

УДК 616.523:575

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.4.5-9

Альфа-герпесвирусы: современный взгляд на структуру

Е.В. Маркелова¹, С.В. Кныш¹, Т.А. Невежкина¹, Е.В. Байбарина²¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),² Профессорская клиника Юцковских (690001, г. Владивосток, ул. Металлистов, 3)

Обзор публикаций, посвященных альфа-герпесвирусам, их таксономии, морфологии и жизненному циклу. Среди альфа-герпесвирусов выделяют три вида, способных вызывать антропонозные инфекции: вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов и вирус ветряной оспы. Несмотря на общность структуры, заболевания, вызываемые этими вирусами, отличаются как патогенезом, так и клиническими проявлениями. Из-за сложностей моделирования ветряной оспы изучение более доступных для моделирования вирусов простого герпеса становится важной задачей для научного общества.

Ключевые слова: герпетическая инфекция, вирусы простого герпеса, вирус ветряной оспы, геномная организация

Герпетическая инфекция – неотъемлемый спутник человека на протяжении продолжительного времени. Симптомы, характерные для этой инфекции, описаны еще в античных трудах по медицине, в том числе и Гиппократом, давшим заболеванию имя, родственное древнегреческому слову «герпейн», означающему «ползть». Заболевание, проявляющееся сильной сыпью и зудом, долгое время считалось оспой, иногда приводящей к летальному исходу, иногда – нет. И лишь О. Фогель в 1772 г. доказал различную природу натуральной и ветряной оспы, выделив *Varicella*, как отдельное заболевание, а к 1911 г. бразильский исследователь и врач Э. Арагао обнаружил элементарные тельца (позднее названные в его честь) в содержимом сыпи, таким образом подтвердив вирусную природу заболевания. Годом позже немецкие ученые А. Левенштейн и В. Грютер доказали вирусную природу лабиального герпеса. Однако подробное изучение герпетической инфекции стало возможным лишь ко второй половине XX века, когда был изобретен электронный микроскоп, позволивший подтвердить факт пожизненного инфицирования вирусом герпеса, высказанный ранее в 1923 г. К. Левадити и Ш. Николау [4].

К семейству герпесвирусов морфологи причисляют более 100 различных видов, однако патогенными для человека большинство ученых считает девять из них, способных вызывать антропонозные заболевания [16, 32]. К болезнетворным относят вирус простого герпеса 1-го типа (*Herpes Simplex Virus 1* – HSV-1), вирус простого герпеса 2-го типа (*Herpes Simplex Virus 2* – HSV-2), вирус ветряной оспы, вирус Эпштейна–Барра, цитомегаловирус, герпесвирус 6-го типа А и 6-го типа В, герпесвирус 7-го типа и герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши.

Несмотря на общность структуры вирусной частицы, заболевания, вызываемые герпесвирусами, отличаются по патогенезу, клиническим проявлениям и последствиям, что привело к необходимости дальнейшего разделения семейства *Herpesviridae*, объединившего

названные вирусы, на подсемейства, выделяемые на основе структурных и функциональных особенностей возбудителя, характера репликации, тропизма и длительности репродуктивного цикла [7]. Начало данной классификации было положено в семидесятых годах XX века, и в настоящее время выделяют три основных подсемейства герпесвирусов, объединяющих большинство представителей семейства и генетически разделившихся еще 200 млн лет назад: альфа-герпесвирусы (вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов, вирус ветряной оспы и вирус чумы собак), бета-герпесвирусы (цитомегаловирус, герпесвирусы 6-го типа А и В и герпесвирус 7-го типа) и гамма-герпесвирусы (вирус Эпштейна–Барра и герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши) [38].

Короткий репродуктивный цикл, быстрое развитие цитопатического эффекта, способность к репликации в различных тканях организма-хозяина и дальнейшей пожизненной персистенции, латенции и реактивации, в случае уменьшения противовирусной резистентности организма – общие черты представителей наиболее распространенного и эпидемиологически значимого подсемейства альфа-герпесвирусов. Важную роль играет их взаимодействие с иными хроническими заболеваниями, не только вирусного генеза. Показано, что проявления герпесвирусной инфекции повышают риск инфицирования вирусом иммунодефицита человека и могут стать первыми признаками приобретенного иммунодефицита [39, 47].

Важной особенностью, отличающей вирусы простого герпеса обоих типов от вируса ветряной оспы, можно назвать Т-клеточный тропизм последнего. Вероятно, эта особенность связана с аэрогенным путем инфицирования, не характерным для большинства герпесвирусов, но основным для этого представителя подсемейства. Эта особенность влияет на патогенез первичной инфекции и служит одной из причин крайне высокой вирулентности вируса ветряной оспы [11].

Благодаря персистенции в нервной ткани неоднозначно оценивается связь между герпесвирусами и деменцией. Опубликованы доказательства

Кныш Сергей Васильевич – аспирант кафедры нормальной и патологической физиологии ТГМУ; e-mail: knysh.sergey@tafimed.ru

потенцирующей роли этих вирусов в развитии болезни Альцгеймера [1, 19, 29, 35]. Также существует гипотеза, что влияние герпесвирусов здесь напрямую связано с присутствием аполипопротеина-ε4, сопряженного с развитием болезни Альцгеймера [28]. Однако S. Agostini et al. [8] продемонстрировали результаты, свидетельствующие о защитной роли HSV-1-специфического иммунитета в ее развитии. В то же время K. Bourgade et al. [13] сделали заключение о защитном эффекте бета-амилоида, накапливающегося при болезни Альцгеймера и направленном против HSV-1-инфекции.

Неоднозначные мнения существуют и по вопросу онкогенности, обнаруженной у альфа-герпесвирусов, несмотря на то, что классически онкогенными считались гамма-герпесвирусы [10, 34, 50].

Морфология альфа-герпесвирусов во многом схожа. Ранние методы электронной микроскопии не позволяли выявить различия между их типами [6]. Вирион герпесвируса сложен и представлен нуклеоидом, содержащим генетическую информацию, белковым капсидом, обладающим строгой симметрией, аморфным тегументом и фосфолипидным бислоем, состоящим из частей мембраны клетки хозяина и вирусных белков [2]. Не найдено и однозначных данных о размерах вирионов. Для вируса простого герпеса 1-го типа в литературе приводятся достаточно вариативные данные. M.J. Tomishima et al. [48] считают, что полный диаметр вириона составляет 200 нм. A. Runthala et al. [43] описывают его размер в пределах 100–200 нм, а R.F. Laine et al. [33] полагают, что диаметр вириона составляет 150–240 нм. В прочих источниках размеры колеблются от 120 до 300 нм [14, 30]. Вирион вируса простого герпеса 2-го типа большинством авторов описывается совместно с вирионом вируса 1-го типа и не отличается от него по размерам. Для вируса ветряной оспы характерен меньший размер – от 80–120 до 170–200 нм [11, 51]. Длина геномов, соответствующая тенденции в размерах вирионов, также различается. Длина генома вируса простого герпеса 1-го типа равна 152 kbp, что, по данным S. Burrell et al. [17], соответствует длине генома вируса простого герпеса 2-го типа. Геном вируса ветряной оспы меньше и составляет, по мнению разных авторов, от 125 до 129 kbp [27, 31, 51].

Геномная организация альфа-герпесвирусов достаточно схожа. В ее основе лежит двухцепочечная линейная ДНК. В своем составе ДНК вирусов имеются по два уникальных сегмента, ограниченных повторяющимися участками различной длины. Уникальные сегменты обозначаются как короткий (Unique Short – US) и длинный (Unique Long – UL), повторяющиеся участки – внутренний (Internal Repeat – IR) и терминальный (Terminal Repeat – TR) [21].

Геномы вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов среди прочих герпесвирусов в наибольшей степени схожи. Их главное отличие заключается в уникальном коротком сегменте, который у вируса 1-го типа больше на 1349 bp, чем у вируса 2-го типа [21]. Короткий

уникальный сегмент вируса ветряной оспы в свою очередь гораздо меньше, чем соответствующий сегмент вируса простого герпеса 1-го типа – 5,2 kb против 13 kb. Повторяющиеся участки здесь также меньше. В то же время сильно различается гуанин-цитозинный состав: от 68–70 % у вирусов простого герпеса до 46 % у вируса ветряной оспы [27, 31].

Вирионы герпесвирусов 1-го и 2-го типов обладают сходством и возможностью изомеризации генома. Они образуют четыре эквимолярных изомера за счет различного пространственного расположения коротких и длинных уникальных сегментов [31]. Вирус ветряной оспы в свою очередь также способен формировать четыре изомера, однако частота инверсии его уникальных длинных сегментов крайне мала (до 5 %), и ранее возобладало мнение о возможном образовании им лишь двух изомеров [22, 27].

Генетическое постоянство внутри подсемейства альфа-герпесвирусов также различается. Вирусы простого герпеса обладают гораздо большей вариативностью генома, чем вирус ветряной оспы, во многом за счет наличия большего количества мутаций, большего числа циклов репликации, что выражается в различии генома даже в рамках одного штамма [46]. В случае ветряной оспы в настоящее время выделяют семь различных кладов, ключевыми отличиями которых считаются их первоначальная географическая разобщенность и наличие однонуклеотидных полиморфизмов – результата точечных мутаций, ведущих к изменению аминокислотных последовательностей. Однако геном вируса ветряной оспы достаточно стабилен и отличается внутри кладов лишь на 0,1 %, а между кладами – на 0,2 %, что во многом обусловлено коротким репликационным циклом при первичной инфекции и относительно медленной рециркуляцией [15, 46, 51].

В геномах всех герпесвирусов содержится 41 обязательный ген, представленный во всех трех подсемействах. Многие из этих генов необходимы для репликации вириона и имеют свои гомологи внутри подсемейств. К ним относят гены, кодирующие протеин IE4, ДНК-полимеразу, компоненты хеликазы и праймазы, белок, связывающий одноцепочечную ДНК, рибонуклеотидредуктаза, урацил-ДНК-гликозилаза, дезоксиуридин-5"-трифосфат-нуклеотидгидролаза (дУТФаза), ДНКаза, ORF47-протеинкиназа, главный протеин капсида, протеаза, ряд белков тегумента и гликопротеины gB, gH, gL, gM, gN.

В геноме вируса простого герпеса 1-го типа выделяют 85 генов, кодирующих протеины, 11 из которых были обнаружены экспериментально, и 7 генов, которые представляют некодирующие РНК. Ряд транскриптов не кодирует белки, из них наиболее изучены транскрипты, связанные с латентностью вируса и закодированные в участке OriS регуляторные микроРНК [32]. Семь генов кодируют белки, необходимые для репликации ДНК: *UL9*, *ICP8*, *UL30/42*, *UL5/UL8/UL52*. В геноме находятся три точки начала репликации: OriS, продублированный дважды в повторяющемся

участке, и OriL, расположенный в уникальном длинном сегменте. Белки тегумента выполняют структурную и регуляторную функции во время репликации и распространения вируса. Белки непосредственно взаимодействуют и образуют функциональный комплекс, который имеет важное значение для модуляции морфологии клетки хозяина [9].

Геном вируса ветряной оспы состоит из 70 генов, включая считые *ORF42/45*, *ORF62/70*, *ORF63/69* и *ORF64/68*. Позже был расшифрован практически весь протеом этого вируса, были описаны гены *ORF0*, *ORF9A*, *ORF33.5* [20], однако данные исследований свидетельствуют и о наличии иных, неописанных генов. Вирус ветряной оспы имеет гены, отсутствующие в геноме вируса простого герпеса 1-го типа: *ORF1*, *2*, *13*, *32*, *57* и *S/L*. В свою очередь вирус простого герпеса кодируют девять генов – *UL45*, *UL56*, *US2*, *US5*, *US6*, *US11*, *US12* и *LAT*, которых нет у вируса ветряной оспы. Еще одной отличительной особенностью генома вируса ветряной оспы можно назвать отсутствие характерной для остальных альфа-герпесвирусов латент-ассоциированной транскриптазы [44].

Для регуляции генов огромное значение имеет некодирующая РНК, также известная как микроРНК – мРНК. Эта РНК – часть группы некодирующих РНК, длиной примерно по 22 нуклеотида каждая. МикроРибонуклеиновые кислоты ответственны за регуляцию экспрессии более чем 60 % генов человека. мРНК вирусов простого герпеса изучена недостаточно, но существуют данные, свидетельствующие об их значимости в процессе установления латентной инфекции. мРНК присутствует также в бета- и гамма-герпесвирусах. До недавнего времени мРНК, теоретически предполагаемые для ветряной оспы, выявлены не были [24], однако в работе А. Marcus et al. в 2017 г. впервые описаны мРНК этого вируса [36]. мРНК играет важную роль в регуляции пути развития инфекции: будет ли повреждение клетки продуктивным или латентным [12].

Известно о роли мРНК вирусов простого герпеса в процессах «уклонения» от иммунной защиты и в прогрессировании латентной инфекции. Ранее сообщалось лишь о 17 мРНК у этих представителей подсемейства. В 2016 г. D. Piedade и J.M. Azevedo-Pereira [40] указали на наличие уже 27 мРНК у вируса 1-го типа и 24 мРНК у вируса 2-го типа. Позже были описаны miR-H28 и miR-29 – новые мРНК, экспрессируемые в поздний период инфекции [25]. Роль большинства из этих аминокислот в настоящее время изучена мало. Известно, что часть мРНК вируса 1-го типа, такие как miR-H1, -H2, -H3, -H4, -H5, -H6, -H7, вырабатываются в стадию латенции инфекции, другие – miR-H27 – набирают силу во время репликации и пролиферации, а miR-H17, -H18, -H26, -H28 и -H29 появляются в период реактивации инфекции [40].

После слияния вирусной оболочки с плазматической мембраной клетки во время проникновения в нее герпесвирусов, большая часть тегумента возбудителя отсоединяется, в то время как белок

UL36 остается связанным с капсидом [41]. Однако взаимодействие и функционирование этих белков недостаточно изучены.

Капсид вирусов герпеса имеет типичную икосаэдральную симметрию, размер 125 нм и формируется из восьми протеинов [3]. Он состоит из нескольких основных белков: UL19 (VP5), капсомер-связывающий UL35 (VP26), UL18 (VP23), UL38 (VP19C), которые в настоящее время еще до конца не исследованы [32]. Каждый капсомер содержит копии белка, которых насчитывается около 955, с помощью этих белков капсомеры взаимодействуют друг с другом. Основу типичного капсида альфа-герпесвируса составляют пентоны, гексоны и триплекс. Всего присутствует 11 пентонов, 150 гексонов и расположенные между ними 320 экземпляров триплекса, состоящих из белков VP23 и VP19C. В основе пентона лежит пять, а гексона – шесть копий белка VP5. На одной из вершин капсида находится «портал», служащий для перемещения ДНК вириона. «Портал» имеет цилиндрическую форму и образован 12 копиями протеина UL6. А. Huet et al. [26] определили гетеродимер белков UL17, UL25, UL36, которым дали название «вершинно-специфичный компонент» (CVSC). Белок специфически связывается с триплексами, прилегающими к пентону [26]. VP24-протеаза – один из ключевых элементов капсида, ответственных за его формирование и созревание, также входит в его состав. D. Zhang et al. [52] продемонстрировали важность этого фермента для вирулентности, описав его способность ингибировать продукцию β-интерферона. С помощью трансмембранных вирусных белков происходит эндоцитоз и слияние мембран вирионов и клетки [45]. В результате этого капсид освобождается от белков внешней оболочки, а комплекс «ДНК–белок вируса» проникает в ядро [37]. Вирион ветряной оспы обладает гомологичными протеинами, выполняющими сходные функции. Так, его белок ORF23 служит аналогом VP26, белок ORF40 (основной белок капсида) – аналогом VP5. ORF33 в свою очередь – аналогом VP24-протеазы [18].

Тегумент альфа-герпесвирусов состоит из большого числа белковых молекул и составляет основной объем вириона. В составе тегумента вирусов простого герпеса выделяют от 23 до 26 протеинов, а также генные транскрипты и актиноподобные филаменты. Тегумент придает вириону ассиметричную форму, один из полюсов вириона содержит около 35 нм тегумента между наружной оболочкой и капсидом, другой полюс имеет лишь крайне незначительную его прослойку. Белки тегумента альфа-герпесвирусов ответственны за широкий спектр функций, за тканевой и клеточный тропизм, нейрональный транспорт и патогенез инфекции. В большинстве своем эти белки гомологичны, однако существуют и различия в их функциях и значимости. Белки, необходимые для существования вирулентного штамма вируса простого герпеса, не относятся к таковым у вируса ветряной оспы, и наоборот. Т-клеточный тропизм, не типичной

для инфекции, вызванной вирусами простого герпеса, характерен для вириона ветряной оспы. В этом процессе у последнего значимая роль принадлежит белкам ORF66, ORF47 – гомологам белков US3, UL13 вируса простого герпеса [49].

Наружная оболочка вирионов альфа-герпесвирусов представлена липидным бислоем, содержащим в себе множество копий 11 вирусных гликопротеинов: gB, gC, gD, gE, gG, gH, gI, gJ, gK, gL и gM [42]. Они позволяют вирионам взаимодействовать с клетками организма хозяина различными путями. В большинстве своем гликопротеины внутри обозначенного подсемейства обладают сходством, что затрудняет дифференциальную диагностику герпетической инфекции. Однако исследования последнего десятилетия продемонстрировали отсутствие перекрестных реакций при определении гликопротеина gE вириона ветряной оспы, ответственного за нейротропизм и за передачу вирусных частиц от клетки к клетке. В отличие от других гликопротеинов, в частности gB, этот гликопротеин не имеет общих эпитопов с гликопротеинами вирионов простого герпеса [23].

Таким образом, объединенные свойствами нейротропности, латенции и персистенции альфа-герпесвирусы, хоть и обладают сходством морфологии, различаются во многих значимых деталях. Наличие Т-клеточного тропизма вириона ветряной оспы, его способности к реактивации в виде опоясывающего герпеса – заболевания, отличающегося от первичной инфекции, обусловлены во многом структурными особенностями возбудителя и требуют дальнейшего изучения данного вируса на морфофункциональном уровне. Из-за сложностей моделирования ветряной оспы изучение более доступных к моделированию вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов становится важной задачей для научного общества [5].

Литература / References

- Астрелина Т. А., Яковлева М. В., Шахпазян Н. К. [и др.]. Значение определения герпесвирусов человека в мезенхимальных стволовых клетках костного мозга и плаценты для клинического применения // *Гены и клетки*. 2012. № 4. С. 68–72.
Astrelina T.A., Yakovleva M.V., Shahpazyan N.K. [et al.]. Significance of human herpesvirus detection in multipotent mesenchymal stromal stem cells for clinical practice. // *Genes & Cells*. 2012. No. 4. P. 68–72.
- Луценко М. Т., Гориков И.Н. Некоторые сведения о морфологии герпес-вирусов и их свойствах // *Бюл. физ. и пат. дых.* 2010. № 38. С. 74–77.
Lutsenko M.T., Gorikov I.N. Some data about herpes-viruses morphology and their properties // *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2010. No. 38. P. 74–77.
- Персистирующие вирусные инфекции: этиология и иммуннопатогенез / Маркелова Е.В., Скляр Л.Ф., Просекова Е.В. [и др.]. Владивосток: Медицина ДВ, 2016. 160 с.
Persisting viral infection / Markelova E.V., Sklyar L.F., Prosekova E.V. [et al.]. Vladivostok: Medicina DV, 2016. 160 p.
- Сергиенко Е.Н. Современный взгляд на ветряную оспу у детей // *Медицинские новости*. 2016. № 2. С. 4–8.
Serhiyenka E.N. Modern view of chicken pox in children // *Meditsinskie novosti*. 2016. No. 2. P. 4–8.
- 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.
Sklyar L.F., Markelova E.V., Nagornaya A.V., Sotnichenko S.A. Clinical features and the natural immunity state of the HIV-infected patients having herpes meningoencephalitis // *Pacific Medical Journal*. 2014. No. 1. P. 82–85.
- Собчак Д.М., Волский Н.Е., Свинцова Т.А. [и др.]. Иммунная система человека и особенности патогенеза герпетической инфекции (обзор) // *Современные технологии в медицине*. 2014. № 3. С. 118–127.
Sobchak D.M., Volsky N.E., Svintsova T.A. [et al.]. Human immune system and pathogenesis characteristics of herpetic infection (review) // *Modern Technologies in Medicine*. 2014. No. 3. P. 118–127.
- Тотолян Г. Г., Сторожаков Г. И., Федоров И. Г. [и др.]. Вирусы группы герпеса и поражения печени // *Лечебное дело*. 2009. № 2. С. 4–11.
Totolyan G.G., Storozhakov G.I., Fedorov I.G. [et al.]. Viruses Herpes group and liver defeat // *Journal of General Medicine*. 2009. No. 2. P. 4–11.
- Agostini S., Mancuso R., Bagilio F., Clerici M. A protective role for herpes simplex virus type-1-specific humoral immunity in Alzheimer's Disease // *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* 2017. Vol. 15, No. 2. P. 89–91.
- Albecka A., Owen D.J., Ivanova L. [et al.]. Dual function of the pUL7-pUL51 tegument protein complex in herpes simplex virus 1 infection // *J. Virol.* 2017. Vol. 91, No. 2. P. e02196–16.
- Alibek K., Baiken Y., Kakpenova A. [et al.]. Implication of human herpesviruses in oncogenesis through immune evasion and suppression // *Infect. Agent Cancer*. 2014. Vol. 9. No. 3. doi: 10.1186/1750-9378-9-3.
- Arvin A.M., Moffat J.F., Sommer M. [et al.]. Varicella-zoster virus T cell tropism and the pathogenesis of skin infection. // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2010. Vol. 342. P. 189–209.
- Barzilai A., Zivony-Elborn I., Sarid R. [et al.]. The herpes simplex virus type 1 vhs-UL41 gene secures viral replication by temporarily evading apoptotic cellular response to infection: Vhs-UL41 activity might require interactions with elements of cellular mRNA degradation machinery // *J. Virol.* 2006. Vol. 80, No. 1. P. 505–513.
- Bourgade K., Le Page A., Bocti C. [et al.]. Protective effect of amyloid-β peptides against herpes simplex virus-1 infection in a neuronal cell culture model // *J. Alzheimers Dis*. 2016. Vol. 50, No. 4. P. 1227–1241.
- Bowman B.R., Baker M.L., Rixon F.J. [et al.]. Structure of the herpesvirus major capsid protein // *EMBO J*. 2003. Vol. 22, No. 4. P. 757–765.
- Breuer J., Grose C., Norberg P. [et al.]. A proposal for a common nomenclature for viral clades that form the species varicella-zoster virus: Summary of VZV Nomenclature Meeting 2008, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, 24–25 July 2008 // *J. Gen. Virol.* 2010. Vol. 91, No. 4. P. 821–828.
- Brown J.C., Newcomb W.W. Herpesvirus capsid assembly: Insights from structural analysis. // *Current Opinion in Virology*. 2011. Vol. 1, No. 2. P. 142–149.
- Burrell S., Ait-Arkoub Z., Voujon D. [et al.]. Molecular characterization of herpes simplex virus 2 strains by analysis of microsatellite polymorphism // *J. Clin. Microbiol.* 2013. Vol. 51, No. 11. P. 3616–3623.
- Chaudhuri V., Sommer M., Rajamani J. [et al.]. Functions of varicella-zoster virus ORF23 capsid protein in viral replication and the pathogenesis of skin infection // *J. Virol.* 2008. Vol. 82, No. 20. P. 10231–10246.
- Chiara G.D., Racaniello M., Mollinari C. [et al.]. Herpes simplex virus-type1 (HSV-1) impairs DNA repair in cortical neurons // *Front. Aging Neurosci.* 2016. Vol. 8. doi: 10.3389/fnagi.2016.00242.

20. Cohen J.I. The varicella-zoster virus genome // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2010. Vol. 342. P. 1–14.
21. Dolan A., Jamieson F.E., Cunningham C. [et al.]. The genome sequence of herpes simplex virus type 2 // *J. Virol.* 1998. Vol. 72, No. 3. P. 2010–2021.
22. Ecker J.R., Hyman R.W. Varicella zoster virus DNA exists as two isomers // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1982. Vol. 79, No. 1. P. 156–160.
23. Grahm A., Studahl M., Nilsson S. [et al.]. Varicella-zoster virus (VZV) glycoprotein E is a serological antigen for detection of intrathecal antibodies to VZV in central nervous system infections, without cross-reaction to herpes simplex virus 1 // *Clinical and Vaccine Immunology.* 2011. Vol. 8, No. 18. P. 1336–1342.
24. Grundhoff A., Sullivan C.S. Virus-encoded microRNAs // *Virology.* 2011. Vol. 411, No. 2. P. 325–343.
25. Han Z., Liu X., Chen X. [et al.]. miR-H28 and miR-H29 expressed late in productive infection are exported and restrict HSV-1 replication and spread in recipient cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2016. Vol. 113, No. 7. P. 894–901.
26. Huet A., Makhov A.M., Huffman J.B. [et al.]. Extensive subunit contacts underpin herpesvirus capsid stability and interior-to-exterior allosteric // *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2016. Vol. 23, No. 6. P. 531–539.
27. Human herpesviruses: Biology, therapy, and immunoprophylaxis / Ed. by Arvin A., Campadelli-Flume G., Mocarski E. [et al.]. Cambridge: Cambridge University Press, 2007. 1431 p.
28. Itzhaki R.F. Herpes simplex virus type 1 and Alzheimer's disease: Possible mechanisms and signposts // *FASEB Journal.* 2017. Vol. 8, No. 31. P. 3216–3226.
29. Itzhaki R.F., Lathe R., Balin B.J. [et al.]. Microbes and Alzheimer's disease // *J. Alzheimers Dis.* 2016. Vol. 51, No. 4. P. 979–984.
30. Kharkwal H., Smith C.G., Wilson D.W. Herpes simplex virus capsid localization to ESCRT-VPS4 complexes in the presence and absence of the large tegument protein UL36p // *J. Virol.* 2016. Vol. 90, No. 16. P. 7257–7267.
31. Kingchington P.R., St Leger A.J., Guedon J.-M.G., Hendricks R.L. Herpes simplex virus and varicella zoster virus, the house guests who never leave // *Herpesviridae.* 2012. Vol. 3, No. 5. doi: 10.1186/2042-4280-3-5.
32. Kukhanova M.K., Korovina A.N., Kochetkov S.N. Human herpes simplex virus: Life cycle and development of inhibitors. // *Biochemistry (Moscow).* 2015. Vol. 79, No. 13. P. 1635–1652.
33. Laine R.F., Albecka A., van de Linde S. [et al.]. Structural analysis of herpes simplex virus by optical super-resolution imaging // *Nat. Commun.* 2015. Vol. 6. Article No. 5980. doi: 10.1038/ncomms6980.
34. Le Goaster J., Bouree P., El Sissy F.N. [et al.]. HSV-1/HSV-2 infection-related cancers in Bantu populations driving HIV-1 prevalence in Africa: Tracking the origin of AIDS at the onset of the 20th century. // *Case Rep. Oncol.* 2016. Vol. 9, No. 3. P. 815–825.
35. Licastro F., Porcellini E. Persistent infections, immune-senescence and Alzheimer's disease // *Oncoscience.* 2016. Vol. 3, No. 5–6. P. 135–142.
36. Marcus A., Golani L., Ojha N.K. [et al.]. Varicella-zoster virus expresses multiple small noncoding RNAs // *Journal of Virology.* 2017. Vol. 24, No. 91. P. 894–901.
37. Mingo R.M., Han J., Newcomb W.W., Brown J.C. Replication of herpes simplex virus: egress of progeny virus at specialized cell membrane sites // *J. Virol.* 2012. Vol. 86, No. 13. P. 7084–7097.
38. Mori I., Nishiyama Y. Herpes simplex and varicella-zoster virus: why do these human alphaherpesviruses behave so differently from one another? // *Rev. Med. Virol.* 2005. Vol. 15, No. 6. P. 393–406.
39. Munawwar A., Singh S. Human herpesviruses as copathogens of HIV infection, their role in HIV transmission, and disease progression // *J. Lab. Physicians.* 2016. Vol. 8, No. 1. P. 5–18.
40. Piedade D., Azevedo-Pereira J.M. The role of microRNAs in the pathogenesis of herpesvirus infection // *Viruses.* 2016. Vol. 8, No. 6. P. 1–32.
41. Radtke K., Kieneke D., Wolfstein A. [et al.]. Plus- and minus-end directed microtubule motors bind simultaneously to herpes simplex virus capsids using different inner tegument structures // *PLoS Pathog.* 2010. Vol. 6, No. 7. doi: 10.1371/journal.ppat.1000991.
42. Rekabdar E., Tunback P., Liljeqvist J.-A. [et al.]. Dichotomy of glycoprotein G gene in herpes simplex virus type 1 isolates // *J. Clin. Microbiol.* 2002. Vol. 40, No. 9. P. 3245–3251.
43. Runthala A., Singh A.K. Tegument based in-silico drug targeting of herpes simplex virus-1 // *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2010. Vol. 2, No. 6. P. 353–357.
44. Sadzot-Delvaux C., Rentier B. The role of varicella zoster virus immediate-early proteins in latency and their potential use as components of vaccines // *Arch. Virol. Suppl.* 2001. No. 17. P. 81–89.
45. Scrima N., Lepault J., Boulard Y. [et al.]. Insights into herpesvirus tegument organization from structural analyses of the 970 central residues of HSV-1 UL36 protein // *J. Biol. Chem.* 2015. Vol. 290, No. 14. P. 8820–8833.
46. Szpara M.L., Gatherer D., Ochoa A. [et al.]. Evolution and diversity in human herpes simplex virus genomes // *J. Virol.* 2014. Vol. 88, No. 2. P. 1209–1227.
47. Thienkrua W., Todd C.S., Chonwattana W. [et al.]. Incidence of and temporal relationships between HIV, herpes simplex II virus, and syphilis among men who have sex with men in Bangkok, Thailand: An observational cohort // *BMC Infectious Diseases.* 2016. Vol. 16. P. 340–350.
48. Tomishima M. J., Smith G.A., Enquist L.W. Sorting and transport of alpha herpesviruses in axons // *Traffic.* 2011. Vol. 2, No. 7. P. 429–436.
49. Wang K., Goodman K.N., Li D.Y. [et al.]. A herpes simplex virus 2 (HSV-2) gD mutant impaired for neural tropism is superior to an HSV-2 gD subunit vaccine to protect animals from challenge with HSV-2 // *J. Virol.* 2016. Vol. 90, No. 1. P. 562–574.
50. Yun S.J., Jeong P., Kanq H.W. [et al.]. Increased expression of herpes virus-encoded hsv1-miR-H18 and hsv2-miR-H9-5p in cancer-containing prostate tissue compared to that in benign prostate hyperplasia tissue // *Int. Neurourol. J.* 2016. Vol. 20, No. 2. P. 122–130.
51. Zerbini L., Sen L., Oliver S.L., Arvim A.M. Molecular mechanisms of varicella zoster virus pathogenesis // *Nat. Rev. Microbiol.* 2014. Vol. 12, No. 3. P. 197–210.
52. Zhang D., Su C., Zheng C. Herpes simplex virus 1 serine protease VP24 blocks the DNA-sensing signal pathway by abrogating activation of interferon regulatory factor 3 // *J. Virol.* 2016. Vol. 90, No. 12. P. 5824–5829.

Поступила в редакцию 06.09.2018.

ALPHAHERPESVIRUSES: THE MODERN LOOK AT THE VIRAL STRUCTURE

E.V. Markelova¹, S.V. Knysh¹, T.A. Nevezhkina¹, E.V. Baibarina²

¹ Pacific State Medical University (2 Ostyakova Ave. Vladovostok

690002 Russian Federation), ² Yutskovsky's Professorial Clinic, Ltd

(3 Metallistov St. Vladivostok 690001 Russian Federation)

Summary. The review of publications on alphaherpesviruses, their taxonomy, morphology and life cycle is represented. Alphaherpesviruses are divided into three types that can cause anthroponous infections: herpes simplex virus types I and II, and varicella-zoster virus. Despite the common structure, diseases caused by these viruses differ in both pathogenesis and clinical manifestations. Because of complexity of varicella modeling the study of herpes simplex viruses more accessible for modeling is a significant need for scientific society.

Keywords: *herpetic infection, herpes simplex virus, varicella-zoster virus, genomic organization*

Pacific Medical Journal, 2018, No. 4, p. 5–9.