

Иммунные критерии активации герпесвирусной инфекции у женщин с физиологическим течением беременности

¹ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России, 123098, Москва; ²Клиника ОАО «Медицина», 125047, Москва

Реактивацию вируса простого герпеса (ВПГ) часто наблюдают у женщин во время беременности, однако возникающие при этом изменения в иммунной системе недостаточно изучены. В данной работе представлен сравнительный анализ выявления специфических противовирусных антител класса IgM и IgG, определения их титров и авидности в парных сыворотках 49 ВПГ-позитивных беременных женщин без отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза. Результаты серологического исследования сравнивали с количественным определением интерферона γ (ИФН γ) в образцах сыворотки крови, а также с уровнем спонтанной и индуцированной продукции цитокина лимфоцитами крови. Для этого забирали по 5,0 мл крови из вены при взятии на учет беременных женщин (на 9–11-й неделе беременности) и повторно – спустя 4 нед. Неспецифическую индукцию ИФН γ проводили с использованием фитогемагглютинина (ПанЭко, Россия). Концентрации приведенных иммунных маркеров в образцах оценивали методом иммуноферментного анализа с использованием сертифицированных коммерческих наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) и НПО «Диагностические системы» (Россия).

Ни у одной из 49 женщин не были выявлены IgM-антитела в парных сыворотках. Высокоавидные IgG-антитела были выявлены у всех женщин в титрах 1:50–1:100, однако при повторном заборе крови в образцах сыворотки 32 женщин (основная группа) обнаружено увеличение титров антител до 1:600–1:800. Женщины с отсутствием роста антител составили контрольную группу ($n = 17$). Количественный анализ ИФН γ у женщин обеих групп показал, что содержание цитокина в первых образцах сыворотки и уровень спонтанной продукции у женщин основной группы были статистически значимо выше, чем у женщин контрольной группы (4,2 против 2,7, $p = 0,05$; 7,5 против 2,0, $p = 0,03$ соответственно). В образцах крови, взятых спустя 4 нед, наблюдали снижение концентрации сывороточного ИФН γ (2,6 против 4,2, $p = 0,049$) и спонтанной ее продукции (4,5 против 7,5, $p = 0,046$) по сравнению с первыми образцами клинического материала.

Полученные данные продемонстрировали, что реактивация ВПГ-инфекции происходит у женщин с физиологически протекающей беременностью и отсутствием отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза. Увеличение концентрации ИФН γ в сыворотке крови и уровня спонтанной продукции цитокина является наиболее ранним признаком обострения инфекционного процесса у женщин во время беременности. Эти изменения предшествуют росту количества IgG-антител и приходят к нормальным значениям к моменту подъема уровня непрямого маркера ВПГ. Отсутствие IgM-антител к вирусу не является строгим критерием неактивной инфекции.

Ключевые слова: герпесвирусная инфекция; ВПГ; беременность; антитела; IgG; интерферон-гамма.

Для цитирования: Вопросы вирусологии. 2015; 60 (1): 37–40.

Lvov N.D.¹, Abdulmedzhidova A.G.²

Immune signs of activation of the herpes simplex virus in women with physiological pregnancy

¹ D.I. Ivanovsky Institute of Virology, Ministry of Health of the Russian Federation, 123098, Moscow, Russia; ² JSC Medicina, 125047, Moscow, Russia

Reactivation of the herpes simplex virus (HSV) is frequently observed in women during pregnancy. However, the concomitant changes in the immune system are still insufficiently understood. The goal of this work was to present a comparative analysis intended to identify specific antiviral IgM antibodies and IgG to determine their titles, concentration, and avidity in paired sera of 49 HSV-positive pregnant women without complicated obstetric-gynecological history. The serology results were compared with the quantitative determination in the serum IFN γ , as well as with the level of spontaneous and induced cytokine production by blood lymphocytes. For this purpose, 5.0 ml of blood from a vein was collected in pregnant women (9–11 weeks of gestation). The procedure was repeated in 4 weeks. The nonspecific induction of the IFN γ was performed using phytohemagglutinin (PanEco, Russia). Given the concentration of the immune markers in the samples, such values were evaluated by ELISA using certified commercial kits available from Vector-Best Ltd. (Russia) and Diagnostic System Scientific Manufacturing Association (Russia). IgM antibodies in paired sera had not been detected in any of the 49 women. High-avidity IgG antibodies were detected in all women in the titer 1:50 - 1:100, but in the second sample of sera from 32 women (study group) antibody titers were found to be as high as 1:600 - 1:800. The women with no growth of the serum antibodies were included in the control group ($n = 17$). Comparative analysis of the amount of IFN γ in sera showed that the content of the cytokine in the first blood sample and the level of the spontaneous production in women of the study group were statistically significantly higher than in the control group (4.2 vs. 2.7, $p = 0.05$; 7.5 vs. 2.0, $p = 0.03$, respectively). In the blood samples taken after 4 weeks the serum concentration of IFN γ (2.6 vs. 4.2, $p = 0.049$), and its spontaneous product (4.5 vs. 7.5, $p = 0.046$) were considerably lower than in the first blood samples. These results demonstrate that the reactivation of the HSV infection occurs in women with normal pregnancy and

the lack of complicated obstetric and gynecological history. Increasing the concentration of IFN γ serum levels and spontaneous cytokine production is the earliest sign of acute infection in the women during pregnancy. These changes precede the increase in the IgG antibodies and assume normal values when the level of indirect marker of HSV rises. The lack of the IgM antibodies to the virus is not a strict criterion of inactive infection.

Key words: herpes virus infection; HSV; pregnancy; antibodies; IgG; interferon-gamma.

Citation: *Voprosy virusologii. 2015; 60(1): 37–40. (In Russ.)*

Распространенность инфекции, вызванной вирусом простого герпеса (ВПГ), в популяции человека превышает 90% [1]. Заболевание характеризуется хроническим течением и реактивацией под влиянием внешних факторов (переохлаждение, инсоляция, стресс, иммуносупрессия), которые стимулируют экспрессию вирусного генома [2]. Обострение инфекции наблюдают также во время беременности [3], что обусловлено изменением уровня женских половых гормонов, участвующих в регуляции функции иммунной системы [4, 5]. Известно, что первичная ВПГ-инфекция приводит к врожденной герпесвирусной инфекции у новорожденного [3]. Рекуррентная инфекция характеризуется бессимптомным течением [6] и может привести к внутриутробному инфицированию плода, хотя частота поражения плода при вторичной инфекции низкая [7]. В то же время фундаментальных знаний об изменениях в иммунной системе при активации ВПГ-инфекции у женщин во беременности недостаточно, к тому же они противоречивы.

Целью данной работы было проведение сравнительного анализа концентраций антител класса IgM и IgG к антигенам ВПГ, уровня интерферона-гамма (ИФН γ) в сыворотке крови, а также показателей спонтанной и индуцированной продукции цитокина для диагностики реактивации герпесвирусной инфекции у ВПГ-позитивных беременных женщин.

Материалы и методы

Материал. Были обследованы 49 женщин в возрасте от 27 до 35 лет (средний возраст $31,7 \pm 3,3$ года), обратившихся в клинику ОАО "Медицина" для дородового наблюдения на 9–11-й неделе беременности в течение 2012 г. Ведение беременности осуществляли в соответствии с приказом Минздрава России от 12 ноября 2012 г. "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)" № 572н.

В выборку были включены ВПГ-позитивные женщины на основании детекции IgG-антител к белкам ВПГ типов 1 и 2 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА). Критериями исключения из выборки были отсутствие IgG анти-ВПГ в сыворотке крови (ВПГ-негативные женщины), наличие активной инфекции другой вирусной или бактериальной этиологии, системных аутоиммунных заболеваний и иммунодефицитных состояний, а также указания на отягощенный акушерско-гинекологический анамнез или бесплодие в анамнезе.

На основании добровольного информированного согласия пациенток и в соответствии со стандартами, утвержденными этическим комитетом ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава РФ, у всех женщин дважды забирали по 5 мл крови из вены для исследования содержания IgM- и IgG-антител к белкам ВПГ (анти-ВПГ) и количественного определения ИФН γ в сыворотке крови, а также для оценки уровня спонтанной и индуцированной продукции цитокина лимфоцитами крови. Первый забор крови осуществляли при взятии на учет беременных женщин (на 9–11-й неделе беременности), повторный – спустя 4 нед. Образцы полученных сывороток хранили в виде аликвот при -40°C до проведения ИФА.

Количественный анализ антител к белкам ВПГ (анти-ВПГ). Для выявления противовирусных антител класса IgM использовали набор «ВектоВПГ-IgM» фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Определение IgG-антител проводили с помощью сертифицированных коммерческих наборов для ИФА «ДС-ИФА-Анти-ВПГ-1,2-0» фирмы НПО «Диагностические системы» (Россия). Для оценки роста анти-ВПГ проводили детекцию антител в парных сыворотках. Анализ и интерпретацию результатов осуществляли в соответствии с инструкциями фирмы-производителя. Результаты представляли в титрах и в коэффициентах позитивности (КП).

Определение avidности антител. Индекс avidности специфических IgG определяли с помощью набора «ДС-ИФА-Анти-ВПГ-1,2-С-Авидность» фирмы НПО «Диагностические системы» (Россия). Результаты оценивали согласно рекомендациям фирмы-производителя.

Количественный анализ ИФН γ . Одновременно с серологическим исследованием у беременных женщин изучали содержание ИФН γ в сыворотке крови, а также уровень спонтанной и индуцированной продукции цитокина лимфоцитами периферической крови. Для этого венозную кровь забирали в пробирки, содержащие гепарин. С целью определения спонтанного уровня ИФН γ десятикратно разведенную кровь (после удаления плазмы) культивировали в среде RPMI 1640 («ПанЭко», Россия), содержащей 5% бычьей эмбриональной сыворотки («ПанЭко», Россия), в условиях 5% CO $_2$ и 37 $^{\circ}\text{C}$. Для неспецифической индукции ИФН γ в среду культивирования добавляли фитомагглютинин («ПанЭко», Россия) в концентрации 5 мкг/мл и инкубировали при тех же условиях. Через 20 ч отбирали супернатант и хранили в виде аликвот при -40°C до проведения ИФА. Для оценки уровня цитокина в сыворотке крови и в аликвотах культуральных жидкостей использовали сертифицированный коммерческий набор для ИФА фирмы «ВекторБест» (Россия). Чувствительность тест-системы составила 2 пкг/мл.

В работе не использован метод ПЦР для диагностики вируса в связи с тем, что скрининговое исследование на ВПГ данным методом не является обязательным в соответствии с приказом № 572н Минздрава России от 12 ноября 2012 г. Молекулярно-биологические исследования ВПГ-инфекции проводятся у женщин группы риска либо при наличии клинического эпизода заболевания.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Excel и Biostat. Для анализа уровня ИФН γ и антител к ВПГ оценивали нормальность выборки путем определения среднего значения КП антител и медианного значения, так как нормальная выборка характеризуется совпадением указанных параметров [8]. При установленной нормальной выборке математическую обработку данных проводили с помощью парного критерия Стьюдента, при ненормальной выборке использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты

На основании результатов обследования в соответствии с приказом Минздрава России № 572н от 12 ноября 2012 г. установлено, что у всех наблюдавшихся женщин беременность протекала без патологии.

Таблица 1
Количественная оценка содержания антител класса IgG к ВПГ (в КП) в парных сыворотках беременных женщин

Исследованный материал (сыворотка крови)	Основная группа (n = 32)	Контрольная группа (n = 17)
I забор крови	1,83 ± 0,9*	4,7 ± 2,8
II забор крови	5,3 ± 1,4*	5,15 ± 2,57

Примечание. * – статистическая значимость, парный критерий Стьюдента, $p = 0,0001$.

Из инфекционного анамнеза: 11 женщин указывали на герпесвирусное поражение периоральной области с частотой 1–2 раза в год, 2 пациентки – на единственный эпизод генитального герпеса, 36 женщин отрицали клинически выраженные проявления ВПГ-инфекции любой локализации.

Результаты серологического исследования представлены в табл. 1, концентрации IgG-антител выражены в КП. В образцах сывороток первого забора материала у 49 женщин с нормально развивающейся беременностью обнаружены IgG-антитела к белкам ВПГ в титре 1:50–1:100 и ни в одном случае не выявлены IgM. Изучение индекса авидности IgG показало, что у всех женщин обнаружены высокоавидные вирусспецифические антитела (индекс авидности ≥ 90). В сыворотках, полученных в результате повторного забора крови, также не выявили антитела класса IgM к белкам ВПГ, однако у части беременных женщин наблюдали увеличение концентрации IgG анти-ВПГ (титр антител составил 1:600–1:800). На основании этого критерия 49 женщин были разделены на две группы: основную группу (n = 32) составили женщины, у которых во вторых образцах сывороток наблюдали рост антител к вирусу по сравнению с первыми образцами; в контрольную группу (n = 17) вошли женщины, у которых содержание изученных антител в парных сыворотках было сопоставимым.

В работе проведена количественная оценка содержания сывороточного ИФН γ , а также уровня спонтанной и индуцированной продукции цитокина у женщин обеих групп. Данные приведены в табл. 2, из которой видно, что в первых образцах клинического материала у женщин основной группы уровень ИФН γ выше, чем у женщин контрольной группы, при этом концентрации цитокина в сыворотках и уровень спонтанной продукции были увеличены в статистически значимых пределах (p

= 0,05 и $p = 0,03$ соответственно). В клиническом материале, полученном спустя 4 нед, не выявили различий в содержании ИФН γ у женщин обеих групп.

Кроме того, по результатам, представленным в табл. 2, концентрация сывороточного ИФН γ и спонтанная продукция цитокина у женщин основной группы статистически значимо выше в первых образцах, чем во вторых ($p = 0,049$ и $p = 0,046$ соответственно), тогда как концентрации индуцированной продукции ИФН γ не различались. У женщин контрольной группы в парных образцах крови были получены сопоставимые уровни цитокина.

Обсуждение

В работе оценивали показатели иммунного ответа у беременных женщин при активации ВПГ-инфекции: уровень непрямого маркера вируса и провоспалительный цитокин – ИФН γ . Выбор данного цитокина был основан на том, что при нормальном иммунном ответе на ВПГ-инфекцию наблюдают корреляцию между активностью заболевания и концентрацией ИФН γ [9, 10]. ИФН γ синтезируется CD4 $^{+}$ - и CD8 $^{+}$ -Т-лимфоцитами [11] в ответ на их стимуляцию вирусными антигенами [12]. Количество ИФН γ -синтезирующих CD4 $^{+}$ - и CD8 $^{+}$ -клеток (ВПГ-специфичных) составляет от 0,2 до 1% от общего числа мононуклеаров в периферической крови [13, 14]. Цитокин обладает множеством функций: активирует естественные клетки-киллеры, дендритные клетки, макрофаги и частично Т-клетки [15], что приводит к локализации инфекционного очага. Кроме того, ИФН γ оказывает прямое влияние на ВПГ путем супрессии вирусного белка ICP4 [16].

Всем беременным женщинам было проведено серологическое исследование. У 49 женщин ни в одном из изученных образцов сывороток не были выявлены антитела класса IgM. Вследствие низкой частоты обнаружения IgM анти-ВПГ при рекуррентной ВПГ-инфекции некоторые исследователи считают, что детекция этих антител может применяться в качестве вспомогательного теста для диагностики обострения заболевания [17]. При изучении IgG анти-ВПГ у 32 беременных женщин из 49 (основная группа) обнаружили статистически значимое увеличение количества антител, что является одним из признаков активности ВПГ-инфекции. Представляют интерес результаты исследования ИФН γ у этой группы женщин (n = 32). В первых образцах содержание цитокина в сыворотке и спонтанная его продукция достоверно выше, чем у женщин контрольной группы (n = 17), что свидетельствует об эндогенном стимулировании интерферонпродуцирующих клеток вирусом [18]. С другой стороны, значения индуцированной продукции цитокина в группах не различались – признак отсутствия функционального истощения Т-лимфоцитов в результате хронически активной ВПГ-инфекции [19].

Был проведен сравнительный анализ содержания ИФН γ и IgG анти-ВПГ в сыворотках, полученных с интервалом 4 нед. Установлено, что повышение содержания сывороточного и спонтанного ИФН γ предшествовало подъему уровня IgG-антител. К моменту детекции роста непрямого маркера ВПГ происходило снижение концентрации указанных фракций цитокина. Результат объясняется тем, что наиболее ранней иммунной реакцией на ВПГ-инфекцию является синтез ИФН γ [20], что подтверждается обнаружением рецептора α к ИФН γ (ИФН γ -R α) на поверхности вируссодержащих клеток через 4 ч после инфицирования [21]. Об этом также свидетельствует увеличение уровня цитокина у серонегативных партнеров ВПГ-позитивных

Таблица 2
Сравнительный анализ концентрации ИФН γ в парных сыворотках беременных женщин, у которых наблюдали рост уровня IgG к ВПГ и беременных женщин с отсутствием увеличения количества IgG-антител

Объект исследования	Медианные значения концентраций ИФН γ , пкг/мл		p (критерий Манна-Уитни)	
	основная группа (n = 32)	контрольная группа (n = 17)		
I забор крови	Сыворотка крови	4,2*	2,7	0,05
	Спонтанная продукция	7,5**	2,0	0,03
	Индукцированная продукция	1861,6	1374,9	0,2
II забор крови	Сыворотка крови	2,6*	1,98	0,8
	Спонтанная продукция	4,5**	3,6	0,31
	Индукцированная продукция	1784,7	1253,6	0,12

Примечание. * – $p = 0,049$, ** – $p = 0,046$.

лиц [22] и у пациентов с бессимптомным течением герпесвирусной инфекции [23]. С другой стороны, ИФН γ оказывает ингибирующее действие на функцию клеток Т-хелперы 2 и В-клетки, что приводит к более отсроченному гуморальному иммунному ответу на вирус [24].

У обследованных женщин по данным УЗИ и биохимических маркеров первого скринингового исследования не выявлено негативного влияния активации ВПГ-инфекции на плод. Это объясняется выборкой наблюдений, в которую были включены ВПГ-положительные женщины с отсутствием заболевания в анамнезе или редкими клиническими проявлениями его, что свидетельствует о нормальном функционировании иммунной системы. Показано, что рекуррентная герпесвирусная инфекция в I триместре беременности приводит к внутриутробному инфицированию плода в 1% случаев, тогда как в III триместре – в 30–50% случаев [6].

Суммируя полученные данные, можно заключить, что реактивация ВПГ-инфекции происходит в том числе у женщин с физиологически протекающей беременностью и отсутствием отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза. Увеличение концентрации сывороточного ИФН γ и уровня спонтанной продукции цитокина может быть единственным проявлением обострения инфекционного процесса у женщин во время беременности, тогда как отсутствие IgM-антител к вирусу не является строгим критерием латентной ВПГ-инфекции, а обнаружение роста содержания IgG анти-ВПГ позволяет с опозданием судить об активации инфекционного процесса.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES |

1. Michael P. Nicoll, João T Proença, Stacey Efstathiou. The molecular basis of herpes simplex virus latency. *FEMS Microbiol Rev.* 2012; 36 (3): 684–705.
2. Guey-Chuen Perng, Clinton Jones. Towards an Understanding of the Herpes Simplex Virus Type 1 Latency-Reactivation Cycle. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2010; 262 415.
3. Singhal P., Naswa S., Marfatia Y.S. Pregnancy and sexually transmitted viral infections. *Indian J. Sex. Transm. Dis.* 2009; 30 (2): 71–8.
4. Kaushic C., Roth K.L., Anipindi V., Xiu F. Increased prevalence of sexually transmitted viral infections in women: the role of female sex hormones in regulating susceptibility and immune responses. *J. Reprod. Immunol.* 2011; 88 (2): 204–9.
5. Wira C.R., Fahey J.V., Ghosh M., Patel M.V., Hickey D.K., Ochiel D.O. Sex hormone regulation of innate immunity in the female reproductive tract: the role of epithelial cells in balancing reproductive potential with protection against sexually transmitted pathogens. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010; 63(6): 544–65.
6. Anzivino E., Fioriti D., Mischitelli M., Bellizzi A., Barucca V., Chiarini F. et al. Herpes simplex virus infection in pregnancy and in neonate: status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention. *Virology Journal.* 2009; 6: 40.
7. Gianluca Straface, Alessia Selmin, Vincenzo Zanardo, Marco De Santis, Alfredo Ercoli, and Giovanni Scambia. Herpes Simplex Virus Infection in Pregnancy. *Infect. Dis Obstet Gynecol.* 2012; 2012: 385 697.
8. Гланц С. *Медико-биологическая статистика.* М.: Практика: 1998. [Glants S. *Biomedical Statistics (Mediko-biologicheskaya statistika).* Moscow: Praktika; 1998]. (in Russian)

9. Spruance S.L., Tyring S.K., Smith M.H., Meng T.C. Application of a topical immune response modifier, resiquimod gel, to modify the recurrence rate of recurrent genital herpes: a pilot study. *J. Infect. Dis.* 2001; 184: 196–200.
10. McKenna D. B., Neill W. A., Norval M. Herpes simplex virus-specific immune responses in subjects with frequent and infrequent orofacial recurrences. *Br. J. Dermatol.* 2001; 144: 459–64.
11. Held K., Derfuss T. Control of HSV-1 latency in human trigeminal ganglia-current overview. *J. Neurovirol.* 2011; 17 (6): 518–27.
12. Tang V.A., Rosenthal K.L. Intravaginal infection with herpes simplex virus type-2 (HSV-2) generates a functional effector memory T cell population that persists in the murine genital tract. *J. Reprod. Immunol.* 2010; 87 (1–2): 39–44.
13. Hosken N., McGowan P., Meier A., Koelle D.M., Sleath P., Wagener F. et al. Diversity of the CD8+ T cell response to herpes simplex virus type 2 proteins among persons with genital herpes. *J. Virol.* 2006; 80: 5509–15.
14. Posavad C.M., Wald A., Hosken N., Huang M.-L., Koelle D.M., Corey L. T cell immunity to herpes simplex virus in seronegative persons: silent infection or acquired immunity. *J. Immunol.* 2003; 170: 4380–8.
15. Huang W.Y., Su Y.H., Yao H.W., Ling P., Tung Y.Y., Chen S.H. et al. Beta interferon plus gamma interferon efficiently reduces acyclovir-resistant herpes simplex virus infection in mice in a T-cell-independent manner. *J. Gen. Virol.* 2010; 91 (Pt 3): 591–8.
16. Van Opendenbosch N., De Regge N., Van Poucke M., Peelman L., Favoreel H.W. Effects of interferon on immediate-early mRNA and protein levels in sensory neuronal cells infected with herpes simplex virus type 1 or pseudorabies virus. *Vet. Microbiol.* 2011; 152 (3–4): 401–6.
17. Choudhry S., Ramachandran V.G., Das S., Bhattacharya S.N., Mogha N.S. Serological profile of HSV-2 in patients attending STI clinic: evaluation of diagnostic utility of HSV-2 IgM detection. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2009; 52 (3): 353–6.
18. Ершов Ф.И., Киселев О.И. *Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств).* Монография. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005. [Ershov F.I., Kiselev O.I. *Interferons and their inducers (from molecules to medicine) (Interferony i ih induktory (ot molekuly do lekarstv)).* Moscow: GEOTAR-Media; 2005]. (in Russian)
19. Chentoufi A.A., Kritzer E., Tran M.V., Dasgupta G., Lim C.H., Yu D.C. et al. The herpes simplex virus 1 latency-associated transcript promotes functional exhaustion of virus-specific CD8+ T cells in latently infected trigeminal ganglia: a novel immune evasion mechanism. *J. Virol.* 2011; 85 (17): 9127–38.
20. Chentoufi A.A., Dervillez X., Dasgupta G., Nguyen C., Kabbara K.W., Jiang X. et al. The herpes simplex virus type 1 latency-associated transcript inhibits phenotypic and functional maturation of dendritic cells. *Viral Immunol.* 2012; 25 (3): 204–15.
21. Li Liang and Bernard Roizman Expression of Gamma Interferon-Dependent Genes Is Blocked Independently by Virion Host Shutoff RNase and by US3 Protein Kinase. *J. Virol.* 2008; 82(10): 4688–96.
22. Posavad C.M., Remington M., Mueller D.E., Zhao L., Magaret A.S., Wald A. et al. Detailed characterization of T cell responses to herpes simplex virus-2 in immune seronegative persons. *J. Immunol.* 2010; 184 (6): 3250–9.
23. Singh R., Kumar A., Creery W.D., Ruben M., Guiluvi A., Diaz-Mitoma F. Dysregulated expression of IFN-gamma and IL-10 and impaired IFN-gamma-mediated responses at different disease stages in patients with genital herpes simplex virus-2 infection. *Clin. Exp. Immunol.* 2003a; 133: 97–107.
24. Игнатов П.Е. *Иммунитет и инфекция.* М.: Время; 2002. [Ignatov P.E. *Immunity and Infection (Immunitet i infektsiya).* Moscow: Vremya; 2002]. (in Russian)

Поступила 16.01.14

Received 16.01.14