

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОГЕРПЕТИЧЕСКИХ ВАКЦИН

Чепурнова Н.С., Маркелова Е.В., Яковлева Ю.В.

ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток, Россия (690002, Владивосток, пр. Острякова, 2), e-mail: mail@vgmu.ru

Разработка эффективной вакцины Herpes simplex virus (HSV) осложняется некоторыми из уникальных характеристик вирусов герпеса. К ним относятся: сложность цикла репликации вируса (т.е., первичный, скрытая и рецидивирующая фазы инфекции); относительно низкое понимание основных эффекторных механизмов иммунитета герпеса, которые контролируют каждую из трех фаз; сложные стратегии иммуносупрессии (например, подавление антигенпрезентирующего механизма – геном ICP47); идентификация защитных антигенов и эпитопов из более чем 84 видов белка, кодируемых геном вируса герпеса. Большинство крупных клинических испытаний HSV-2 вакцины были безуспешными несмотря на многообещающие результаты нескольких вакцин-кандидатов в исследованиях на животных и в начальной фазы испытаний на людях. Они были сосредоточены на использовании рекомбинантных HSV-вирусных эпитопов, таких как gB, gC, gD и gG (субъединичные гликопротеины разных классов), некоторых очищенных специфических пептидов, вирусных ДНК или плазмид, экспрессирующие один или более HSV белки (генетическая иммунизация), а также целых инактивированных/ генетически ослабленных / дефектных по репликации вирусов.

Ключевые слова: вирус простого герпеса, вакцина.

PROSPECTS OF VACCINES ANTIHERPETIC

Chepurnova N.S., Markelova E.V., Yakovleva J.V.

"Pacific State Medical University" Ministry of Health of Russian Federation, Vladivostok, Russia (690002, Vladivostok, pr. Ostryakova, 2), e-mail: mail@vgmu.ru

The development of an effective vaccine against Herpes simplex virus (HSV) is complicated by some of the unique characteristics of the herpes virus. They include: the complexity of the viral replication cycle (ie, primary, latent and recurrent phase of infection); relatively poor understanding of the basic effector mechanisms of immune virus that control each of the three phases; complex strategies of immunosuppression (eg, inhibition of antigen-presenting mechanism - gene ICP47); Identification of protective antigens and epitopes from more than 84 species of the protein encoded by the genome of the herpes virus. The majority of clinical trials of HSV-2 vaccine have been unsuccessful despite the promising results of several vaccine candidates in animal studies and in the initial phase of testing in humans. They have focused on the use of recombinant HSV-viral epitopes such as gB, gC, gD, and gG (subunit glycoproteins of different classes), some refined specific peptides, viral DNA or plasmids expressing one or more HSV proteins (genetic immunization), and also whole inactivated / attenuated genetically / replication defective viruses.

Keywords: herpes simplex virus, vaccine.

В мире проживает более 1 блн. человек, инфицированных Herpes simplex virus (HSV) – 1 и 2, ежегодно прирост инфицированных составляет не менее 25 млн человек [49]. Распространенность и частота возникновения инфекции определяется наличием вирус-специфических антител у восприимчивых организмов. В 85–90 % случаев первичная инфекция протекает бессимптомно и только в 10–15 % – в виде клинической инфекции [38]. Около 1 млрд человек – одна шестая часть населения мира, инфицированы ВПГ-2 типа [29]. Генитальный герпес (ГГ) занимает 3-е место среди инфекций, передаваемых половым путем, уступая по частоте лишь гонорее и негонококковым уретритам [19]. Рост числа этого заболевания среди работоспособных людей репродуктивного возраста представляет

социально-экономическую проблему для многих стран мира, у мужчин и женщин распространенность ВПГ-2 возрастает с увеличением возраста пациентов [25; 24; 16; 23; 43]. Вирусы герпеса обладают уникальными свойствами, оказывая непосредственное цитопатическое, тератогенное или мутагенное действие [15; 2; 7; 25]. Хроническая рецидивирующая герпесвирусная инфекция ассоциирована со многими соматическими болезнями. Рецидивы заболевания HSV являются основным фактором повышенного риска развития слепоты, энцефалита, сахарного диабета 2 типа, ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. васкулопатий (в связи с увеличением продукции провоспалительных цитокинов и факторов роста в эндотелии сосудов), болезни Альцгеймера [28; 36; 39].

Терапия больных HSV индивидуальна и зависит от формы инфекции, тяжести, частоты рецидивов. Она включает этиотропное, патогенетическое и симптоматическое направления. Целью этиопатогенетической терапии ГГ является прекращение выделения вируса из мочеполовых органов и предотвращение распространения инфекции [10]. Согласно клиническим рекомендациям стандартом фармакотерапии пациентов с ГГ является эпизодическая или супрессивная терапия ациклическими нуклеозидами, высокая эффективность которых в терапии различных форм герпесвирусных инфекций доказана многочисленными исследованиями [9; 20; 1; 17]. Однако стали появляться работы, свидетельствующие об увеличении резистентности к лечению ацикловиром [22; 6; 13]. При герпесе, как и при других хронических заболеваниях с персистенцией вируса, развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью различных факторов иммунной системы и ее неспособностью элиминировать вирус из организма, и монотерапия противовирусными препаратами не позволяет достигать желаемых результатов [11]. Большинство авторов считают, что лечение герпетической инфекции должно быть комплексным: этиологическим и патогенетическим, с использованием комбинации различных лекарственных средств с различным механизмом действия как в остром периоде (первичная инфекция или рецидив), так в периоде реконвалесценции и в межрецидивном периоде [14; 9; 18; 20; 1; 8; 11].

Вакцинопрофилактика является более эффективной стратегией профилактического подхода, направленной на снижение заболеваемости генитальным герпесом [37; 47], хотя ряд исследователей считает, что надежды, возлагаемые на специфическую вакцинопрофилактику, не оправдали себя [8; 45].

Попытки разработки вакцины против HSV были предприняты еще в 1930 году. Вакцины были оценены как профилактические и терапевтические. Профилактические вакцины предотвращают заражение HSV-2-инфекцией и/или допускают развитие заболевания, в то время как терапевтические вакцины минимизируют тяжесть заболевания

и/или предотвращают рецидивы HSV у уже инфицированных лиц. По мнению многих ученых, усилия должны, в первую очередь, сосредоточиться на развитии профилактических вакцин, пока не будет больше изучена биология и иммунология реактивации [34]. Терапевтические вакцины уменьшают число латентных копий ДНК HSV в ганглиях и способность уклонения HSV от иммунного ответа организма, стимулируют усиление CD8+ и CD4+ Т-клеточных ответов, систему комплемента и образование нейтрализующих антител в месте развития инфекции [34]. Поэтому большинство существующих вакцин полагаются на нейтрализующие антитела [44], которые способны индуцировать совершенно другие типы иммунных реакций, в том числе местный ответ В-клеток, для того, чтобы защитить организм человека от вируса герпеса при условии достаточной концентрации антител [45].

Большое количество исследований было направлено на развитие эпитоп-опосредованной Т-клеточной вакцины против герпеса, которая основана на идентификации и включении иммуногенных эпитопов Т-клеток, которые бы подавили вирус [29]. Н. Shin et al. (2012) описывает стратегию создания вакцины «primeandpull»: обычная парентеральная вакцинация для выявления системного Т-клеточного ответа и забор активированных Т-клеток с применением хемокинов для создания долгосрочных пулов, которые опосредуют защитный иммунитет [44]. В 2013 году Н. Shin с соавт. провели профилактические испытания вакцины против HSV-2. Две субъединичные вакцины, направленные против любого HSV-2 гликопротеина В и D (Хирон) или гликопротеина D (Herpevac, GSK) в одиночку. Ученые выявили, что обе вакцины стимулируют Th1 ответ [45].

Следуя концепции, которая определяет генитальный герпес как воспалительное состояние, опосредованное провоспалительными цитокинами и хемокинами [26], была разработана стратегия вакцинации «простое хемокиновое притяжение». Это альтернатива прямой иммунизации половых путей, которая устанавливает надежный, длительный иммунитет (до 12 недель) с минимальным местным воспалением. Местное применение хемоаттрактантов стимулирует приток (выход) Т-клеток и формирует долгосрочные пулы Т-клеток в периферических тканях, в результате чего сначала генерируются стойкие системные клеточные иммунные ответы, которые затем перенаправляются в половые пути [44]. S. Gorander et al. (2012) испытывали зрелую форму гликопротеина G (MGG-2) HSV-2 для иммунизации мышей в виде моноварианта, либо в сочетании с адъювантной вакциной CpG, после чего была проведена провокация: во влагалище была введена летальная доза штамма HSV-2. Установлено, что рассматриваемая сочетанная вакцина может явиться перспективной для иммунизации людей [35]. Другое исследование было посвящено изучению эпитопов гликопротеинов HSV-2, которые обнаруживали на плазматических мембранах клеток, и выступали в качестве антигенных структур для клеточных и гуморальных реакций. Таким

образом, только пять эпитопов показали высокую антигенность, это позволило стимулировать выработку антител к HSV-2 у мышей, что было подтверждено экспериментальным путем [41].

В исследовании F. Chiappesietal. (2012) оценивалась вакцина HSV-1 gB1 против HSV-1 и HSV-2 у мышей. Ученые заключили, что вакцинация gB1 вызвала образование перекрестно-нейтрализующих антител и клеточно-опосредованный иммунный ответ, который защитил 100 % особей от HSV-1 и 75 % особей от HSV-2 [30]. Важно отметить, что вакцинация предотвратила смерть 83 % животных, инфицированных HSV-2 такой дозой, которая убила 78 % невакцинированных особей [30]. Другой кандидат вакцины состоит из 32 синтетических пептидов, полученных из конъюгированного HSV с белками теплового шока человека 70 (hsp70) (Agenus). Эта вакцина вызывает продукцию IFN γ и Т-клеточные реакции, она безопасна и хорошо переносима для человека [45].

В качестве терапевтического средства также целесообразно применение G2 пептида, который способен выполнять роль молекулы доставки, уменьшать цитотоксичность в отношении здоровых клеток и оказывать противовирусное действие. G2 пептид предотвращает прикрепление вируса и его слияние с клетками хозяина, тем самым уменьшая его проникновение, а также подавляет передачу вирионов от клетки к клетке и образование бляшек, индуцированных HSV [26].

Североамериканские ученые разработали высокоочищенную версию вакцины против HSV-2 ACAM529, которая может быть применима в вакцинировании людей [40]. Целью исследования итальянских ученых было изучить возможность интраназальной иммунизации с помощью неионных поверхностно-активных везикул, содержащих либо переработанный гликопротеин В вируса герпеса 1 типа, или полилизин-пептиды для иммунизации мышей против HSV [31]. R. Cortesietal. (2013) пришли к выводу, что вакцинация мышей препаратом гликопротеина В приводит к Th 1-зависимому иммунному ответу и выражается в повышении уровня Ig2a в плазме, кроме того, интраназальная иммунизация везикулами гликопротеина В может обеспечить защиту от HSV-2.

M. Skoberne et al. (2013) оценивали вакцину GEN-003/ММ-2 по ее способности индуцировать широкий спектр иммунного ответа у мышей и терапевтическую эффективность HSV-2 у инфицированных морских свинок. GEN-003 состоит из HSV-2 гликопротеина D2 (GEN-0032TMR340) и укороченной формы полипептида 4 (ICP4383-766), соединенной с матрицей М-2 (ММ-2). Вакцинация мышей GEN-003/ММ-2 привела к значительному сокращению как распространенности, так и тяжести повреждений у HSV-2 инфицированных морских свинок. Авторами сделаны выводы о возможной роли

иммунотерапевтической вакцинации GEN-003/ММ-2 в качестве жизнеспособной альтернативы противовирусных препаратов в лечении и контроле генитального герпеса [42].

Ряд исследований Mahajan B. B. et al. (2013) подтвердили эффективность Zn^{2+} в подавлении вирусов герпеса. Местное применение 4 % сульфата цинка ($ZnSO_4$) оказывает эффективное терапевтическое воздействие (образование корок в течение 1–3 дн.; полное заживление в течение 6–12 дн.) не только для лечения генитального герпеса, но и для предотвращения рецидивов и продления ремиссии, без каких-либо побочных эффектов, что было доказано с помощью рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования [37].

Более новый подход получения вакцины из инактивированных субъединиц основан на попытке сгенерировать сбалансированный ответ Т-клеток и антител посредством использования Т-клеточных эпитопов, полученных из белка ICP4 и антител, продуцируемых на гликопротеин gD-2, в сочетании с фирменным адъювантом Matrix-M [46].

Рекомбинантная CJ9-gD вакцина вызывает сильные защитные иммунные ответы против первичной и рецидивирующей HSV-инфекций половых органов и подавляет степень латентной инфекции [47]. Синтетические агонисты TLR2,3,7 и 9 разработаны для активации врожденного иммунного ответа, тем самым увеличивая порог инфекции или ослабляя текущие эпизоды [47].

Вакцины из гликопротеина С HSV-1 (C1) и гликопротеина С HSV-2 (C2) используются в комбинации, как субъединичные антигены (gD1 и gD2), предотвращающие уклонение вируса от иммунных ответов, опосредованных компонентом комплемента C3b, который приводит к нейтрализации вируса, лизису инфицированных клеток и повышению В- и Т-клеточных реакций (двухвалентные субъединичные вакцины C2 / gD2 обеспечили лучшую защиту от регулярных эпизодов HSV-2, чем одновалентные, особенно в присутствии человеческого комплемента, на моделях животных) [27].

Попытки создания живой ослабленной вакцины против HSV были сосредоточены на «конструировании» ослабленных вирусов, которые могли бы генерировать более стойкую активацию гуморальных и клеточных иммунных реакций и сводить к минимуму потенциальную вирулентность патогенов в организме человека [46]. В ходе эксперимента на мышях был сконструирован мутантный вирус VC2 с делециями в пределах генов, кодирующих гликопротеин К (gK) и белок UL20, который эффективно реплицируется в инфицированных клетках в пробирке. Одна такая внутримышечная вакцинация вирусом VC2 (при высокой инфекционной дозе - 107 БОЕ) обеспечила надежный гуморальный и клеточно-опосредованный иммунный ответ, поэтому ей присвоена 100 % защита от летального интравагинального заражения вирусами HSV-1 (McKrae) и HSV-2 (G) типов.

Более того, показано, что VC2 выявляет чужеродные антигены и может обеспечить сильный адъювантный эффект, который вызывает генерацию защитных адаптивных иммунных ответов слизистых оболочек против других передаваемых половым путем патогенов, таких как ВИЧ и хламидиоз [46].

Сенсационная публикация J. Wangetal. (2014) гласит о создании онколитического вируса простого герпеса G47(Δ)delta для лечения гепатоцеллюлярной карциномы человека. Вирус реплицируется в опухолевых клетках, после чего большинство из них регрессируют (>70%) [48].

«Витагерпавак» (г. Москва) впервые разработана в России (в мировой практике подобного рода вакцин – нет), представляет собой лиофилизированный инактивированный антиген вируса простого герпеса 1 и 2 типов, выращенного на перевиваемой линии клеток почек зеленой мартышки – Vero B, разрешенных ВОЗ в качестве субстрата для производства вирусных вакцин. Десятилетний опыт применения вакцины «Витагерпавак» для внутрикожного введения в целях профилактики рецидивов герпетической болезни, свечевой вакцины по оригинальной прописи на территории Российской Федерации выявил высокую эффективность специфической профилактики рецидивов ХГИ [3]. Максимальное сохранение генетической последовательности ДНК – вируса в вакцине «Витагерпавак» обеспечивает высокую специфическую активность вакцины. Вакцина, разработанная в ФГБУ НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского РАМН и прошедшая клинические испытания, используется в лечебной практике с 1985 г. Ранее производство препарата осуществлялось на Одесском предприятии бакпрепаратов, с 1994 г. – и в Институте вакцин и сывороток Минздрава России (Санкт-Петербург), а с 2005 г. – в Москве фирмой «Витафарма». Курс вакцинации состоит из 5 внутрикожных инъекций 0,2 мл препарата с интервалом 1 неделя. С целью профилактики рецидивов инфекции проводят два курса вакцинации в год в период отсутствия острых проявлений вирусного заболевания [4]. Однако специалисты наблюдают также отсутствие эффекта от применения вакцины «Витагерпавак». К примеру, исследователями было отмечено наличие слабовыраженного терапевтического эффекта или его отсутствие при лечении герпетической инфекции у довольно широкого диапазона пациентов от 11,6 %–42,5 % даже на фоне подготовительной противовирусной терапии, кроме того, рецидивы наблюдали у 41,0 %–52,5 % пациентов через 6 месяцев после вакцинотерапии [5; 13]. Таким образом, представленные данные неоднозначны, что требует дополнительного изучения механизмов влияния вакцины «Витагерпавак» на герпетическую инфекцию.

Интересными в клиническом плане являются противогерпетические вакцины на основе дендритных клеток. Так, Останин А. А. и соавт. (2011) опубликовали патент RU(11) 2

485 962(13) С1 [21], в котором представлены результаты исследования аутологичных IFN- α индуцированных дендритных клеток, нагруженных рекомбинантным антигеном вируса герпеса, которые вводят больному подкожно 2 курсами в комбинации с препаратом рекомбинантного интерлейкина-2 в качестве адьюванта, что позволило уменьшить число рецидивов и выраженность клинических проявлений герпесвирусной инфекции за счет индукции эффективного антиген-специфического клеточного иммунного ответа. Заявляемый способ иммунотерапии был применен у 7 больных с орофациальной локализацией герпесвирусной инфекции. Лечение проводили на фоне полной отмены противовирусных препаратов и каких-либо других иммуномодуляторов. У больных регистрировалось достоверное уменьшение числа обострений. При этом у 3 пациентов в период 6-месячного наблюдения не было зарегистрировано ни одного обострения, а у 4-х, имевших рецидивы, обострения протекали в более легкой форме с меньшей площадью высыпаний и менее выраженной интоксикацией [18]. Следует сделать вывод, что предлагаемый способ лечения и профилактики герпетической инфекции является весьма перспективным и требует дополнительных исследований.

Таким образом, мнения ученых о ключевом звене успешности вакцин расходятся: одни считают таковым гуморальные иммунные реакции (HSV – нейтрализующие антитела), а другие – клеточный иммунитет (CD4+ и CD8+ Т-клетки), имеющиеся вакцины-кандидаты могут послужить основой для дальнейших клинических исследований.

Список литературы

1. Абакарова П.Р. Генитальный герпес: возможности терапии // Гинекология. 2013. Т. 15. № 2. С. 47-50.
2. Абрамова Т.В., Мерцалова И.Б. Новые возможности терапии генитального герпеса // Terramedica. 2012. № 1. С. 26-33.
3. Баринский И.Ф., Ляшенко В.А., Алимбарова Л.М. ... [и др.] Экспериментальные подходы к разработке мукозальных вакцин при вирусных заболеваниях, передающихся половым путем // Иммунология. 2013. Т. 34, № 2. С. 119-122.
4. Баринский И.Ф., Махмудов Ф.Р. Инактивированная дивакцина против вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типа как средство эффективной иммунопрофилактики рецидивов генитального герпеса // Вопр. вирусол. 2010. Т. 55, № 1. С. 35-40.
5. Баринский И.Ф., Сергеев О.В., Махмудов Ф.Р. ... [и др.]. Эффективность применения поливакцины «Витагерпавак» и иммуномодулятора «Гиаферон» в противорецидивной терапии генитального герпеса // Terra Medica. 2013. № 3. С. 12-18.

6. Васильев А.Н. Оценка влияния антиоксидантов на специфическую противовирусную активность интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного в отношении вируса простого герпеса в культуре клеток // Антибиотики и химиотерапия. 2010. № 55. С. 20-25.
7. Венгеровский А.И., Пестерев П.Н., Зуев А.В. ... [и др.] Применение препарата Генферон для терапии вирусных урогенитальных инфекций // Дальневосточный вестник дерматовенерологии, косметологии и пластической хирургии. 2011. № 1(9). С. 9-11.
8. Веретенникова М.А. Современная фармакотерапия герпеса с использованием различных лекарственных форм // Фундаментальные исследования. 2014. № 8. С. 1630-1634.
9. Гомберг М.А., Винаров А.З., Евдокимов В.В. Герпетическая инфекция в урологической практике // Эффективная фармакотерапия. 2012. № 43. С. 6-9.
10. Егорова О.Н., Балабанова Р.М., Лопатина Н.Е. ... [и др.] Сравнительная эффективность препаратов «Панавир» и «Ацикловир» в комплексной терапии ревматоидного артрита, осложненного герпетической инфекцией // Современная ревматология. 2012. № 2. С. 42-47.
11. Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е., Щубелко Р.В. Индуктор интерферона кагоцел в комплексной терапии герпесвирусных заболеваний // Фарматека. 2014. № 3. С. 23-29.
12. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2006. С. 303.
13. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Исаков Д.В. Эффективность вакцины Витагерпавак для профилактики простого герпеса с монотонным типом рецидивирования // Эффективная фармакотерапия. 2013. № 40. С. 6-12.
14. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Коваленко А.Л., Ермоленко Е.И. Использование циклоферона в терапии рецидивирующего простого герпеса // Рос. журн. кожных и венерических болезней. Приложение «Герпес». 2010. № 1. С. 18-23.
15. Камбачокова З.А. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных герпесвирусными инфекциями // Вестник Башкортостана. 2012. № 3. С. 112-117.
16. Караулов А.В., Юцковский А.Д. Клиническая иммунология в дерматовенерологии и косметологии: монография: Владивосток: Медицина ДВ, 2013. С. 204.
17. Карсонова А.В., Шульженко А.Е., Караулов А.В. Иммунодиагностика нарушений в системе ИФН-А/НК-клетка у пациентов с часто рецидивирующим простым герпесом // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2014. № 3. С.27-34.
18. Леплина О.Ю., Желтова О.И., Борисова А.Е. ... [и др.] Вакцины на основе дендритных клеток в лечении герпетической инфекции // Вестник Уральской. мед. академ. науки. 2011. № 2/2 (35). С.38-39.

18. Маркелова Е.В., Красницкая А.С., Сайбель А.В., Гапоненко Е.К. Герпетическая инфекция: дискуссионные вопросы диагностики и лечения // Актуальные вопросы аллергологии и иммунологии: мат. X региональной науч.-практ. конф. Владивосток: Мор. гос. ун-т им. Адм. Г.И. Невельского, 2012. – С. 21–25.
19. Молчанов О.Л., Кутуева Ф.Р., Николаева А.Е. Девирс в комплексной терапии рецидивирующего генитального герпеса // ConsiliumMedicum. 2012. № 3. С. 40-45.
20. Осипова Л.С., Кононенко И.Я., Сольский С.Я. ... [и др.]. Генитальный герпес: особенности течения и лечения в современных условиях // Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2012. № 3 (46). С. 137-143.
21. Патент 2011150336/15, 09.12.2011.
22. Самгин М.А., Халдин А.А. Простой герпес (дерматологические аспекты). М.: МЕДэкспресс -информ, 2002. 160 с.
23. Скляр Л.Ф., Маркелова Е.В., Нагорная А.В., Сотниченко С.А. Особенности клиники и состояния врожденного иммунитета при сочетанных герпесвирусных менингоэнцефалитах у ВИЧ-инфицированных пациентов // Тихоокеанский медицинский журнал. 2014. № 1. С. 82-85.
24. Таха Т.В., Игнатченко О.Ю. Местное применение рибавирина в лечении рецидивирующего генитального герпеса // Русский медицинский журнал. 2012. № 22. С. 1138-1141.
25. Чигвинцева Е., Жулимова Н., Фарленкова Е. Диагностика герпесвирусных инфекций у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе // Врач. 2011. № 7. С. 82-84.
26. Ali M.M., Karasneh G.A., Jarding M.J. ... [et al.] A 3-O-Sulfated Heparan Sulfate Binding Peptide Preferentially Targets Herpes Simplex Virus 2-Infected Cells // J. of Virol. 2012. V. 86, № 12. P. 6434-6443.
27. Awasthi, S., Huang J., Shaw C., Friedman H.M. Blocking Herpes Simplex Virus 2 Glycoprotein E Immune Evasion as an Approach To Enhance Efficacy of a Trivalent Subunit Antigen Vaccine for Genital Herpes // J. of Virol. 2014. V. 88, № 15. P. 8421-8432.
28. Bassols J., Moreno J.M., Ortega F. ... [et al.] Characterization of Herpes Virus Entry Mediator as a Factor linked to Obesity // Obesity. 2010. V. 18, № 2. P. 239-246.
29. Chentoufi A.A., Kritzer E., Yu D.M. Towards a rational design of an asymptomatic clinical herpes vaccine: the old, the new, and the unknown // Clinical and Developmental Immunol. 2012. V. 25, № 2. P. 1875-1885.
30. Chiuppesi F., Vannucci L., De Luca A. ... [et al.] A lentiviral vector-based, herpes simplex virus 1 (HSV-1) glycoprotein B vaccine affords cross-protection against HSV-1 and HSV-2 genital infections // J. of Virol. 2012. V. 86, № 12. P. 6563-6574.

31. Cortesi R., Ravani L., Rinaldi F. ... [et al.] Intranasal immunization in mice with non-ionic surfactants vesicles containing HSV immunogens: a preliminary study as possible vaccine against genital herpes // *International Journal of Pharmaceutics*. 2012. V. 44092. P. 229-237.
32. Dasgupta G., Chentoufi A.A., Nesburn A.B. ... [et al.] New concepts in herpes simplex virus vaccine development: notes from the battlefield // *Expert. Rev. Vaccines*. 2009. V. 8(8). P. 1023-1035.
33. Dhankani V., Kutz J.N., Schiffer J.T Herpes Simplex Virus-2 Genital Tract Shedding Is Not Predictable over Months or Years in Infected Persons // *J. PLOS Comput Biol*. 2014. V. 10, № 11. e1003922.
34. Dropulic L.K., Cohen J.I. The challenge of developing a herpes simplex virus 2 vaccine // *J. Expert Review of Vaccines*. 2012. V. 11, № 12. P. 1429-1440.
35. Gorander S., Ali H.M., Lindqvist M. ... [et al.]. Glycoprotein G of herpes simplex virus 2 as a novel vaccine antigen for immunity to genital and neurological disease // *J. of Virology*. 2012. V. 86, № 14. P. 7544-7553.
36. Guerrero W.R., Dababneh H., Hedna S. ... [et al.]. Vessel wall enhancement in herpes simplex virus central nervous system vasculitis // *Journal of Clinical Neuroscience*. 2013. V. 20. Issue 9. P. 1318-1319.
37. Mahajan B.B., Dhawan M., Singh R. Herpes genitalis – Topical zinc sulfate: An alternative therapeutic and modality // *Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases and AIDS*. 2013. V. 34, № 1. P. 32-34.
38. Malvy D., Ezzedine K., Lancon F. ... [et al.]. Epidemiology of orofacial herpes simplex virus infections in the general population in France: results of the HERPI-MAX study // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2007. V. 21, № 10. P. 1398-1403.
39. Mendy A., Vieira E.R., Gasana J. Seropositivity to herpes simplex virus type 2, but not type 1 is associated with premature cardiovascular diseases: a population-based cross-sectional study // *Atherosclerosis*. 2013. V. 231. Issue 1. P. 18-21.
40. Mundle S.T., Hernandez H., Hamberger J. ... [et al.]. High-purity preparation of HSV-2 vaccine candidate ACAM529 is immunogenic and efficacious in vivo // *PLOS ONE*. 2013. V. 8. P. e57224.
41. Pan M., Wang X., Liao J. ... [et al.]. Prediction and identification of potential immunodominant epitopes in glycoproteins B, C, E, G, and I of herpes simplex virus type 2 // *Clinical and Developmental Immunology*. V. 2012. Article ID 205313, 8 P.
42. Scoberne M., Cadin R., Lee A. ... [et al.]. An adjuvanted herpes simplex virus 2 subunit vaccine elicits a T cell response in mice and is an effective therapeutic vaccine in guinea pigs // *J. of Virol*. 2013. V. 87, № 7. P. 3930-3942.

43. Sgaier S.K., Mony P., Jayakumar S. ... [et al.]. Prevalence and correlates of Herpes Simplex Virus-2 and syphilis infections in the general population in India // *Sex. Transm. Infect.* 2011. V. 87. P. 94-100.
44. Shin H., Iwasaki A. A vaccine strategy protects against genital herpes by establishing local memory T cells// *J. Nature.* 2012. V. 491, № 7424. P. 463-467.
45. Shin H., Iwasaki A. Generating protective immunity against genital herpes // *J. Trends Immunol.* 2013. V. 34, № 10. P. 487-494.
46. Stanfield B.A., Stahl J., Chouljenko V.N. ... [et al.] A Single Intramuscular Vaccination of Mice with the HSV-1 VC2 Virus with Mutations in the Glycoprotein K and the Membrane Protein UL20 Confers Full Protection against Lethal Intravaginal Challenge with Virulent HSV-1 and HSV-2 Strains // *J. PLOS One.* 2014. V. 9, № 10. 10.1371/journal.pone.0109890.
47. Uyangaa E., Patil A.M., Eo S.K. Prophylactic and Therapeutic Modulation of Innate and Adaptive Immunity Against Mucosal Infection of Herpes Simplex Virus // *J. Immune Network.* 2014. V. 14, № 4. P. 187-200.
48. Wang J., Zeng W., Hu P. ... [et al.] Treatment of human hepatocellular carcinoma by the oncolytic herpes simplex virus G47delta // *J. Cancer Cell International.* 2014. V. 14, № 1. P. 83-92.
49. Zheng M.C., Conrady C.D., Ward J.M. Comparison of the host immune response to herpes simplex virus 1 (HSV-1) and HSV-2 at two different mucosal sites // *J. of Virol.* 2012. V. 86, № 13. P. 7454-7458.

Рецензенты:

Беседнова Н.Н., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова», г. Владивосток;

Хотимченко Ю.С., д.м.н., профессор, директор Школы биомедицины ФГОУ ВПО «Дальневосточный федеральный университет» Министерства образования Российской Федерации, г. Владивосток.