and morphology of the infected spermatogenic cells in infertile men. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2007; 13: 1075–9.

Поступила 31.05.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013
УДК: 578.824.11:578.5(470+571)

Е.М. Полещук¹, Г.Н. Сидоров^{1,3}, С.В. Грибенча²

Итоги изучения антигенного и генетического разнообразия вируса бешенства в популяциях наземных млекопитающих России

¹ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора; ²ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России, Москва; ³ФГБОУ ВПО «Омский государственный педагогический университет»

Выполнен аналитический обзор результатов изучения антигенного и молекулярно-генетического разнообразия вирусов бешенства, циркулирующих на территории России. В результате собственных исследований и анализа литературных данных в стране выявлена циркуляция двух филогенетических групп вирусов: арктической и космополитной. Арктическая группа вирусов объединяет подгруппы собственно арктических и арктически подобных вирусов, космополитная – центрально-российскую, северо-восточно-европейскую, степную и кавказскую подгруппы вирусов. Установлено, что деление на подгруппы соответствует географическому распространению вирусов.

Ключевые слова: *Россия, вирус бешенства, антигенные и молекулярно-генетические варианты*

A Summary of the Data about Antigenic and Genetic Diversity of Rabies Virus Circulating in the Terrestrial Mammals in Russia

E. M. Poleshchuk¹, G. N. Sidorov¹, S. V. Gribencha²

¹ Omsk Research Institute of Natural Foci Infections, Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance, Omsk, Russia; ² Ivanovsky Institute of Virology, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow, Russia; ³ Omsk State Pedagogical University, Omsk, Russia

The data about antigenic and molecular-genetic diversity of the rabies virus circulating in Russia are reviewed. Based on our studies and the literature data analysis circulation of two phylogenetic virus groups in Russia was revealed: Arctic and cosmopolitan. The Arctic group includes the subgroups of proper Arctic and Arctic-like viruses; the cosmopolitan – Central Russian, Northeastern European and steppe. It was found that the division into subgroups corresponded to the geographic distribution of rabies viruses.

Key words: *rabies, Russia, antigenic and genetic variants of rabies virus*

Введение

Долгое время вирус бешенства считался однородным в антигенном отношении. С конца 1970-х годов благодаря применению моноклональных антител [52] стали возможными изучение разнообразия антигенной структуры рода лиссавирусов, идентификация серотипов и

антигенных вариантов. Возможности изучения разнообразия лиссавирусов значительно возросли после расшифровки структуры генома и разработки методов молекулярного типирования [29].

Цель работы – провести обзор зарубежных и отечественных, в том числе собственных, исследований, даю-

Контактная информация:

Полещук Елена Михайловна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр.; e-mail: e-poleshuk@yandex.ru