

doi : 10.52485/19986173_2023_3_80

УДК 616.914-092

^{1,2} Криволицкая Т.А., ² Емельянова А.Н., ³ Макаров А.Б., ² Емельянов А.С.

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ

¹ Филиал № 2 Федеральное государственное казённое учреждение

«1477 Военно-морской клинический госпиталь» Минобороны России, 683015,

г. Петропавловск-Камчатский, ул. Аммональная падь, 1;

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения

Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39А;

³ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-Медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, 194044, г.

Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Резюме. В обзоре литературы представлен анализ публикаций российских и зарубежных авторов о клинико-лабораторных показателях, характеризующих иммунную систему больных ветряной оспой, с использованием современных баз данных – РИИЦ, PubMed, Scopus. Учитывая актуальность проблемы инфекционного заболевания, не достаточную изученность и наличие противоречивых результатов научных исследователей в области иммунопатогенеза ветряной оспы, выявлена целесообразность дальнейшего изучения обозначенного направления в науке.

Ключевые слова: ветряная оспа, осложнения, иммунный ответ, интерлейкины, интерфероны.

^{1,2} Krivoluckaya T.A., ² Emelyanova A.N., ³ Makarov A.B., ² Emelyanov A.S.

IMMUNOGENETIC AND MOLECULAR MECHANISMS OF VARICELLA PATHOGENESIS

¹ Branch No.2 of the 1477 Naval Clinical Hospital, 1 Ammonal Pad Street,

Petropavlovsk-Kamchatsky, Russia, 683015;

² Chita State Medical Academy, 39a Gorky Street, Chita, Russia, 672000;³ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, 6 Akademika Lebedeva Street, St. Petersburg, Russia, 194044

Abstract. The literature review presents an analysis of publications by Russian and foreign authors on clinical and laboratory indicators characterizing the immune system of patients with varicella, using modern databases – RSCI, PubMed, Scopus. Taking into account the urgency of the problem of infectious disease, insufficient knowledge and the presence of contradictory results of scientific researchers in the field of immunopathogenesis of varicella, the expediency of further study of the designated direction in science has been revealed.

Keywords: varicella, complications, immune response, interleukins, interferons.

Пандемия 2020-2022 гг. сменила вектор внимания исследователей в сторону моноинфекции, однако, никуда не исчезло «старое», «коварное» заболевание – ветряная оспа (ВО), представляющее серьезную проблему для современного здравоохранения, эпидемиологическая ситуация по которому в настоящее время в мире нестабильна [1-5]. В Российской Федерации ВО находится на лидирующем месте в структуре заболеваний инфекционного генеза [1]. Ежегодно в мире около 60 миллионов взрослых болеют ВО, при этом выявляется до 4200 летальных случаев от осложнений инфекционного заболевания, а 4,2 миллиона людей проходят стационарное лечение с тяжелыми формами VZV-инфекции [3, 4].

Приоритетным направлением современной молекулярной медицины является анализ роли полиморфизма генов индивидуума с целью прогноза, течения, рационализации диагностики, профилактики и лечения.

Цель исследования. Учитывая наличие «латентной эпидемии» ВО и актуальности в мире «легкой», но потенциально «серьезной» и, в большинстве случаев, обременительной инфекции, целью нашего исследования является обзор литературных данных по иммунологическим механизмам патогенеза заболевания [1, 2, 6].

Материалы и методы. Проведена исследовательская работа по анализу публикаций согласно

обозначенного направления в современных базах данных – Scopus, PubMed, РИНЦ.

Известно, что ВО вызывается вирусом *Varicella zoster* (VZV), который относится к альфа-типу семейства *Herpesviridae*, воспроизводящегося в ядре инфицированных клеток, имеющего короткий цикл репродукции и обладающего цитопатическими свойствами [7-10]. Геном микроорганизма состоит из линейной ДНК, кодирующей последовательности 72 генов; нуклеокапсид вируса окружен липидной оболочкой с плейоморфным вирионом. После заражения возбудитель оказывает действие на клетку с формированием многоядерных синцитиев. Продуцируются в процессе репликации 12 белков вируса совместно с гликопротеинами *I*, *B*, и *H* [11]. Синтезированный белок, взаимодействуя с ДНК, формирует новые вирусные частицы [8]. К настоящему времени известно не менее 69 различных белков, из которых с иммунологической перестройкой связаны белки, кодируемые открытыми рамками считывания (ORF). Особое значение в этом процессе отводится поверхностному белку вируса – оболочечному гликопротеину *gE*, который в патогенезе ветряной оспы связан с вирулентностью вируса. Известно, что продукты трансляции с *ORF4* и *ORF63* стимулируют клеточный иммунный ответ. По данным Лаврова В.Ф. и соавторов чаще всего удается выявить транскрипты *ORF66*, 63, 62, 29, 21 и 4, в меньшей степени – *ORF68*, 57, 43, 41 и 11, а в гликопротеине *gE* отсутствует В-клеточный эпитоп для реализации процессов антитело-зависимой цитотоксичности и комплементзависимой нейтрализации [11]. Больной ВО человек – источник заболевания; путь передачи – воздушно-капельный. VZV, пройдя через эпителий кожи, слизистых оболочек дыхательной системы и ротоглотки, попадает в кровь. Отмечаются случаи поражения центральной нервной системы, а при генерализации – внутренних органов. Особенности строения вируса дают возможность возбудителю пожизненно циркулировать в организме человека. Микроорганизм поражает слизистую оболочку эпителия верхних дыхательных путей и миндалин. После этого продуцируется бесклеточный вирус, который с кровью разносится к органам и тканям, где и происходит взаимодействие с клетками антигенпрезентирующей системы человека [2, 12, 13].

Развитие, течение и исход инфекционного заболевания зависит от иммунной системы макроорганизма, с последующей идентификацией, инаktivацией и элиминацией возбудителя. Возможности иммунокомпетентных клеток при формировании адекватного иммунного ответа определяется внутриклеточным метаболизмом и активностью ферментов [1]. В лимфоцитах при ВО выработка энергии увеличивается посредством катализования реакции гликолиза, что приводит к снижению количества глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Ограничение функциональной возможности лимфоцитов осуществляется за счёт уменьшения восстановленного НАДФ. Снижение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы приводит к уменьшению реакций синтеза нуклеиновых кислот и обеспечивает возможность лимфоцитов к пролиферации иммунного ответа. Снижается интенсивность реакций начального этапа цикла Кребса и уменьшается энергетическая эффективность. При иммунном ответе адаптивно-приспособительные механизмы клеток направлены на максимальное поддержание работы систем окислительного фосфорилирования. У больных ВО цикл Кребса снабжается субстратами посредством интенсивного поступления метаболитов аминокислотного обмена – НАДГДГ и НАДФГДГ. Так же отмечается увеличение активности ферментов НАДМДГ и НАДФМДГ при активации заключительного этапа цикла Кребса [14].

Ведущая роль в иммуногенезе ВО принадлежит механизмам Т-клеточного иммунитета [15, 16]. Интерфероны (α , β , γ) – белки, которые выделяются в ответ на вторжение вируса в организм человека и индуцируют синтез клеток с последующей выработкой фермента, который фосфорилирует фактор инициации трансляции *eIF-2* – протеинкиназы R, активирует синтез рибонуклеазы L и уровень белкового синтеза [11, 15, 16]. Интерфероны активируют гены, играющие роль защиты клетки от вирусов [11, 17-20]. При попадании на кожу VZV, эпидермальными клетками вырабатывается интерферон- α (*IFN α*) [21]. *IFN α* активирует синтез *HLA-I* и *HLA-II*, обеспечивая эффективную презентацию вирусных антигенов цитотоксическими Т-лимфоцитами, натуральным киллерам, Т-хелперам и синтез медиаторов иммунного ответа [11, 16, 17, 19]. *IFN α* временно контролирует размножение вируса в коже посредством индуцирования синтеза клеточных белков и блокирует репликацию вируса. Замедление размножения VZV осуществляется за счёт его погружения в эндосомы инфицированных клеток, при этом создаются условия для замедления передачи между клетками. Соппротивление кожи преодолевается и происходит

развитие специфичных кожных проявлений ВО [12, 13, 21-24]. Вирус и продукты его генов замедляют синтез *IFN α* в инфицированных клетках, плазмацитах и дендритных клетках, способствуя его локальной репликации [25].

Защита от *VZV*-инфекции связана со способностью возбудителя индуцировать *IFN α* зависимый синтез *IFN γ* и поляризацию *Th1* при отсутствии *IL-12* [26]. Источником ранней продукции *IFN γ* являются естественные киллеры, которые сменяют *CD4+* и *CD8+* Т-лимфоциты [26]. Известно, что *CD4+* – мономерный трансмембранный гликопротеин, который кодируется геном *CD4*, выполняя роль ко-рецептора и участвует в распознавании молекул антигенов, представляемых антигенпрезентирующими клетками [11, 17]. Известно, что *CD8+* (Т-киллеры) – вид лимфоцитов, осуществляющих лизис собственных поврежденных клеток. Т-киллеры – основные компоненты антивирусного иммунитета, непосредственно контактирующие с измененными клетками и разрушающие их [17, 27]. Они распознают конкретный антиген, убивают чужеродные частицы, посредством мембранного взаимодействия и введения внутрь токсинов [17, 20].

Железновой Г.Ф. и соавторами установлен иной механизм противостояния защитным иммунным реакциям хозяина – запуск врожденного иммунного ответа через Toll-подобные рецепторы на поверхности клеток центральной нервной системы [28]. При этом под влиянием *IFN γ* клетки, активированные через *TLR3*, образуют *IL-6*, *TNF α* , *IL-8* и целый ряд других хемокинов, контролирующих миграцию клеток иммунитета из периферии в центральную нервную систему [28]. Нейроны способны образовывать *IFN β* , *TNF α* , *IL-6* и хемокины [29]. Синтезированный *IL-6* – медиатор острой фазы воспаления, стимулирует лейкопоз, пролиферацию, дифференцировку В- и Т-клеток [11, 15]. Клетки нейроглии продуцируют *IL-10* и повышают выживаемость клеток мозга [30]. *IL-10* подавляет продукцию *IFN γ* и тормозит пролиферативный ответ Т-клеток на антигены, подавляет секрецию моноцитами *IL-1 β* , *IL-6* и *TNF*. В иммунном ответе участвуют цитокины *IFN α* , *IFN β* , *IFN γ* , *TNF α* , *IL-1 β* , *IL-6*, *IL-8* и *IL-10* [25].

Следует отметить, что, несмотря на успехи, достигнутые в изучении иммунопатогенеза ВО, открытыми остаются вопросы, касающиеся механизмов возникновения тяжелых форм и осложнений [9, 10, 31]. По мнению ряда исследователей, можно оценивать содержание иммунных показателей у больных с целью прогнозирования течения болезни и формирования осложнений [11, 17]. Медиаторы, показатели фагоцитарной активности характеризуют особенности взаимодействия макро- и микроорганизма, что позволяет оценивать иммуногенетические показатели больных ВО для прогнозирования течения заболевания [11, 18, 19]. Определено, что нарастание в крови уровня *IL-1 β* , *IL-8*, *IL-10*, *IFN α* и *IFN γ* характеризует адекватный иммунный ответ, который обеспечивает благоприятное течение ВО без развития осложнений. Снижение продукции этих цитокинов прогнозирует тяжелое течение ВО с риском осложнений, в том числе неврологического генеза [32]. Осложнения со стороны кожи при ВО связаны с особенностями взаимодействия возбудителя с эпидермальными клетками, так как распознавание вируса иммунитетом осуществляется через Toll-подобные рецепторы. *TLR2* запускает реакции воспаления и иммунного ответа. Возбудитель ВО индуцирует синтез *IL-6* в моноцитах и макрофагах человека посредством *TLR2*-зависимой активации ядерного фактора *NF- κ B*. Затем индукция генов защиты через *NF- κ B* ведет к продукции других белков, ингибируя течение ВО. Вирус обладает способностью подавлять активацию через секвестрацию белков семейства *NF- κ B* в инфицированных клетках. Такая способность антивирусной защиты специфична и уникальна для микроорганизма [17-19].

По мнению Н.Г. Приходченко, тяжесть течения ВО зависит от вирусной нагрузки и не зависит от вирус-специфического ответа Т-лимфоцитов [2]. А Malavige G. и соавторы установили, что тяжелое течение первичной *VZV*-инфекции у взрослых ассоциировано с редуцированным Т-клеточным ответом и высокой вирусной нагрузкой [33]. Скрипченко Н.В. и соавторы в 2009 г. определили, что число клеток с *TNF α* и *IL-6* ниже у больных ВО с тяжелым течением [34]. Desloges N. и соавторы в 2009 г. отметили, что при тяжелых формах ВО с развитием ветряночного энцефалита увеличивается уровень *IL-8* в крови [35]. Ohfu M. и соавторы в 2001 г. определили – у больных ВО с поражением центральной нервной системы повышен в крови *IL-6* [36]. По данным Г.Ф. Железниковой и соавторов, легкая форма ВО ассоциирована с пролиферативным ответом Т-лимфоцитов на антиген *VZV*, а продукция антител *IgM* или *IgG* к возбудителю не влияет на течение заболевания [37].

При взаимодействии микроорганизма с человеком важна интерференция и экспрессия на инфицированных клетках иммунитета молекул *HLA I* и *HLA II* классов, непосредственно участвующих в представлении *T*-лимфоцитам антигенов вируса *CD4+* и *CD8+*. В опытах *in vitro* установлено, что *VZV* способен ингибировать экспрессию молекул *HLA I* и *HLA II* класса, хотя в инфицированных кератиноцитах пациентов с опоясывающим герпесом – только *HLAI* [38].

Существует мнение, что поражение нервной системы зависит от тяжести ВО [32]. Рядом исследователей установлено, что вирусная нагрузка значительно выше у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ВО [31]. По данным отечественных авторов, клиника неосложненной ВО зависит от степени тяжести заболевания; зависимости между возрастом и степенью тяжести заболевания выявлено не было [5]. На частоту развития неврологических осложнений ВО влияют физиологические особенности макроорганизма, что обусловлено дендритными клетками (ДК), обеспечивающими антиген для *T*-лимфоцитов и способствующие формированию адаптивного иммунного ответа и выработки *IFN α* . При тяжелом осложнённом течении *VZV*-инфекции изменено качество и количество ДК, что приводит к нарушению функций в ходе врожденного противовирусного ответа, с последующим снижением иммунного контроля латентной герпесвирусной инфекции [6]. Также известно, что мишенью *VZV* является субпопуляция *T*-клеток с инвариантным рецептором для антигена и маркерами естественных киллеров (ЕК) – ЕКТ. [6]. При обострении латентной *VZV*-инфекции в крови больных людей обнаружено существенное снижение числа ЕКТ с повышенным уровнем ингибиторного рецептора *CD158a* [39, 40]. В везикулах сыпи больных обнаружен вакцинный штамм *VZV*, при иммунологическом исследовании не выявлены изменения в содержании иммуноглобулинов, лимфоцитов, лейкоцитов, компонентов комплемента *C3*, *C4* и активности комплемента по *CH50*, пролиферативного ответа лимфоцитов на фитогемагглютинин и антигены *VZV*, функция нейтрофилов и активность ЕК. Только анализ числа и функций ЕКТ определили уменьшение этой популяции и уникальное нарушение экспрессии на ЕКТ непалиморфной антигенсвязывающей молекулы *CD1d*, передающей сигнал к активации этих клеток. Нарушение механизма представления антигенов вируса клеткам субпопуляции ЕКТ при наследственном иммунном ответе является одной из причин повышенной чувствительности к *VZV* [6].

Также исследователями отмечено, что в период разгара ВО средней степени тяжести отмечается повышение концентрации *IL-1 β* , *IL-8*, *IFN α* , *IFN γ* , *IL-10* [36]. При этом слабый ответ *IFN α* и *IFN γ* приводит к развитию тяжелой формы, способствуя быстрому размножению вируса, создавая условия для его проникновения в центральную нервную систему и развития неврологических осложнений [25]. В период разгара ВО с неврологическими осложнениями усилена продукция *IL-6* [32]. Доказано, что у больных ВО отмечается снижение *IL-4* за счёт увеличения *Th1* [32]. В целом установлено, что благоприятное течение заболевания ассоциировано с повышением *IL-1 β* , *IL-8*, *IFN α* и *IFN γ* при умеренном подъеме *IL-10*. Тяжелое течение ВО сопровождается снижением продукции всех перечисленных цитокинов [33,34].

Заключение. Результаты настоящего исследования подтверждают представление о важном значении иммунопатогенеза ветряной оспы для прогнозирования возникновения, течения, исхода и осложнений инфекционного заболевания.

Список литературы:

1. Скрипченко Н.В., Фридман И.В., Скрипченко Е.Ю., Иванова Г.П., Вильниц А.А., Пульман Н.Ф., Горелин Е.Ю., Астапова А.В. Ветряная оспа в современных условиях: «тихая» эпидемия и возможности специфической профилактики. Журнал поликлиника. 2022. 10. 47-53.
2. Приходченко Н.Г. Инфекция, вызванная вирусом ветряной оспы: особенности течения, клинические проявления, осложнения и возможности профилактики. Терапевтический архив. 2021. 93(11). 1401-1406. DOI 10.26442/00403660.2021.11.201192.
3. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper. 2014. Weekly Epidemiological Record. 2014. 89(25). 265-287. DOI 10.1016/j.vaccine. 2014.07.068.
4. Aschner C.B., Herold B.C. Alphaherpesvirus Vaccines. Current Issues in Molecular Biology. 2021. 41. 469-508. doi: 10/21775/cimb.041.469.
5. Oliver S.L., Zhou M., Arvin A.M. Varicella-zoster virus: molecular controls of cell fusion-dependent

- pathogenesis. *Biochemical Society Transactions*. 2020. 48(6). 2415-2435. DOI 10.1042/BST20190511.
6. Скрипченко Е.Ю., Иванова Г.П., Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Пульман Н.Ф., Горелик Е.Ю., Астапова А.В., Фридман И.В. Современный взгляд на особенности течения ветряной оспы у детей и возможности специфической профилактики. *Практическая медицина*. 2021. 19(2). 8-13. DOI 10.32000/2072-1757-2021-2-8-13.
 7. Wakim L.M., Woodward A., Bevan M.J. Memory T-cell persisting within the brain after local infection show functional to their tissue of residence. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010. 107. 17872 - 17879. DOI 10.1073/pnas.1010201107.
 8. Kashyap S., Shanker V. Zoster ophthalmicus with dissemination in a six year old immunocompetent child. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2014. 80. 382-382. DOI 10.4103/0378-6323.136997.
 9. Нагоев Б.С., Камбачокова З.А. Интенсивность процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты у больных с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012. 3. 19-21.
 10. Kawai K., Gebremeskel B.G., Acosta C.J. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *Bmj: british medical journal: international edition*. 2014. 4(6). DOI 10.1136/bmjopen-2014-004833.
 11. Лавров В.Ф., Свитич О.А., Казанова А.С., Кинкулькина А.Р., Зверев В.В. Varicell azoster — вирусная инфекция: иммунитет, диагностика и моделирование in vivo. *Журнал микробиологии*. 2019. 4. 82–89. DOI 10.36233/0372-9311-2019-4-82-89.
 12. Haberthur K., Engelmann F., Park B., Barron A., Legasse A., Dewane J., Fischer M., Kerns A., Brown M., Messaoudi I. CD4 T cell immunity is critical for the control of simian varicella virus infection in a nonhuman primate model of VZV infection. *Plos Pathogens*. 2011. 7(11). DOI 10.1371/journal.ppat.1002367.
 13. Gabutti G., Franchi M., Maniscalco L., Stefanati A. Varicella-zoster virus: pathogenesis, incidence patterns and vaccination programs. *Minerva Pediatr*. 2016. 68(3). 213-25. DOI 10.2147/itt.s176383.
 14. Калинина Ю. С., Булыгин Г.В., Кузьмина Т.Ю., Тихонова Е.П. Метаболические процессы лимфоцитах больных при ветряной оспе. *Журнал инфектологии*. 2012. 4 (3). 42 – 45. DOI 10.22625/2072-6732-2012-4-3-42-45.
 15. Singh P., Karmacharya S., Rizyal A., Rijal A.P. HZO with retrobulbar neuritis. *Nepalese Journal Ophthalmology*. 2016. 8(15). 78-81. DOI 10.3126/nepjoph.v8i1.16142.
 16. Okunuki Y., Sakai J., Kezuka T., Goto H. A case of herpes zoster uveitis with severe hyphemia. *BMC Ophthalmology*. 2014. 14. 74. DOI 10.1186/1471-2415-14-74.
 17. Winsauer C., Kruglov A.A., Chashchina A.A., Drutskaya M.S., Nedospasov S.A. Cellular sources of pathogenic and protective TNF and experimental strategies based on utilization of TNF humanized mice. *Cytokine and Growth Factor Reviews*. 2014. 25(2). 115–123. DOI 10.1016/j.cytogfr.2013.12.005.
 18. Левина А.С., Бабаченко И.В. Персистирующие инфекции у часто и длительно болеющих детей, возможности этиопатогенетической терапии. *Детские инфекции*. 2014. 13(4). 41–45.
 19. Якубенко А.Л., Яковлев А.А., Мусатов В.Б., Кинго З.Н., Горбова И.В., Андреева И.Л., Комарова А.Я. Динамика уровня интерлейкина-6 у ВИЧ-инфицированных больных с опоясывающим герпесом. *Журнал инфектологии* 2015. 7(2). 83–91. DOI 10.22625/2072-6732-2015-7-2-83-91.
 20. Grinde B. Herpesviruses: latency and reactivation — viral strategies and host response. *The Journal of Microbiology*. 2013. 5. 227-266. DOI 10.3402/jom.v5i0.22766.
 21. Chen J.J., Gershon A.A., Li Z., Cowles A.C., Gershon V.D. Varicella zoster virus (VZV) infects and establishes latency in enteric neurons. *Journal of neurobiology*. 2011. 17(6). 578-589. DOI 10.1007/s13365-011-0070-1.
 22. Gershon A.A., Chen J., Gershon M.D. Use of saliva to identify varicellazoster virus (VZV) infection of the gut. *Clinical Infectious Diseases*. 2015. 61. 536-44. DOI 10.1093/cid/civ320.
 23. Svitich O.A., Gankovskaya L.V., Lavrov V.F. Herpes simplex virus type 2 infection during pregnancy is correlated with elevated TLR9 and TNF α expression in cervical cells. *International Trends in Immunity*. 2014. 2(1). 62-66.

24. Weller T.H. Intradermal vaccination against influenza. *The New England Journal of Medicine*. 2005. 352(10). 1044-1046.
25. Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Скрипченко Е.Ю. Вирус ветряной оспы-опоясывающего герпеса и иммунный ответ. *Российский иммунологический журнал*. 2013. 7. 1(16), 35–48.
26. Yu H., Chen R., Hong K., Bong C., Lee W., Kuo H., Yang K.D. IL-12-independent Th1 polarization in human mononuclear cells infected with varicella-zoster virus. *European Journal Immunology*. 2005. 35. 12. 3664–3672. DOI 10.1002/eji.200526258.
27. Nielsen O.H., Ainsworth M.A. Tumor necrosis factor inhibitors for inflammatory bowel disease. *The New England Journal of Medicine*. 2013. 369(8). 754–762. DOI 10.1056/NEJMct1209614.
28. Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В. Иммунопатогенез инфекционно-воспалительных заболеваний центральной нервной системы. *Журнал инфектологии*. 2011. 3(2). 28–32. DOI 10.22625/2072-6732-2011-3-2-28-32.
29. Lafon M., Megret F., Lafage M., Prehaud C. The innate immune facet of brain: human neurons express TLR-3 and sense viral dsRNA. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2006. 29(3). 185–194. DOI 10.1385/JMN:29:3:185.
30. Yang M., Min K., Joe E. Multiple mechanisms that prevent excessive brain inflammation. *Journal of Neuroscience Research*. 2007. 85(11). 2298–2305. DOI 10.1002/jnr.21254.
31. Скрипченко Е.Ю. Неврологические осложнения и прогноз их развития при ветряной оспе у детей [диссертация ... канд. мед. наук]. СПб.: ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздрава РФ. 2013.
32. Железникова Г.Ф., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Скрипченко Е.Ю., Монахова Н.Е. Клиническое значение сывороточных уровней цитокинов при ветряной оспе у детей. *Инфекция и иммунитет*. 2015. 5(1). 79–84. DOI 10.15789/2220-7619-2015-1-79-84.
33. Malavige G.N., Jones L., Kamaladasa S., Wijewickrama A., Seneviratne S., Black A., Ogg G. Viraemia, clinical disease severity and cellular immune responses in primary varicella zoster virus infection in Sri Lanka. *PLOS One*. 2008. 3(11), 3789. DOI 10.1371/journal.pone.0003789.
34. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Команцев В.Н., Савина М.В. Современные особенности ветряночных энцефалитов у детей. *Журнал инфектологии*. 2009. 1(4). 36–43. DOI 10.22625/2072-6732-2009-1-4-36-43.
35. Desloges N., Schubert C., Wolff M., Rahaus M. Varicella-zoster virus infection induces the secretion of interleukin-8. *Medical Microbiology Immunology*. 2008. 197 (3). 277–284. DOI 10.1007/s00430-007-0060-3.
36. Ohfu M., Mazutaki M., Inoue S., Inoue T., Yasumoto S., Ogawa A., Tomoda Y., Tsuru N., Mitsudome A. Interleukin-6 in the cerebrospinal fluid of two patients with herpes zoster meningitis. *No to hattatsu*, 2001. 33(3). 270–275.
37. Железникова Г.Ф. Инфекция и иммунитет: стратегии обеих сторон. *Медицинская иммунология*. 2006. 8 (5–6). 597–614. DOI 10.15789/1563-0625-2006-5-6-597-614.
38. Kawai K., Gebremeskel B.G., Acosta C.J. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open*. 2014. 4(6). 1-18. DOI 10.1136/bmjopen-2014-004833.
39. Novakova L. Low numbers and altered phenotype of invariant natural killer T cells in recurrent varicella-zoster virus infection. L. Novakova, A. Lehuen, J. Novak. *Cellular Immunology*. 2011. 269 (2). 78–81. DOI 10.1016/j.cellimm.2011.04.008.
40. Banovic T. et al. Disseminated varicella infection caused by varicella vaccine strain in a child with low invariant natural killer T cells and diminished CD1d expression. *The Journal of Infectious Diseases*. 2011. 204 (12). 1893–1901. DOI 10.1093/infdis/jir6600.

References:

1. Skripchenko N.V., Fridman I.V., Ivanova G.P., Vilnits A.A., Pulman N.F., Gorelik E.Yu., Astapova A.V. Chicken-pox nowadays: «silent» epidemics and possibilities of specific prophylaxis. Polyclinic. 2022. 1. 47-53. in Russian.
2. Prikhodchenko NG. Varicella-pox virus infection: features of the course, clinical manifestations, complications, and possibilities for prevention. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021. 93(11). 1401–1406. DOI 10.26442/00403660.2021.11.201192. in Russian.
3. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper. 2014. *Weekly Epidemiological Record*. 2014. 89(25). 265-287. DOI 10.1016/j.vaccine. 2014.07.068.
4. Aschner C.B., Herold B.C. Alphaherpesvirus Vaccines. *Current Issues in Molecular Biology*. 2021. 41. 469-508. DOI 10/21775/cimb.041.469.
5. Oliver S.L., Zhou M., Arvin A.M. Varicella-zoster virus: molecular controls of cell fusion-dependent pathogenesis. *Biochemical Society Transactions*. 2020. 48(6). 2415-2435. DOI 10.1042/BST20190511.
6. Skripchenko E. Yu, Ivanova G. P., Skripchenko N.V., Vilnitz A.A., Pulman N.F., Gorelik E. Yu., Astapova A.V., Fridman I.V. Modern view on the features of varicella in children and the possibility of specific prevention. *Practical medicine*. 2021. 19(2). 8-13. DOI 10.32000/2072-1757-2021-2-8-13. in Russian.
7. Wakim L.M., Woodward A., Bevan M.J. Memory T-cell persisting within the brain after local infection show functional to their tissue of residence. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010. 107. 17872 - 17879. DOI 10.1073/pnas.1010201107.
8. Kashyap S., Shanker V. Zoster ophthalmicus with dissemination in a six year old immunocompetent child. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2014. 80. 382. DOI 10.4103/0378-6323.136997.
9. Nagoyev B.S., Kambabatchokova Z.A. The intensity of processes of li-poperoxidant defence in patients viral herpes infection. *Klinicheskieskaa laboratornaya diagnostika*. 2012. 3.19-21. in Russian.
10. Kawai K., Gebremeskel B.G., Acosta C.J. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *Bmj: british medical journal: international edition*. 2014. 4(6). DOI 10.1136/bmjopen-2014-004833.
11. Lavrov V.F., Svitich O. A., Kazanova A.S., Kinkulkina A.R., Zverev V.V. Varicella zoster virus infection: immunity, diagnosis and modelling in vivo. *Microbiology*. 2019. 4. 82–89. DOI 10.36233/0372-9311-2019-4-82-89. in Russian.
12. Haberthur K., Engelmann F., Park B., Barron A., Legasse A., Dewane J., Fischer M., Kerns A., Brown M., Messaoudi I. CD4 T cell immunity is critical for the control of simian varicella virus infection in a nonhuman primate model of VZV infection. *Plos Pathogens*. 2011. 7(11). DOI 10.1371/journal.ppat.1002367.
13. Gabutti G., Franchi M., Maniscalco L., Stefanati A. Varicella-zoster virus: pathogenesis, incidence patterns and vaccination programs. *Minerva Pediatr*. 2016. 68(3). 213-25. DOI 10.2147/itt.s176383.
14. Tichonova Yu.S., Bulygin G.V., Kuzmina T.Yu., Tichonova E.P. Metabolic processes in limfocytes of pathients with varicella zoster infections. *Journal Infectology*. 2012. 4(3). 42-45. DOI 10.22625/2072-6732-2012-4-3-42-45. in Russian.
15. Singh P., Karmacharya S., Rizyal A., Rijal A.P. HZO with retrobulbar neuritis. *Nepalese Journal Ophthalmology*. 2016. 8(15). 78-81. DOI 10.3126/nepjoph.v8i1.16142.
16. Okunuki Y., Sakai J., Kezuka T., Goto H. A case of herpes zoster uveitis with severe hyphemia. *BMC Ophthalmology*. 2014. 14. 74. DOI 10.1186/1471-2415-14-74.
17. Winsauer C., Kruglov A.A., Chashchina A.A., Drutskaya M.S., Nedospasov S.A. Cellular sources of pathogenic and protective TNF and experimental strategies based on utilization of TNF humanized mice. *Cytokine and Growth Factor Reviews*. 2014. 25(2). 115–123. DOI 10.1016/j.cytogfr.2013.12.005.
18. Levina A.S., Babachenc I.V. Persistent Infection in Frequent and Prolonged ill Children, Possibilities of Etiopathogenetic Therapy *Detskies Infektsii*. 2014. 13(4). 41–45. in Russian.
19. Yakubenko A.L., Yakovlev A.A., Musatov V.B., Kingo Z.N., Gorbova I.V., Andreeva I.L., Komarova A.Y. The dynamics of interleukin-6 level in HIV-infected patients with herpes zoster. *Journal Infectology*. 2015;7(2):83-91. DOI 10.22625/2072-6732-2015-7-2-83-91. in Russian.

20. Grinde B. Herpesviruses: latency and reactivation — viral strategies and host response. *The Journal of Microbiology*. 2013. 5. 227-266. DOI 10.3402/jom.v5i0.22766.
21. Chen J.J., Gershon A.A., Li Z., Cowles A.C., Gershon V.D. Varicella zoster virus (VZV) infects and establishes latency in enteric neurons. *Journal of neurobiology*. 2011. 17(6). 578-589. DOI 10.1007/s13365-011-0070-1.
22. Gershon A.A., Chen J., Gershon M.D. Use of saliva to identify varicellazoster virus (VZV) infection of the gut. *Clinical Infectious Diseases*. 2015. 61. 536-44. DOI 10.1093/cid/civ320.
23. Svitich O.A., Gankovskaya L.V., Lavrov V.F. Herpes simplex virus type 2 infection during pregnancy is correlated with elevated TLR9 and TNF α expression in cervical cells. *International Trends in Immunity*. 2014. 2(1). 62-66.
24. Weller T.H. Intradermal vaccination against influenza. *The New England Journal of Medicine*. 2005. 352(10). 1044-1046.
25. Zheleznikova G. F., Skripchenko N.V., Skripchenko E. Y. Varicella-zoster and immune response. *Russian journal of immunology*. 2013. 7. 1(16), 35–48. in Russian.
26. Yu H., Chen R., Hong K., Bong C., Lee W., Kuo H., Yang K.D. IL-12-independent Th1 polarization in human mononuclear cells infected with varicella-zoster virus. *European Journal Immunology*. 2005. 35. 12. 3664–3672. DOI 10.1002/eji.200526258.
27. Nielsen O.H., Ainsworth M.A. Tumor necrosis factor inhibitors for inflammatory bowel disease. *The New England Journal of Medicine*. 2013. 369(8). 754–762. DOI 10.1056/NEJMct1209614.
28. Zheleznikova G.F., Skripchenko N.V. Immunopathogenesis of infectious-inflammatory diseases of central nervous system. *Journal Infectology*. 2011; 3(2): 28-32. DOI 10.22625/2072-6732-2011-3-2-28-32. in Russian.
29. Lafon M., Megret F., Lafage M., Prehaud C. The innate immune facet of brain: human neurons express TLR-3 and sense viral dsRNA. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2006. 29(3). 185–194. DOI 10.1385/JMN:29:3:185.
30. Yang M., Min K., Joe E. Multiple mechanisms that prevent excessive brain inflammation. *Journal of Neuroscience Research*. 2007. 85(11). 2298–2305. DOI 10.1002/jnr.21254.
31. Skripchenko E.Yu. Neurological complications and prognosis of their development in children with chickenpox [dissertation ... Candidate of Medical Sciences]. St. Petersburg: SBOU VPO "Senkt-Peterburg State Pediatric Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2013. in Russian.
32. Zheleznikova G.F., Lobzin Y.V., Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Skripchenko E.Y., Monakhova N.E. Clinical significance of cytokines serum levels in children with chicken pox. *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*, 2015. 5 (1), 79–84. DOI 10.15789/2220-7619-2015-1-79-84. in Russian.
33. Malavige G.N., Jones L., Kamaladasa S., Wijewickrama A., Seneviratne S., Black A., Ogg G. Viralload, clinical disease severity and cellular immune responses in primary varicella zoster virus infection in Sri Lanka. *PLOS One*. 2008. 3(11), 3789. DOI 10.1371/journal.pone.0003789.
34. Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Komantsev V.N., Savina M.V. Modern features of varicella encephalitis in children. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology*, 2009, vol. 1, no. 4, pp. 36–43. DOI 10.22625/2072-6732-2009-1-4-36-43. in Russian.
35. Desloges N., Schubert C., Wolff M., Rahaus M. Varicella-zoster virus infection induces the secretion of interleukin-8. *Medical Microbiology Immunology*. 2008. 197 (3). 277–284. DOI 10.1007/s00430-007-0060-3.
36. Ohfu M., Mazutaki M., Inoue S., Inoue T., Yasumoto S., Ogawa A., Tomoda Y., Tsuru N., Mitsudome A. Interleukin-6 in the cerebrospinal fluid of two patients with herpes zoster meningitis. *No to hattatsu*, 2001. 33(3). 270–275.
37. Zheleznikova G.F. In infection and immunity: strategies from both sides. *Medical Immunology*. 2006. 8(5-6). 597-614. DOI 10.15789/1563-0625-2006-5-6-597-614. in Russian.
38. Kawai K., Gebremeskel B.G., Acosta C.J. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open*. 2014. 4(6). 1-18. DOI 10.1136/bmjopen-2014-004833.

39. Novakova L. Low numbers and altered phenotype of invariant natural killer T cells in recurrent varicella-zoster virus infection. L. Novakova, A. Lehuen, J. Novak . *Cellular Immunology*. 2011. 269 (2). 78–81. DOI 10.1016/j.cellimm.2011.04.008. in Russian.
40. Banovic T. et al. Disseminated varicella infection caused by varicella vaccine strain in a child with low invariant natural killer T cells and diminished CD1d expression. *The Journal of Infectious Diseases*. 2011. 204 (12). 1893–1901. DOI 10.1093/infdis/jir660.