

УДК: 578.825:57.047:615.37

ВЛИЯНИЕ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ И ИММУННЫЙ ОТВЕТ ОРГАНИЗМА НА ВАКЦИНАЦИЮ

Волянский А. Ю., Кучма М. В., Колотова Т. Ю.,
Клыса Т. Л., Кучма И. Ю.,
Конорева Е. С., Смелянская М. В., Перемот С. Д.,
Кашпур Н. В., Давиденко М. Б.

ГУ «Институт микробиологии и иммунологии им.
И. И. Мечникова Национальной академии
медицинских наук Украины», г. Харьков

Введение

Практически все люди в зрелом возрасте инфицированы вирусами герпеса. Особенностью герпесвирусных инфекций является их латентное течение. Однажды инфицировав организм, инфекция остается в латентной форме на протяжении жизни человека. Периодически литическая репликация вируса активируется, в результате образуются новые вирионы. Активация репликации вирусов лежит в основе развития ряда заболеваний, однако, часто происходит без клинических проявлений. На данный момент крайне слабо изучено взаимодействие вируса и организма человека при клинически бессимптомном латентном течении заболевания. В то же время хроническая герпесвирусная инфекция модулирует иммунную систему человека. Причем влияние герпесвирусной инфекции на иммунную систему может быть как положительным, так и отрицательным [1]. Соответственно, изменения иммунной системы, развивающиеся при хронической герпесвирусной инфекции, могут повлиять на результаты вакцинации.

Влияние латентной цитомегаловирусной инфекции на иммунную систему организма

Цитомегаловирусом в разных районах мира заражено от 60 до 90% людей. Протекает цитомегаловирусная инфекция латентно, тем не менее, ее влияние на адаптивную и неадаптивную иммунные системы человека довольно существенное.

Анализ ДНК цитомегаловируса выявил наличие вируса в гранулоцитах, моноцитах и лимфоцитах больных с острой цитомегаловирусной инфекцией [2]. Дальнейшие исследования показали, что преимущественно при острой инфекции цитомегаловирус инфицирует нейтрофилы и моноциты [3, 4]. Однако в этих клетках вирус не реплицируется.

Цитомегаловирус реплицируется в макрофагах и дендритных клетках [5]. Экспериментально репликация цитомегаловируса в макрофагах была много раз подтверждена *in vitro*. Но только недавно впервые было доказано, что у

латентно инфицированных здоровых людей без *in vivo* в альвеолярных макрофагах экспрессируются гены литического цикла вируса и образуются инфекционные вирионы [6]. Эти данные интересны тем, что помимо подтверждения репликации вируса в макрофагах, они также выявляют репликацию вируса даже при латентном и бессимптомном течении цитомегаловирусной инфекции.

Моноциты либо погибают путем апоптоза, либо мигрируют в органы и ткани, в которых дифференцируются в макрофаги и дендритные клетки. В инфицированных цитомегаловирусом моноцитах процессы миграции в органы и ткани и дифференцировки в макрофаги усиливаются за счет взаимодействия вируса с поверхностными рецепторами: рецептором эпидермального фактора роста и интегринами, которые служат для поступления вируса в клетку [7]. При присоединении вируса рецепторы активируют сигнальные системы клетки, которые индуцируют миграцию моноцитов в ткани и дифференцировку в макрофаги. Для индукции этих процессов не нужен синтез вирусных белков *de novo* [7].

Существуют по крайней мере две основные популяции макрофагов: так называемые классически активированные макрофаги М1 и ранозаживляющие или альтернативно регулируемые макрофаги М2. Однако на самом деле существует значительно больше субпопуляций макрофагов, обладающих промежуточными фенотипами. Моноциты, превращающиеся в макрофаги в результате узнавания патогенов или каких-либо повреждений ткани, обычно дифференцируются в М1 макрофаги, которые участвуют в развитии воспаления. М2 макрофаги являются противовоспалительными и играют ключевую роль в процессе заживления ран и образования фиброза, а также стимулируют развитие опухолей и увеличивают выживаемость раковых клеток.

В результате индуцируемой цитомегаловирусом дифференцировки макрофагов образуются особые макрофаги с уникальным набором транскрибирующихся генов и продуцируемых цитокинов. В макрофагах с уникальным фенотипом усиливается образование воспалительных цитокинов, характерных для М1 макрофагов, но с другой стороны синтезируется и интерлейкин 10, обычно продуцируемый М2 макрофагами. В целом в дифференцированных макрофагах преобладают провоспалительные свойства.

Таким образом, цитомегаловирус способствует дифференцировке моноцитов в макрофаги, в которых вирус реплицируется, что, по-видимому, и является причиной постоянного выброса вируса в течение месяцев после первичной инфекции. Клинические исследования подтверждают хронический выброс вируса особенно среди детей, у которых продуцирование вируса может продолжаться в течение 23 месяцев после первичной инфекции [8].

Образовавшиеся новые вирусные частицы инфицируют окружающие тканевые резидентные

макрофаги [9], эпителиальные клетки и миелоидные клетки предшественники костного мозга, в которых вирус переходит в латентную фазу [10]. Реактивация вируса в миелоидных клетках предшественниках и моноцитах происходит при их дифференцировке в макрофаги и дендритные клетки [10]. При дифференцировке моноцитов изменяется структура хроматина, что дает возможность активироваться генам литического цикла, необходимым для репликации вируса. Образование вирионов и выделение вирусных частиц дифференцированными макрофагами и дендритными клетками происходят в организме постоянно [6, 11]. Однако иммунная система, не дает инфекции клинически проявиться [6].

В то же время цитомегаловирусная инфекция у иммунокомпетентных людей может приводить к развитию сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклероза, заболеваний желудочно-кишечного тракта. Заболевания, вызываемые цитомегаловирусом у иммунокомпетентных людей, образуются редко, в отличие от людей с иммунодефицитами. Каким же образом латентная цитомегаловирусная инфекция может вызывать хронические заболевания? Экспериментальные данные противоречат предположению, согласно которому воспалительные заболевания связаны с усилением репликации вируса [12].

Обычно моноциты теряют CD14 антиген и toll-подобные рецепторы (TLR) 4 и 5 типов при дифференцировке в макрофаги. Однако при дифференцировке инфицированных цитомегаловирусом моноцитов экспрессия CD14, TLR4 и TLR5 продолжается, что повышает провоспалительные свойства таких макрофагов [12]. Помимо этого, в инфицированных вирусом макрофагах усиливается фосфорилирование и активация транскрипционных факторов I κ B α и NF- κ B, в результате увеличивается продукция воспалительных цитокинов и хемокинов. Таким образом, цитомегаловирус усиливает воспалительный ответ макрофагов. Предполагается, что именно усиление провоспалительных свойства макрофагов способствует патологическому развитию воспаления в тканях, особенно при их инфицировании бактериями или грибами.

Клетки киллеры NK быстро узнают и уничтожают инфицированные вирусом, злокачественные и стрессированные клетки [13, 14]. На поверхности NK клеток экспрессируются активирующие и ингибирующие рецепторы, которые узнают «не-свои», стресс-индуцированные «свои» и конститутивно экспрессируемые «свои» лиганды. Баланс активирующих и ингибирующих сигналов запускает продукцию и экзоцитоз эффекторных молекул киллерами, с помощью которых они уничтожают инфицированные или трансформированные клетки.

Хотя некоторые рецепторы являются специфичными по отношению к патогенам, экспрессируемым на инфицированных клетках, большинство рецепторов NK клеток специфичны по

отношению к эндогенным «своим» антигенам. Благодаря конститутивно экспрессирующимся специфичным к эндогенным антигенам ингибиторным рецепторам киллеры учатся распознавать и не реагировать на «свое». Поскольку на нормальных клетках «свои» рецепторы экспрессируются в большом количестве, NK киллеры их не уничтожают. Но клетки, у которых понижается содержание «своих» лигандов при инфицировании или перерождении, распознаются и уничтожаются. Таким образом, с помощью ингибирующих рецепторов NK киллеры распознают свои клетки, у которых экспрессия специфических собственных антигенов отличается от нормы.

Гены, кодирующие рецепторы клеток киллеров, собраны в два основных класса. Комплекс рецепторов естественных киллеров (NKC) кодирует лектин-подобные молекулы C типа, а комплекс лейкоцитарных рецепторов (LRC) кодирует иммуноглобулиноподобные рецепторы [15].

В первом комплексе содержатся гены, кодирующие лектин-подобные рецепторы Ly49 и рецепторы NK группы (NKG). NKG2 рецепторы на поверхности клеток образует димеры с CD94 рецептором: ингибирующие CD94/NKG2A и активирующие CD94/NKG2C. Лигандами для NKG2A и NKG2C являются консервативные не классические HLA-E антигены человека.

Во втором комплексе LRC содержатся гены, кодирующие иммуноглобулиноподобные рецепторы киллеров (KIR). KIR являются семейством активирующих и ингибирующих рецепторов. Рецепторы KIR семейства узнают в основном антигены главного комплекса гистосовместимости MHC I мышей или HLA I человека.

Комбинации ингибирующих и активирующих рецепторов создают от 6000 до 30000 субпопуляций NK клеток у одного человека. У 22 человек удалось обнаружить 100000 различных субпопуляций [16].

Экспериментальные данные свидетельствуют о существовании и формировании лиганд-специфических клеток киллеров памяти. Например, у макаков резусов при инфицировании вирусом SIV и в результате вакцинации образуются лиганд-специфические NK клетки памяти [17].

Цитомегаловирус оказывает значительное влияние на дифференцировку и функционирование клеток киллеров. Латентная цитомегаловирусная инфекция вызывает олигоклональную экспансию клеток киллеров, экспрессирующих CD94/NKG2C рецептор и не экспрессирующих CD94/NKG2A рецептор [18]. Уровень экспансии киллеров варьирует и зависит от количества копий NKG2C гена [19]. В течение жизни NKG2C⁺ NK клетки киллеры накапливаются, достигая своего пика у пожилых людей [20].

Что же собой представляют клетки киллеры, подвергающиеся олигоклональной экспансии при цитомегаловирусной инфекции? Изучение ответа на цитомегаловирусную инфекцию клеток киллеров мышей позволяет сформулировать некоторые предположения на этот счет. Цитомегаловирус

мышей также вызывает экспансию киллеров, содержащих рецептор $\text{Ly}49\text{H}$, который специфически узнает кодируемый вирусом m157 белок [21]. После дифференцировки, вызванной цитомегаловирусом, $\text{Ly}49\text{H}^+$ НК становятся специфическими клетками памяти и приобретают свойства, характерные для Т лимфоцитов. Являясь долгоживущими, они способны с большей силой и специфично отвечать на повторную встречу с антигеном [22]. Дифференцированные в ответ на цитомегаловирус $\text{Ly}49\text{H}^+$ НК клетки памяти в отличие от недифференцированных, так называемых «наивных» $\text{Ly}49\text{H}^+$ НК, не отвечают на ряд других патогенов [22]. У человека, по-видимому, индуцируемые встречи с цитомегаловирусом долгоживущие NKG2C клетки соответствуют $\text{Ly}49\text{H}^+$ киллерам и являются клетками памяти. Действительно, количество NKG2C клеток остается повышенным при отсутствии виремии цитомегаловируса.

Экспансию NKG2C НК киллеров среди вирусов герпеса вызывает только цитомегаловирус [23]. Инфицирование цитомегаловирусом, но не другими герпесвирусами, индуцирует также дифференцировку и пролиферацию киллеров с помощью KIR рецепторов [24]. Является ли такое взаимодействие специфичным, и приводит ли оно к образованию антиген-специфичных клеток памяти, пока неясно.

И наконец латентная цитомегаловирусная инфекция значительно влияет на Т клеточный иммунитет, увеличивая с возрастом количество специфичных по отношению к цитомегаловирусу дифференцированных Т клеток памяти и соотношение Т клеток памяти к недифференцированным Т клеткам. До 10-20% всех циркулирующих $\text{CD}4^+$ и $\text{CD}8^+$ Т клеток специфичны по отношению к антигенам цитомегаловируса [25, 26]. У пожилых людей количество специфических антивирусных $\text{CD}8^+$ Т клеток памяти может достигать 50% общего пула $\text{CD}8^+$ Т клеток, а количество $\text{CD}4^+$ Т – клеток памяти – 30 % [27]. Цитомегаловирус вызывает экспансию клеток памяти и истощение пула недифференцированных Т клеток уже у молодых людей. С возрастом эти признаки усиливаются. Этот феномен называется инфляцией иммунной памяти.

Интересно, что на фоне такого большого количества специфических Т клеток происходят повторные заражения цитомегаловирусом [28]. Повторные заражения возможны за счет того, что вирус избегает узнавание $\text{CD}8^+$ Т клетками иммунной системы с помощью подавления представления антигенов вируса главной системой гистосовместимости первого типа.

Большинство из специфических антивирусных Т клеток памяти имеет так называемый TEMRA фенотип, т. е. являются терминально дифференцированными клетками памяти. TEMRA $\text{CD}8^+$ Т клетки продуцируют большое количество таких провоспалительных цитокинов как интерлейкин-6 и фактор некроза опухолей альфа ($\text{TNF}\alpha$) [29].

При естественном старении иммунной системы также накапливаются дифференцированные эффекторные $\text{CD}8^+$ Т клетки, снижается пул недифференцированных $\text{CD}8^+$ Т клеток и усиливается воспалительный ответ, в том числе повышается уровень интерлейкина-6 в крови [30]. Вероятно, в значительной степени эти изменения иммунной системы обусловлены латентной цитомегаловирусной инфекцией [30]). Однако у не инфицированных цитомегаловирусом людей наблюдаются такие же изменения при старении иммунной системы. В то же время у последних количество недифференцированных Т клеток снижается в большей степени за счет повышения уровня менее дифференцированных центральных Т клеток памяти и эффекторных Т клеток памяти, а у инфицированных вирусом -- за счет более дифференцированных Т эффекторных клеток памяти и TEMRA Т клеток [29].

Предполагается, что инфляция иммунологической памяти возникает за счет постоянной реактивации цитомегаловируса при дифференцировке гемопоэтических клеток в макрофаги. Реактивация протекает без клинических симптомов, но постоянная антигенная стимуляция приводит к экспансии Т клеток памяти.

Цитомегаловирусная латентная инфекция, истощая пул недифференцированных Т клеток, может снижать иммунный ответ по отношению к другим инфекциям, вакцинации и раковым клеткам в пожилом возрасте. Однако, как будет показано ниже, убедительных экспериментальных подтверждений этого предположения пока нет.

Инфицирование цитомегаловирусом способствует развитию увеличивающихся с возрастом хронических воспалительных процессов за счет, по-видимому, индукции дифференцировки макрофагов с провоспалительными свойствами и за счет экспансии Т клеток памяти. Риск сердечно-сосудистых заболеваний у людей с высокой степенью экспансии Т клеток памяти к цитомегаловирусу может увеличиваться благодаря синтезу интерлейкина 6 и воспалительным процессам в сосудах [31]. Повышенное содержание Т клеток памяти коррелирует и с развитием диабета 2 типа [32]. Однако на данный момент нельзя исключить и обратной связи: заболевания сердечно-сосудистой системы и диабет 2 типа вызывают реактивацию цитомегаловируса и увеличение образования специфических Т клеток памяти [29].

Подводя итог, следует отметить, что цитомегаловирусная инфекция в значительной степени формирует и настраивает иммунную систему, влияя на распределение субпопуляция клеток-киллеров и Т клеток, а также модулируя функции макрофагов.

Влияние вируса Эпштейна-Барр на иммунную систему человека

Хорошо изучено влияние на иммунную систему вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) во время острой стадии инфекционного мононуклеоза. При

заболевании повышается содержание циркулирующих CD8⁺ Т клеток. Количество CD8⁺ Т лимфоцитов в крови может увеличиваться в 5-6 раз по сравнению с нормой. Из них многие специфичны по отношению к литическим и латентным антигенам ВЭБ вируса. Что является причиной такой экспансии лимфоцитов в настоящее время неясно. Через 3-6 месяцев после начала заболевания уровень CD8⁺ Т клеток возвращается к норме. До 80% всех циркулирующих CD8⁺ Т клеток специфичны по отношению к антигенам ВЭБ во время острой фазы заболевания, и даже после выздоровления 5-10% CD8⁺ Т клеток специфичны по отношению к литическим и латентным антигенам вируса [33].

В то же время очень мало известно о событиях, происходящих при асимптоматическом заражении ВЭБ. Недавно была впервые изучена иммунная система у детей в возрасте, в котором они обычно приобретают ВЭБ (14-18 месяцев) [34]. Мониторинг проводили в течение 6 месяцев, при этом оценивали количество копий вирусов в крови, наличие вирусспецифических IgM и IgG антител и вирус-специфический CD8⁺ Т клеточный ответ. В исследовании полагалось, что дети, у которых в крови были обнаружены антивирусные IgM антитела, находятся в стадии очень раннего инфицирования вирусом, которое происходит бессимптомно. Оказалось, что в этой группе детей содержание вируса такое же, как и у детей с инфекционным мононуклеозом. Пул CD8⁺ Т лимфоцитов содержал 15% специфичных по отношению к вирусу клеток. Однако при инфекционном мононуклеозе этот показатель достигает 80 %. Поэтому предполагается, что развитие острого инфекционного мононуклеоза вызывается именно экспансией Т лимфоцитов.

Как отмечалось выше, даже у здоровых людей 5-10% CD8⁺ Т клеток специфичны по отношению к литическим и латентным антигенам вируса Эпштейна-Барр [33]. Но в большинстве случаев, за исключением, вероятно, развития синдрома хронической усталости (CFS) и ряда аутоиммунных заболеваний, при которых происходит латентная реактивация ВЭБ, иммунная система не истощается.

О существовании связи между активацией вируса Эпштейна-Барр и развитием синдрома хронической усталости свидетельствуют результаты ряда исследований. У многих пациентов развитие синдрома хронической усталости начинается в результате инфекционного мононуклеоза. Часто у больных CFS повышен уровень сывороточного IgM к позднему литическому антигену VCA [35]. Увеличение уровня антител к ДНК полимеразе ВЭБ вируса у некоторых пациентов также свидетельствует о его литической активации [36]. Повышенные титры IgG к раннему антигену EA и к ZEBRA белку, экспрессия которых активируется на самой ранней стадии литической репликации вируса, является еще одним доказательством этого предположения [37]. Однако в других исследованиях не обнаружено повышения титров IgG к VCA антигену, а также раннему антигену EA [38, 39].

В пользу предположения о том, что вирус Эпштейна-Барр играет существенную роль в развитии синдрома хронической усталости свидетельствует дефицит специфических по отношению к антигенам В и Т клеток памяти у большинства CFS больных [40]. У 76% пациентов В клетки, секретирующие *in vitro* антитела к вирусным белкам EBNA-1 и VCA, отсутствуют или их количество значительно снижено. EBNA-1 антиген экспрессируется на первой фазе латентности вируса Эпштейна-Барр. Отсутствие выработки антител к EBNA-1 антигену наблюдается при тяжелом течении инфекционного мононуклеоза и при хронической активной ВЭБ инфекции [41].

В клетки памяти отвечают слабо или вообще не отвечают на поздний литический антиген вируса VCA несмотря на то, что большинство больных обладают нормальным титром IgG против VCA антигена. Этот факт свидетельствует в пользу предположения о вторичном истощении В клеток памяти.

Предполагается, что при синдроме хронической усталости частая реактивация вируса с переходом его в первую фазу латентности и, вероятно, даже литической активацией, при которой вирус реплицируется, приводит к специфическому снижению В и Т клеточного ответа.

Как отмечалось ранее, при латентном инфицировании ВЭБ обычно наблюдается избыток специфичных к антигенам вируса Т клеток памяти. Однако сходный дефицит иммунной памяти наблюдается при аутоиммунных заболеваниях, в развитии которых, как предполагается, играет роль вирус Эпштейна-Барр [42], а также при хронической ВИЧ инфекции [43].

Дефицит клеток памяти против ВЭБ у большинства больных с синдромом хронической усталости подтверждает предположение о том, что реактивация вируса и развитие синдрома хронической усталости связаны друг с другом.

Таким образом, несмотря на отсутствие клинических проявлений в течение герпесвирусной латентной инфекции происходит очень интенсивное взаимодействие между цитомегаловирусом, ВЭБ и иммунной системой хозяина, что ведет к образованию большого пула специфических CD4⁺ и CD8⁺ Т клеток. В течение жизни герпес-специфические лимфоциты не проявляют признаков истощения, которые характерны для вируса гепатита С и ВИЧ. Исключение, по-видимому, являются те случаи, когда развивается синдром хронической усталости и аутоиммунные заболевания – то есть таких заболеваний, при которых происходит латентная реактивация ВЭБ вируса.

Виремия, вызываемая реактивацией герпесвирусов

Даже при латентном течении герпесвирусной инфекции периодически происходит реактивация репликации вирусов и образуются новые вирионы. В то же время в крови вирусы обычно не обнаруживаются. Однако в ряде случаев у

инфицированных вирусами герпеса людей развивается вирусемия. Например, появляются вирусы в крови при развитии иммуносупрессии, вызываемой трансплантацией органов. При вирусемии, вызванной трансплантацией органов и последующей иммуносупрессивной терапией, кровь и плазма пациентов содержит цитомегаловирус, ВЭБ и HHV-6 [44,45].

Развитие сепсиса также сопровождается вирусемией [46]. В крови и плазме больных на 3-11 сутки обнаруживаются вирус Эпштейна-Барр (53.2%), цитомегаловирус (24.2%), вирус простого герпеса 1 HSV-1 (14.1%) и вирус герпеса 6 HHV-6 (10.4%), а также анелловир Торке Тено (77.5%). Поскольку пациенты ранее были инфицированы вирусами герпеса (ВЭБ – 90%, HHV-6 – 100%, HSV-1 – 58 %), следовательно, вирусемия возникает в результате реактивации вирусов, а не первичной инфекции.

Более чем в 42% случаев реактивируются и обнаруживаются в крови и плазме не один, а несколько вирусов. Эти цифры занижены, так как не у каждого больного определялись все вирусы.

У больных с сепсисом помимо герпесвирусов наблюдается также вирусемия, вызванная активацией вируса Торке Тено [46].

Вирус Торке Тено содержит одноцепочечную кольцевую ДНК. От 70 до 90 % здоровых людей инфицированы вирусом Торке Тено [47]. На данный момент нет доказательств, свидетельствующих о том, что вирус вызывает какие либо заболевания [47]. Однако вирус Торке Тено, в отличие от вирусов герпеса, не переходит в латентное состояние. Он постоянно реплицируется. Ранее считалось, что репликация вируса происходит только в гемопоэтических клетках костного мозга [48]. Соответственно, основным источником вирусемии является репликация вируса в стволовых клетках костного мозга [48]. В то же время *in vitro* вирус реплицируется в активированных мононуклеарных клетках периферической крови [49]. А ДНК вируса находится как в активированных, так и в неактивированных мононуклеарных клетках периферической крови.

В настоящее время появились данные, согласно которым Т лимфоциты являются основными клетками, в которых вирус реплицируется [50]. Более того, вирус гипермутирует у здоровых людей. Гипермутация вируса осуществляется АРОВЕС3 цитозинозой дезаминазой [51]. Таким образом, подобно ВИЧ вирус Торке Тено реплицируется в Т лимфоцитах и гипермутирует, что дает ему возможность уклоняться от иммунного ответа. Тем не менее он безопасен и не вызывает истощение иммунной системы.

Реактивация вирусов может быть вызвана стрессовыми условиями [52], которые развиваются при сепсисе как следствие выделения провоспалительных цитокинов, гипоксии, повреждения клеток и других факторов, а дальнейшее поддержание вирусемии осуществляется, по-видимому, за счет временной иммуносупрессии.

Известно, что при сепсисе истощается пул Т клеток, увеличивается апоптоз CD4+ и CD8+ Т клеток и увеличивается субпопуляция Т регуляторных клеток [53, 54]. Таким образом, при сепсисе развивается иммуносупрессия, которая может способствовать реактивации вирусов. В свою очередь реактивация вирусов может приводить к дальнейшему истощению пула Т клеток [46]. Это еще больше подавляет иммунный ответ, что ведет к дальнейшей реактивации вирусов и развитию вирусемии в плазме и крови.

О временной иммуносупрессии у больных с сепсисом свидетельствует и увеличение частоты инфицирования такими слабыми патогенами как *Candida albicans*, *Stenotrophomonas*, *Acinetobacter*, *Enterococcus*, которые не вызывают заболеваний у людей с нормальной иммунной системой [46]. Однако пока не совсем понятно, что в этом ряду является причиной, а что следствием. Возможно, вирусы реактивируются на фоне иммуносупрессии наравне с активацией бактериальных и грибковых инфекций. Но возможен и вариант, когда первично реактивирующиеся вирусы угнетают иммунную систему и вызывают активацию слабых патогенов.

На данный момент неясно, увеличивает ли реактивация вирусов смертность среди больных сепсисом. Только цитомегаловирус в плазме коррелирует с увеличением смертности на 90-й день [46]. На этом фоне удивительными являются данные, согласно которым, у больных, у которых ВЭБ вирус обнаруживается в крови, но не в плазме, смертность снижается по сравнению с больными, у которых вирус не обнаруживается в крови [46]. В то же время у больных с особо высоким уровнем цитомегаловируса и ВЭБ отмечается развитие различных патологических эффектов.

Реактивация герпесвирусов и вирусемия выявлены не только у больных с сепсисом, но и у реанимационных больных, у которых нет иммунодефицита. У таких больных показана реактивация цитомегаловируса, HHV-6 и ВЭБ и развитие вирусемии [55, 56]. Цитомегаловирус реактивируется приблизительно у одной трети реанимационных больных.

Реактивация HHV-6 вируса или цитомегаловируса не приводит к усилению тяжести заболевания. А совместная реактивация двух вирусов усиливает тяжесть состояния реанимационных больных [55].

ДНК простого вируса герпеса обнаружена в крови у 11.8% реанимационных больных [57]. Вирусемия коррелирует с иммуносупрессией и искусственным дыханием у 79.5% и 65.9% пациентов. Однако вирусемия не коррелирует с повышением смертности. Только очень высокий уровень вирусемии коррелирует с небольшим увеличением смертности.

Вирусемия, вызванная реактивацией цитомегаловируса, возникает не только при развитии состояния сепсиса и у реанимационных больных. Она также возникает у пожилых людей, у которых титры вируса Эпштейна-Барр, вируса герпеса 3 типа и

вируса Торке Тено в крови значительно увеличиваются [58-60].

ДНК цитомегаловируса обнаруживается в моноцитах крови у 24% доноров латентно инфицированных цитомегаловирусом в возрасте до 70 лет и у 100% в возрасте выше 70 [61]. Количество вируса в крови также увеличивается с 8.6 копий на 10000 моноцитов до 249 копий у людей старше 70. Увеличение титров антител к вирусу означает, что вирусемия возникает не вследствие снижения гуморального иммунного ответа. В то же время снижается Т клеточный иммунитет по отношению к немедленно раннему белку вируса IE1, экспрессия которого реактивирует репликацию. На основании этого наблюдения предположили, что реактивация вируса в течение старения увеличивается за счет снижения Т клеточного иммунного контроля репликации вируса.

Влияние латентной герпесвирусной инфекции на иммунную систему мышей

Экспериментальные исследования, проведенные на мышах, неожиданно показали, что персистирующая герпесвирусная инфекция может повышать неспецифическую иммунную защиту [62]. Мыши, латентно инфицированные либо мышинным гаммагерпесвирусом 68 MHV68 (генетически близок вирусу Эпштейна-Барр), либо мышинным цитомегаловирусом, приобретают резистентность к суперинфекции летальными дозами таких патогенов как *Listeria monocytogenes* и *Yersinia pestis*. Индуцированная вирусами защита не является антиген-специфичной, но развивается за счет продукции antiviralного цитокина гамма интерферона и активации макрофагов [62]. Таким образом, происходит активация врожденного неадаптивного иммунитета, что препятствует заражению новыми вирусами и бактериями.

Дальнейшие исследования подтвердили положительное влияние герпесвирусов на иммунную систему мышей. Выживаемость мышей, латентно инфицированных MHV68 вирусом, при заражении вирусом гриппа А значительно выше, чем у мышей, не содержащих MHV68. У инфицированных MHV68 вирусом мышей активируются альвеолярные макрофаги, и перенос таких макрофагов мышам, не содержащим MHV68 вирус, увеличивает выживаемость мышей при заражении вирусом гриппа [63].

У мышей, латентно инфицированных цитомегаловирусом, увеличивается резистентность к таким вторичным инфекциям как вирус лимфоцитарного хориоменингита и вирус коровьей оспы [64].

Латентная цитомегаловирусная инфекция мышей повышает резистентность к инфицированию ретровирусом Френда [65]. Происходит это как за счет усиления специфичного по отношению к вирусу CD8+ Т клеточного ответа, так и за счет увеличения продукции клетками киллерами гамма интерферона. Причем именно специфичные по отношению к

цитомегаловирусу клетки киллеры, экспансия которых происходит у мышей также как и у человека, что обсуждалось нами выше, играют ключевую роль в увеличении специфического CD8+ Т клеточного ответа против вируса Френда *in vivo*.

Мыши с генетическими иммунодефицитами, развивающимися в результате отсутствия синтеза некоторых цитокинов, выживают в случае заражения летальными бактериальными инфекциями при условии наличия у них хронической MHV68 инфекции [66]. Например, хроническая MHV68 инфекция в значительной мере защищает иммунодефицитных животных от *Listeria monocytogenes*, которая при отсутствии вирусной инфекции вызывает гибель животных. Предполагается, что хроническая герпесвирусная инфекция стимулирует иммунную систему, вызывая аутовоспалительный процесс и тем самым компенсируя отсутствие синтеза цитокинов.

Проявления генетических иммунодефицитов различаются у индивидуумов даже в том случае, когда иммунодефициты вызваны одинаковыми генетическими дефектами. С помощью полученных данных можно объяснить вариабельность симптомов иммунодефицитов у различных больных наличием вирусов или других персистирующих инфекций. Вирус усиливает или наоборот скрывает вариации ответа организма на антигенные стимулы, которые обусловлены генетическим полиморфизмом компонентов иммунной системы [66].

Герпесвирусная латентная инфекция в некоторых случаях предупреждает развитие опухолей у мышей [67]. Инфицирование MHV-68 вирусом линии мышей, у которой спонтанно развиваются гематологические опухоли, полностью предотвращает их появление. Однако у мышей развивается гипоспления. Мутантный герпесвирус, не способный вступать в латентную фазу, не предупреждает возникновение опухолей и не вызывает гипоспления.

Таким образом, латентная инфекция герпесвирусами может приносить пользу организму, а отношения между вирусами и организмом могут носить симбиотический характер.

Однако симбиотические отношения могут меняться с возрастом или под воздействием различных факторов. В то же время экспериментальные данные, свидетельствующие об изменении симбиотических отношений с возрастом, противоречивы.

С одной стороны, как и у человека, исследования проведенные на старых мышах показали, что латентная цитомегаловирусная инфекция увеличивает процент и абсолютное количество эффекторных CD8+ Т клеток памяти, тем самым способствуя старению иммунной системы. У таких мышей снижается иммунный ответ к вирусу лимфоцитарного хориоменингита (LCMV) и вирусу оспы [68]. В то же время, как отмечалось выше, у молодых мышей цитомегаловирусная инфекция повышает иммунный ответ на эти вирусы [64].

Однако этим данным противоречат результаты исследований, согласно которым у старых

мышей, латентно инфицированных цитомегаловирусом, вирусом герпеса 1 (HSV-1) и/или МНВ-68 не наблюдается снижение иммунного ответа и не увеличивается смертность при заражении вирусом гриппа, вирусом лихорадки Западного Нила и вирусом везикулярного стоматита [69].

До последнего времени считалось, что приобретенный иммунитет против инфекционных заболеваний зависит от адаптивного иммунитета и является строго специфичным. Однако новые данные, полученные, в том числе, и благодаря изучению влияния латентной герпесвирусной инфекции, позволяют пересмотреть одну из центральных догм иммунологии. Хронические вирусные инфекции, вакцинация, микрофлора кишечника, то есть история онтогенеза иммунной системы и антигенный контекст, сложившийся в организме, индуцируют перекрестную как неспецифическую, так, вероятно, и специфическую защиту против ряда патогенов. Тем самым они определяют качественные и количественные особенности иммунного ответа на новые патогены. Эти данные позволяют ученым рассматривать нормальную микрофлору и в целом как часть иммунной системы организма [70].

Иммунный ответ на вакцинацию у детей с латентной герпесвирусной инфекцией

Данные, полученные с использованием мышей как модельных организмов, убедительно показывают, что латентные инфекции модулируют резистентность к ряду вторичных инфекций. В то же время очень мало известно о том, каким образом латентные инфекции модулируют ответ на вакцинацию у человека [71]. Имеющиеся на данный момент результаты исследований влияния латентной герпесвирусной инфекции на вакцинацию, полученные для разных возрастных групп, довольно противоречивы.

В детском возрасте практически нет ухудшения ответа на вакцинацию при латентном инфицировании цитомегаловирусом и наблюдается некоторое снижение иммунного ответа при заражении вирусом Эпштейна-Барр [72].

Согласно условиям клинического исследования дети получали прививки против дифтерии, столбняка, коклюша и *Haemophilus influenzae* тип В (Hib) в 2, 3, 4 и 16 месяцев. Все дети в 9 месяцев прививались от кори. В 9 месячном возрасте цитомегаловирусом было инфицировано 65% детей, в 13 месячном возрасте - 74%, а в 18 месячном возрасте - 85%. В 18 месячном возрасте у привитых детей брали кровь для измерения титров антител и иммунологического анализа [72].

Количество недифференцированных CD8⁺ Т клеток у инфицированных цитомегаловирусом детей не изменялось, но абсолютное количество дифференцированных CD8⁺ Т клеток значительно увеличивалось. Несколько повышалось также количество дифференцированных CD4⁺ Т клеток. Отмечалось снижение отношения CD4:CD8. Однако,

несмотря на признаки иммунологического старения, характерные для цитомегаловирусной инфекции, титры антител к антигенам противокоревой вакцины, вакцины к *Haemophilus influenzae* тип В, а также вакцины против столбняка не отличались от контрольных. Не изменялась и способность противокоревой вакцины индуцировать образование Т клеток памяти. Таким образом, у детей в возрасте до двух лет инфицирование цитомегаловирусом и следующее за этим увеличение количества Т клеток, специфичных к вирусу, не снижают способность вакцинации индуцировать новые Т-клетки памяти или вызывать образование антител к антигенам по крайней мере некоторых вакцин.

Более того, титры антител к противокоревой вакцине коррелировали с наличием иммунитета к цитомегаловирусу. Титры противокоревых антител у детей, содержащих большое количество Т клеток, специфичных к цитомегаловирусу, повышались. Следовательно, в детском возрасте латентная цитомегаловирусная инфекция может повышать иммунный ответ на противокоревую вакцину.

Однако люди обычно инфицированы несколькими вирусами. В среднем каждый человек обладает более чем 10 хроническими системными вирусными инфекциями [73]. Количество вирусов, содержащих двухцепочечную ДНК, в среднем достигает 5,5 [74]. К таким вирусам относятся герпесвирусы, папилломавирусы, аденовирусы, полиомавирусы, парвовирусы, анелловирусы и цирковирусы.

Поэтому изучили образование антител к независимому от Т клеток антигену (менингококковому полисахариду) и зависимых от Т клеток антигенам противокоревой вакцины на фоне инфицирования детей цитомегаловирусом и ВЭБ вирусом [75]. Полисахаридная вакцина стимулирует В клеточный специфический ответ независимо от Т клеточного.

Вакцинацию проводили детям в возрасте 9 месяцев. Через 2 месяца сравнивали титры антител у детей, инфицированных цитомегаловирусом и/или ВЭБ, с детьми, оставшимися в этом возрасте неинфицированными.

В девять месяцев 66% детей уже были инфицированы цитомегаловирусом и 18% - ВЭБ. В течение последующих 2-х месяцев еще 10% детей стали инфицированы цитомегаловирусом и 8% - вирусом Эпштейна-Барр.

У детей, инфицированных ВЭБ, снижено образование IgG и IgM при вакцинации как менингококковым полисахаридом, так и вирусом кори. Цитомегаловирус не вызывал изменения иммунного ответа на менингококковый полисахарид. В этом исследовании сам по себе цитомегаловирус не вызывал и изменения гуморального ответа на вирус кори, однако, при инфицировании и цитомегаловирусом, и ВЭБ ответ на вакцинацию вирусом кори не отличался от контроля. Таким образом, цитомегаловирус нивелировал снижение иммунного ответа, вызываемого ВЭБ.

Еще в одном исследовании, посвященном изучению иммунного ответа на фоне латентной герпесвирусной инфекции, был изучен иммунный ответ детей в возрасте от 2 до 6 лет, серопозитивных по цитомегаловирусу, ВЭБ, а также вирусам герпеса 1 и 3 на противокоревую и анти столбнячную вакцины [76]. Результаты исследования подтвердили индукцию цитомегаловирусом и вирусом Эпштейна-Барр экспансии терминально дифференцированных, специфичных по отношению к вирусным антигенам Т клеток памяти. Экспансия увеличивалась у коинфицированных двумя вирусами детей и не зависела от наличия вирусов герпеса 1 и 3 типов. В то же время, несмотря на признаки старения иммунной системы уровни анти-столбнячных и анти-коревых иммуноглобулинов G не снижались у детей, серопозитивных по цитомегаловирусу и/или вирусу Эпштейна-Барр.

Согласно данным еще одного клинического исследования среди популяции, в которой 86,4% детей инфицированы герпесвирусами и хламидией, не удалось выявить изменения поствакцинального иммунитета к гепатиту В, кори и эпидемическому паротиту [77].

Таким образом, иммунная защита против новых антигенов у детей, инфицированных цитомегаловирусом, может несколько увеличиваться. А инфекция организма ВЭБ вирусом либо снижает, либо не влияет на иммунный ответ. Совместное же инфицирование двумя видами вируса компенсирует эти эффекты, и в результате иммунный ответ не изменяется. Следовательно, для прогнозирования результатов вакцинации необходимо выявлять и изучать набор герпесвирусов, которыми инфицирован организм.

Иммунный ответ на вакцинацию у людей молодого, среднего и пожилого возраста на фоне латентной цитомегаловирусной инфекции

В результате клинических исследований, в ходе которых изучалось влияние латентной цитомегаловирусной инфекции на способность иммунной системы молодых и пожилых людей, а также людей среднего возраста отвечать на вакцинацию, получены очень противоречивые данные.

Согласно ряду работ ответ на вакцинацию снижен как у пожилых, так и у молодых людей, инфицированных цитомегаловирусом [78, 79].

Так, например, при изучении ответа на противогриппозную вакцину в возрасте 18-24 лет, обнаружено обратное соотношение между титрами антител IgG к цитомегаловирусу и титрами противогриппозных антител. На основании полученных данных авторы приходят к выводу, что даже у молодых людей, инфицированных цитомегаловирусом, происходит ускорение процесса старения иммунной системы [78].

Показано также, что снижается количество людей, отвечающих на вакцинацию противогриппозной вакциной [79]. В данном

исследовании впервые изучено влияние цитомегаловирусной инфекции на функциональные показатели В клеток, которые предсказывают полноценный ответ организма на вакцинацию. Такими показателями является экспрессия цитидиндезаминазы, вызывающей гипермутацию иммуноглобулиновых генов, и переключение классов иммуноглобулинов у стимулированных *in vitro* В клеток. Эти показатели ухудшаются как у молодых, так и у пожилых людей, инфицированных цитомегаловирусом.

В то же время результаты еще одного клинического исследования свидетельствуют о том, что ответ на вакцинацию снижен в молодом и среднем, но не в пожилом возрасте. Исследование проводилось на двух группах людей. В первую группу вошли люди в возрасте 18-64 лет, а во вторую – в возрасте 65 и старше. Количество пациентов, у которых титры антител к вирусу гриппа H1N1 через 21 неделю после иммунизации достигали необходимого протективного уровня, в группе, содержащей вирус, не отличалось от количества в группе, не содержащей его. В то же время титры антител против гемагглютинина выше среди молодых людей, не инфицированных цитомегаловирусом, по сравнению с инфицированными. Однако нет различия титров антител к гемагглютинину среди пожилых людей, инфицированных и не инфицированных вирусом. Таким образом, согласно результатам данного исследования цитомегаловирус снижает иммунный ответ у людей в возрасте от 18 до 64 лет, но не у пожилых людей [80].

Этому исследованию противоречат результаты нескольких работ, которые указывают на то, что снижение иммунного ответа наблюдается только в пожилом возрасте за счет ускоренного старения иммунной системы на фоне персистенции цитомегаловируса [81-83]. У пожилых людей в возрасте старше 60 лет, но не моложе, снижена скорость выработки антител к антигенам вируса гриппа на фоне латентной цитомегаловирусной инфекции. Снижение гуморального ответа связано не с экспансией дифференцированных CD8+Т клеток памяти, как ожидалось, а с терминально дифференцированными CD4+Т клетками [81]. Однако у людей моложе 60 лет нет изменений иммунного ответа на вакцинацию.

В некоторых исследованиях отмечается отсутствие влияния цитомегаловирусной инфекции на результаты вакцинации и у молодых, и у пожилых людей [84, 85].

Так, например, на фоне латентной герпесвирусной инфекции не обнаружено снижение показателей клеточного иммунного ответа при вакцинации вирусом лихорадки Западного Нила. CD8+Т клеточный ответ на антигены вируса лихорадки у людей молодого (менее 40 лет), среднего (41-59) возраста и у пожилых людей (более 60 лет), хронически инфицированных цитомегаловирусом и вирусом Эпштейна-Барр, не отличается от нормы [84].

В результате исследования группы людей от 50 до 70 лет, подтверждено снижение иммунного ответа на вакцинацию пневмококковой вакциной по сравнению с более молодыми людьми. Однако цитомегаловирус не оказывает дополнительного воздействия на иммунный статус. Причем у людей, с высоким содержанием анти-цитомегаловирусных антител, наоборот отмечено некоторое увеличение гуморального ответа на вакцинацию [85].

Еще в одном длительном и репрезентативном исследовании не выявлена связь между наличием латентной цитомегаловирусной инфекции у пожилых людей и уровнем антител к гемагглютинуину вируса гриппа [86].

Более того, в настоящее время опубликованы результаты клинических исследований, согласно которым цитомегаловирус оказывает благоприятное воздействие на иммунную систему молодых, здоровых особей [87, 88].

Состояние иммунной системы у людей оценивалось по таким параметрам как содержание цитокинов и хемокинов, фенотип клеток иммунной системы, экспрессия генов, ответ клеток *ex vivo* на стимуляцию цитокинами и образование антител на вакцинацию вирусом гриппа. В результате проведенного исследования было показано, что у молодых людей в возрасте от 17 до 21 года образование антител к вирусу гриппа увеличено, повышен уровень гамма интерферона и повышена чувствительность CD8+ Т клеток к цитокинам [87]. У молодых мышей, инфицированных мышинным цитомегаловирусом, также значительно повышена сопротивляемость вирусу гриппа. Вирус Эпштейна-Барр не оказывал положительного воздействия на иммунную систему молодых людей. Ответ на вакцинацию у пожилых людей снижался независимо от наличия антител к цитомегаловирусу [87].

Полифункциональные Т клетки одновременно продуцируют множество цитокинов и в большем количестве, чем монофункциональные Т клетки. Высокое содержание полифункциональных Т клеток улучшает прогноз при инфекционных заболеваниях и при вакцинации. Изучили содержание полифункциональных Т клеток при вакцинации суперантигеном стафилококкового энтеротоксина В у молодых пациентов (18-35) и пациентов среднего возраста (40-60) [88]. В ответ на иммунизацию суперантигеном в обеих группах латентная цитомегаловирусная инфекция способствовали увеличению процента полифункциональных CD8+ Т клеток, продуцирующих гамма интерферон и фактор некроза опухолей альфа.

Таким образом, и гуморальный, и клеточный ответы на вакцинацию у молодых людей могут усиливаться на фоне латентной цитомегаловирусной инфекции.

Вакцинация при синдроме хронической усталости

При синдроме хронической усталости (CFS) отмечают ряд нарушений иммунной системы, в том числе нарушения паттерна цитокинов, снижение

функциональной активности клеток киллеров, образование аутоантител, ослабление ответа Т клеток на митогены. На фоне этих изменений вакцинация может быть не только безуспешной, но и провоцировать усиление симптомов заболевания. Более того, некоторые ранние исследования свидетельствуют о том, что вакцинация может провоцировать возникновение синдрома хронической усталости. Однако в дальнейшем это наблюдение не подтвердилось [89].

Согласно результатам множества клинических исследований иммунизация противогриппозной вакциной вызывает нормальный иммунный ответ, без снижения титра антител при CFS. Иммунизация не усиливает симптомы заболевания и не способствует развитию заболевания [89, 90].

В настоящее время в доступной литературе нам удалось найти только одно исследование показателей как гуморального, так и клеточного ответа у больных синдромом хронической усталости, вакцинированных противогриппозной вакциной [91].

Согласно этому исследованию пролиферация Т клеток у больных до вакцинации незначительно снижена по сравнению с контролем. Вакцинация вирусом гриппа индуцирует увеличение пролиферации Т клеток у больных CFS, в то время как в контроле вакцинация не увеличивает пролиферацию. Такие показатели как образование цитокинов и количество регуляторных Т клеток у больных оставались в пределах нормы. На основании полученных данных авторы рекомендуют применять противогриппозную вакцину для вакцинации больных с CFS [91]. Однако исследования проведены на небольшой группе пациентов. Поэтому слабые отличия между иммунным ответом у больных и здоровых людей могли не достаточно проявиться для того, чтобы уловить их статистически.

Согласно результатам исследования уровень интерферона гамма, интерлейкинов 4 и 5 после вакцинации у больных и в контроле был одинаков. В то же время такие данные могут не соответствовать действительности, поскольку в исследовании не учтена продолжительность заболевания, которое существенным образом влияет на состояние иммунной системы у больных CFS [92].

Ранее предполагалось, что синдром хронической усталости возникает в результате хронического воспалительного процесса и соответственно сопровождается повышенным уровнем провоспалительных цитокинов. Действительно, во многих исследованиях выявлен высокий уровень TNF- α , IL-1, лизоцимы, сывороточного неоптерина, которые секретируются активированными макрофагами. В некоторых исследованиях отмечается связь между уровнем провоспалительных цитокинов и проявлением симптомов воспаления при CFS. В то же время в других исследованиях отмечается увеличение противовоспалительных цитокинов.

Такое противоречие можно объяснить следующим образом. Изменения уровня цитокинов в плазме больных CFS на ранних стадиях развития

болезни (менее 3 лет заболевания) существенным образом отличаются от изменений при длительном течении заболевания [92]. И практически нет статистически значимого различия между контрольной группой и группой больных в том случае, если показатели группы больных, у которых заболевание длилось менее 3 лет, смешать с показателями группы больных, у которых длительность заболевания превышала 3 года. В то же время анализ, в котором учитывалась длительность заболевания, показал значительную активацию как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов у больных на ранних стадиях развития заболевания. Концентрации в крови более чем половины из 51 изученного цитокина изменяется на ранней стадии заболевания. В целом уровень цитокинов у больных на ранних стадиях выше, чем у больных с длительным протеканием заболевания и в контрольной группе.

Изменения паттерна вырабатываемых цитокинов в большей степени коррелирует с длительностью заболевания, чем с тяжестью заболевания. Следовательно, иммунный статус больных не является постоянным, он изменяется в течение времени таким образом, что происходит истощение иммунной системы. Об этом свидетельствует как цитокиновый профиль, так и отсутствие специфических Т и В клеток памяти против антигенов вируса Эпштейна-Барр у больных синдромом хронической усталости. Соответственно вакцинация таких больных в разные периоды может давать не одинаковый иммунный ответ. Но это не учитывалось в предыдущих исследованиях.

Выводы

Таким образом, имеющиеся на данный момент результаты исследований вакцинации на фоне герпесвирусной инфекции свидетельствуют о том, что, во-первых, может быть как положительное влияние, так и отрицательное влияние вирусной инфекции на гуморальное и клеточное звено иммунного ответа. Во-вторых, для выявления влияния герпесвирусной инфекции на результаты вакцинации необходимо изучать связь не с одной латентной герпесвирусной инфекцией, а с тем набором, который имеется у человека. В-третьих, реактивация вируса Эпштейна-Барр может вызывать синдром хронической усталости. Иммунный ответ на вакцинацию у таких людей не достаточно изучен. Необходимо учесть, что результаты вакцинации могут зависеть от длительности заболевания. В-четвертых, при вакцинации следует учитывать тот факт, что у часто болеющих детей может происходить реактивация герпесвирусов и развитие вiremий. Виремия в свою очередь может модулировать иммунный статус детей и влиять на результаты вакцинации.

UDC: 578.825:57.047:615.37

THE IMPACT OF PERSISTENT HERPESVIRUS INFECTION ON IMMUNITY AND VACCINATION RESPONSE

Volyanskiy A. Yu., Kuchma M. V., Kolotova T. Yu., Klyisa T. L., Kuchma I. Yu., Konoreva E. S., Smelyanskaya M. V., Peremot S. D., Kashpur N. V., Davydenko M. B.

In this review we summarize current knowledge on the ability of latent herpesviruses to modulate the immunity and response to vaccination. Nearly all humans are latently infected with multiple herpesviruses but little is known about virus-host interactions. Meanwhile, the study of the immune response to Epstein-Barr virus (EBV) and cytomegalovirus (CMV) has revealed significant regulatory effects on the immune system. During the primary infection a human cytomegalovirus is predominately found in peripheral blood monocytes and polymorphonuclear leukocytes. However, the virus can not be replicated in these cells. CMV induces the survival and differentiation of infected monocytes into long-lived macrophages capable of supporting viral replication and the release of virions, which infect CD34+ myeloid progenitor cells. CMV latently persists in myeloid progenitor cells and monocytes and reactivates during their differentiation into macrophages. CMV-infected monocytes exhibit a unique reprogramming of their differentiation and secret both pro-inflammatory M1- and anti-inflammatory M2-associated cytokines. But cytomegalovirus induced macrophage phenotype skewed towards pro-inflammatory M1 type. MV has profound effects on the composition and function of both T cells and NK cells. CMV constantly reactivates during differentiation of monocytes into macrophages. Consequently, persons with latent CMV infection have substantially increased numbers and proportions of CD8+ T cells that lead to exhaustion and an early onset of immunosenescence. Also, it has been shown that the latent CMV virus infection markedly increases the proportion of NK cells expressing the activating NKG2C receptor. So, it has been proposed that CMV alters the composition of T cell and NK cell subsets and accelerates immune aging. Given the capacity of CMV to alter a macrophage, as well as NK and T cell responses it is reasonable to hypothesize that latent infection would alter the outcome of vaccination. The EBV virus remains in memory B cells throughout life. In healthy subjects the EBV remains latent in the latency phase 0 and EBV replication proceeds without production of infectious virions. But the virus can be reactivated in latency phases 1, 2 and 3. The virus reactivation can affect immunity and results in diseases. Chronic fatigue syndrome (CFS) is characterized by fatigue, exhaustion and flu-like symptoms. EBV latent reactivation in CFS patients is supported by certain data. In a subset of patients, CFS begins with infectious mononucleosis and enhanced EBV-specific antibody titers have been reported. Also, a profound deficiency in EBV-specific B and T cell memory response was observed in a majority of CFS patients. These data confirmed the EBV virus involvement in the CFS development. Cytokine dysregulation, decreased natural killer cell functioning, the presence of autoantibodies, and a reduced response of

T cells to mitogens have been reported in CFS. But if immunity is disturbed in CFS patients, they might have an altered response to vaccination. Herpes viral reactivation has been documented in sepsis. Demonstration of the widespread reactivation of latent herpesviruses in sepsis provides strong evidence that sepsis results in functional immunosuppression. Reactivation of latent viruses may be associated not only with sepsis but with aging as well. Moreover, according to our data herpesvirus reactivation is common in recurrently infected children. These observations highlight the ability of herpesviruses to profoundly impact the host immune function. But the recent publications have shown that persistent herpesvirus infection can be beneficial for the host. The data obtained from the multiple mouse models demonstrate the potential for herpesvirus infection to enhance resistance against a secondary infection. It has been documented that during latent murine cytomegalovirus or murine gammaherpesvirus infection 68 mice are protected against lethal bacterial infections by prolonged macrophage activation and IFN γ secretion. Little is known about the potential benefits of herpesvirus latency in humans. The effect of CMV on vaccine responses is controversial. It is well known that vaccine responses is reduced in aging populations. CMV accelerates immune aging and may further reduce the response to vaccination. In fact, some studies show a negative effect of CMV while others showed no difference in CMV+ vs CMV- in older individuals. Conversely, in young individuals, a negative association between the CMV antibody titer and the response to the influenza vaccine has been found. Also, a negative association between the CMV antibody titer and the response to the influenza vaccine was found in young individuals. But, according to another results CMV enhances the immune responses of younger individuals to influenza vaccination. In summary, the hypothesis that CMV virus accelerates immunosenescence and decreases vaccination response is controversial. Moreover, CMV infection may enhance the immune responses in children and young individuals. Vaccinations can induce the aberrant immune response of CFS. But the available data do not support the CFS impact on the vaccination response. In conclusion, the host-persistent herpesviruses infection history is likely to play a significant role in the immune system response to vaccination.

Key words: latent herpesvirus infection, cytomegalovirus, virus Epshtein-Barr, chronic fatigue syndrome, T cells, NK cells, viremia, vaccination.

References

1. White, D. W. Immune modulation during latent herpesvirus infection [Text] / D. W. White, B. R. Suzanne, E. S. Barton // *Immunol. Rev.* – 2012. – V. 245. – P. 189–208.
2. von Laer, D. Human cytomegalovirus immediate early and late transcripts are expressed in all major leukocyte populations in vivo [Text] / D. von Laer, A. Serr, U. Meyer-Konig [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1995. – V. 172. – P. 365–370.
3. Gerna, G. Human cytomegalovirus infection of the major leukocyte subpopulations and evidence for initial

- viral replication in polymorphonuclear leukocytes from viremic patients [Text] / G. Gerna, D. Zipeto, E. Percivalle [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1992. – V. 166 – P. 1236–1244.
4. Sinzger, C. Human cytomegalovirus cell tropism and pathogenesis [Text] / C. Sinzger, G. Jahn // *Intervirology.*—1996. – V. 39. – P. 302–319.
5. Ibanez, C. E. Human cytomegalovirus productively infects primary differentiated macrophages [Text] / C. E. Ibanez, R. Schrier, P. Ghazal, [et al.] // *J. Virol.* – 1991. – V. 65. – P. 6581–6588.
6. Poole, E. Alveolar macrophages isolated directly from HCMV seropositive individuals are sites of HCMV reactivation in vivo [Text] / E. Poole, J. K. Juss, B. Krishna [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2015. – V. 211. – P. 1936–1942.
7. Stevenson, E. V. HCMV reprogramming of infected monocyte survival and differentiation: a Goldilocks phenomenon [Text] / E. V. Stevenson, D. Collins-McMillen, J. H. Kim // *Viruses.* – 2014. – V. 6. – P. 782–807.
8. Adler, S. P. Molecular epidemiology of cytomegalovirus: A study of factors affecting transmission among children at three day-care centers [Text] / S. P. Adler // *Ped. Infect. Dis. J.* – 1991. – V. 10. – P. 584–590.
9. Sinzger, C. Tissue macrophages are infected by human cytomegalovirus in vivo [Text] / C. Sinzger, B. Plachter, A. Grefte [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1996. – V. 173. – P. 240–245.
10. O'Connor, C. M. A myeloid progenitor cell line capable of supporting human cytomegalovirus latency and reactivation, resulting in infectious progeny [Text] / C. M. O'Connor, E. A. Murphy // *J. Virol.* – 2012. – V. 86. – P. 9854–9865.
11. Goodrum, F. Human cytomegalovirus persistence [Text] / F. Goodrum, K. Caviness, P. Zagallo // *Cellular microbiology.* – 2012. – V. 14. – P. 644–655.
12. Smith, P. D. Cytomegalovirus enhances macrophage TLR expression and MyD88-mediated signal transduction to potentiate inducible inflammatory responses [Text] / P. D. Smith, M. Shimamura, L. C. Musgrove, [et al.] // *J. Immunol.* – 2014. – V. 193. – P. 5604–5612.
13. Pahl, J. Tricking the balance: NK cells in anti-cancer immunity [Text] / J. Pahl, A. Cerwenka // *Immunobiology.* – 2015. – P. 1–10.
14. Waggoner, S. N. Roles of natural killer cells in antiviral immunity [Text] / S. N. Waggoner, S. D. Reighard, I. E. Gyurova [et al.] // *Curr. Opin. Virol.* – 2015. – V. 16. – P. 15–23.
15. Trowsdale, J. The genomic context of natural killer receptor extended gene families [Text] / J. Trowsdale, R. Barten, A. Haude [et al.] // *Immunol. Rev.* – 2001. – V. 181. – P. 20–38.
16. Horowitz, A. Genetic and environmental determinants of human NK cell diversity revealed by mass cytometry [Text] / A. Horowitz, D. M. Strauss-Albee, M. Leipold [et al.] // *Sci. Transl. Med.* – 2013. – V. 5. – P. 208ra145.
17. Reeves, R. K. Antigen-specific NK cell memory in rhesus macaques [Text] / R. K. Reeves, H. Li, S. Jost, E. Blass [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2015. – V. 16. – P. 927–932.

18. Guma, M. Imprint of Human cytomegalovirus infection on the NK cell receptor repertoire [Text] / M. Guma, A. Angulo, C. Vilches [et al.] // *Blood*. – V. 2004. – P. 3664–3671.
19. Muntasell, A. NKG2C zygosity influences CD94/NKG2C receptor function and the NK-cell compartment redistribution in response to Human cytomegalovirus [Text] / A. Muntasell, M. Lopez-Montanes, A. Vera [et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 2013. – V. 43. – P. 3268–3278.
20. Bayard, C. Coordinated expansion of both memory T cells and NK cells in response to CMV infection in humans [Text] / C. Bayard, H. Lepetitcorps, A. Roux [et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 2016. – V. 46. – P. 1168–1179.
21. Sun, J. C. Adaptive immune features of natural killer cells [Text] / J. C. Sun, J. N. Beilke, L. L. Lanier // *Nature*. – 2009. – V. 457. – P. 557–561.
22. Min-Oo, G. Cytomegalovirus generates long-lived antigen-specific NK cells with diminished bystander activation to heterologous infection [Text] / G. Min-Oo, L. L. Lanier // *J. Exp. Med.* – 2014. – V. 211. – P. 2669–2680.
23. Beziat, V. NK cell responses to cytomegalovirus infection lead to stable imprints in the human KIR repertoire and involve activating KIRs [Text] / V. Beziat, L. L. Liu, J. A. Malmberg [et al.] // *Blood*. – 2013. – V. 121. – P. 2678–2688.
24. Bjorkstrom, N. K. Rapid expansion and long-term persistence of elevated NK cell numbers in humans infected with hantavirus [Text] / N. K. Bjorkstrom, T. Lindgren, M. Stoltz [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2011. – V. 208. – P. 13–21.
25. Derhovanessian, E. Infection with cytomegalovirus but not herpes simplex virus induces the accumulation of late-differentiated CD4+ and CD8+ T-cells in humans [Text] / E. Derhovanessian, A. B. Maier, K. Hähnel [et al.] // *J. Gen. Virol.* – 2011. – V. 92. – P. 2746–2756.
26. Sylwester, A. W. Broadly targeted human cytomegalovirus-specific CD4+ and CD8+ T cells dominate the memory compartments of exposed subjects [Text] / A. W. Sylwester, B. L. Mitchell, J. B. Edgar [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2005. – V. 202. – P. 673–685.
27. Pourgheysari, B. The cytomegalovirus-specific CD4+ T-cell response expands with age and markedly alters the CD4+ T-cell repertoire [Text] / B. Pourgheysari, N. Khan, D. Best [et al.] // *J. Virol.* – 2007. – V. 81. – P. 7759–7765.
28. Hansen, S. G. Evasion of CD8+ T cells is critical for superinfection by cytomegalovirus [Text] / S. G. Hansen, C. J. Powers, R. Richards [et al.] // *Science*. – 2010. – V. 328. – P. 102–106.
29. Fülöp, T. Pavelec Human T cell aging and the impact of persistent viral infections [Text] / T. Fülöp, A. Larbi, G. Pawelec // *Front. Immunol.* – 2013. – V. 4. – P. 271.
30. Derhovanessian, E. Biomarkers of human immunosenescence: impact of Cytomegalovirus infection [Text] / E. Derhovanessian, A. Larbi, G. Pawelec // *Curr. Opin. Immunol.* – 2009. – V. 21. – P. 440–445.
31. Bentz, G. L. Human CMV infection of endothelial cells induces an angiogenic response through viral binding to EGF receptor and beta1 and beta3 integrins [Text] / G. L. Bentz, A. D. Yurochko // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2008. – V. 105. – P. 5531–5536.
32. Chen, S. Cytomegalovirus seropositivity is associated with glucose regulation in the oldest old. Results from the Leiden 85-plus Study [Text] / S. Chen, A. J. de Craen, Y. Raz [et al.] // *Immun. Ageing*. – 2012. – V. 9. – P. 18.
33. Hislop, A. D. Epitope-specific evolution of human CD8(+) T cell responses from primary to persistent phases of Epstein-Barr virus infection [Text] / A. D. Hislop, N. E. Anells, N. H. Gudgeon [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2002. – V. 195. – P. 893–905.
34. Jayasooriya, S. Early Virological and Immunological Events in Asymptomatic Epstein-Barr Virus Infection in African Children [Text] / S. Jayasooriya, T. I. de Silva, J. Njie-jobe, C. Sanyang, A. M. Leese, A. I. Bell // *PLoS Pathog.* – 2015. – V. 11. – e1004746.
35. Manian, F. A. Simultaneous measurement of antibodies to Epstein-Barr virus, human herpesvirus 6, herpes simplex virus types 1 and 2, and 14 enteroviruses in chronic fatigue syndrome: is there evidence of activation of a nonspecific polyclonal immune response? [Text] / F. A. Manian // *Clin. Infect. Dis.* – 1994. – V. 19. – P. 448–453.
36. Lerner, A. M. Antibody to Epstein-Barr virus deoxyuridine triphosphate nucleotidohydrolase and deoxyribonucleotide polymerase in a chronic fatigue syndrome subset [Text] / A. M. Lerner, M. E. Ariza, M. Williams, L. Jason, S. Beqaj // *PLoS One*. – 2012. – V. 7. – P. e47891.
37. Kawai, K. Studies on the relationship between chronic fatigue syndrome and Epstein-Barr virus in Japan [Text] / K. Kawai, A. Kawai // *Intern. Med.* – 1992. – V. 31. – P. 313–318.
38. Wallace, H. L. Human herpesviruses in chronic fatigue syndrome [Text] / H. L. Wallace 2nd, B. Natelson, W. Gause, J. Hay // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* – 1999. – V. 6. – P. 216–223.
39. Whelton, C. L. Epstein-Barr virus infection, musculoskeletal pain, and depressive symptoms in chronic fatigue syndrome [Text] / C. L. Whelton, I. Salit, H. Moldofsky // *J. Rheumatol.* – 1992. – V. 19. – P. 939–943.
40. Loebel, M. Deficient EBV-Specific B- and T-Cell Response in Patients with Chronic Fatigue Syndrome [Text] / M. Loebel, K. Strohschein, C. Giannini, U. Koelsch, S. Bauer // *PLoS ONE*. – 2014. – V. 9. – P. e85387.
41. Niller, H. H. Epigenetic dysregulation of Epstein-Barr virus latency and development of autoimmune disease [Text] / H. H. Niller, H. Wolf, E. Ay, J. Minarovits // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2011. – V. 711. – P. 82–102.
42. van Baarle, D. Progressive telomere shortening of Epstein-Barr virus-specific memory T-cells during HIV infection: contributor to exhaustion? [Text] / D. van Baarle, N. M. Nanlohy, S. Otto, [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2008. – V. 198. – P. 1353–1357.
43. Henle, W. Antibody responses to Epstein-Barr virus-determined nuclear antigen (EBNA)-1 and EBNA-2 in acute and chronic Epstein-Barr virus infection [Text] / W. Henle, G. Henle, J. Andersson, I. Ernberg, G. Klein // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. – 1987. – V. 84. – P. 570–574.

44. Humar, A. Reactivation of viruses in solid organ transplant patients receiving cytomegalovirus prophylaxis [Text] / A. Humar // *Transplantation*. – 2006. – V. 82. – P. S9–S14.
45. Wada, K. Simultaneous quantification of Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and human herpesvirus 6 DNA in samples from transplant recipients by multiplex real-time PCR assay [Text] / K. Wada, N. Kubota, Y. Ito, H. Yagasaki, K. Kato // *J. Clin. Microbiol.* – 2007. – V. 45. – P. 1426–1432.
46. Walton, A. H. Reactivation of Multiple Viruses in Patients with Sepsis [Text] / A. H. Walton, J. T. Muenzer, D. Rasche, J. S. Boomer, B. Sato // *PLoS ONE*. – 2014. – V. 9. – P. e98819.
47. Okamoto, H. History of discoveries and pathogenicity of TT viruses [Text] / H. Okamoto // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2009. – V. 31. – P. 1–20.
48. Maggi, F. Role of hematopoietic cells in the maintenance of chronic human torquetenovirus plasma viremia [Text] / F. Maggi, D. Focosi, M. Albani [et al.] // *J. Virol.* – 2010. – V. 84. – P. 6891–6893.
49. Maggi, F. TT virus (TTV) loads associated with different peripheral blood cell types and evidence for TTV replication in activated mononuclear cells [Text] / F. Maggi, C. Fornai, L. Zaccaro [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2001. – V. 64. – P. 190–194.
50. Focosi, D. Short-term kinetics of torque teno virus viraemia after induction immunosuppression confirm T lymphocytes as the main replication-competent cells [Text] / D. Focosi, L. Macera, U. Boggi [et al.] // *J. Gen. Virol.* – 2015. – V. 96. – P. 115–117.
51. Tsuge, M. G to A hypermutation of TT virus [Text] / M. Tsuge, C. Noguchi, R. Akiyama [et al.] // *Virus. Res.* – 2010. – V. 149. – P. 211–216.
52. Prosch, S. A novel link between stress and human cytomegalovirus (HCMV) infection: sympathetic hyperactivity stimulates HCMV activation [Text] / S. Prosch, C. E. Wendt, P. Reinke, C. Priemer, M. Oppert // *Virology*. – 2000. – V. 272. – P. 357–365.
53. Boomer, J. S. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure [Text] / J. S. Boomer, K. To, K. C. Chang [et al.] // *JAMA*. – 2011. – V. 306. – P. 2594–2605.
54. Venet, F. Increased circulating regulatory T cells (CD4(+)CD25 (+)CD127 (2)) contribute to lymphocyte anergy in septic shock patients [Text] / F. Venet, C. S. Chung, H. Kherouf [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2009. – V. 35. – P. 678–686.
55. Lopez Roa, P. Coreactivation of Human Herpesvirus 6 and Cytomegalovirus Is Associated With Worse Clinical Outcome in Critically Ill Adults [Text] / P. Lopez Roa, J. A. Hill, [et al.] // *Crit. Care. Med.* – 2015. – V. 43. – P. 1415–1422.
56. Libert, N. Epstein-Barr virus reactivation in critically ill immunocompetent patients [Text] / N. Libert, C. Bigaillon, C. Chargari, M. Bensalah, V. Muller, S. Merat, S. de Rudnicki // *Biomed. J.* – 2015. – V. 38. – P. 70–76.
57. Lepiller, Q. Clinical relevance of herpes simplex virus viremia in Intensive Care Unit patients [Text] / Q. Lepiller, C. Sueur, M. Solis [et al.] // *J. Infect.* – 2015. – V. 71. – P. 93–100.
58. Ogunjimi, B. Serology indicates cytomegalovirus infection is associated with varicella-zoster virus reactivation [Text] / B. Ogunjimi, H. Theeten, N. Hens, P. Beutels // *J. Med. Virol.* – 2014. – V. 86. – P. 812–819.
59. Devlin, M. E. Peripheral blood mononuclear cells of the elderly contain varicella-zoster virus DNA [Text] / M. E. Devlin, D. H. Gildea, R. Mahalingam [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1992. – V. 165. – P. 619–622.
60. Haloschan, M. TTV DNA plasma load and its association with age, gender, and HCMV IgG serostatus in healthy adults [Text] / M. Haloschan, R. Bettesch, I. Gorzer [et al.] // *Age (Dordr.)*. – 2014. – V. 36. – e. 9716.
61. Parry, H. M. Cytomegalovirus viral load within blood increases markedly in healthy people over the age of 70 years [Text] / H. M. Parry, J. Zuo, G. Frumento [et al.] // *Immun. Ageing*. – 2016. – V. 13. – P. 1.
62. Barton, E. S. Herpesvirus latency confers symbiotic protection from bacterial infection [Text] / E. S. Barton, D. W. White, J. S. Cathelyn, K. A. Brett-McClellan, M. Engle, M. S. Diamond // *Nature*. – 2007. – V. 447. – P. 326–329.
63. Saito, F. MHV68 latency modulates the host immune response to influenza A virus [Text] / F. Saito, T. Ito, J. M. Connett, M. A. Schaller, W. F. Carson 4th, C. M. Hogaboam, R. Rochford, S. L. Kunkel // *Inflammation*. – 2013. – V. 36. – P. 1295–1303.
64. Welsh, R. M. Heterologous immunity between viruses [Text] / R. M. Welsh, J. W. Che, M. A. Brehm, L. K. Selin // *Immunol. Rev.* – 2010. – V. 235. – P. 244–266.
65. Francois, S. NK cells improve control of friend virus infection in mice persistently infected with murine cytomegalovirus [Text] / S. Francois, J. Peng, T. Schwarz [et al.] // *Retrovirology*. – 2013. – V. 10. – P. 58.
66. MacDuff, D. A. Phenotypic complementation of genetic immunodeficiency by chronic herpesvirus infection [Text] / D. A. MacDuff, T. A. Reese, J. M. Kimmey [et al.] // *Elife*. – 2015. – V. 4. – e. 04494.
67. Raffegerst, S. Prevention of Tumor Formation by Latent Gammaherpesvirus Infection [Text] / S. Raffegerst, B. Steer, M. Hohloch, H. Adler // *PLoS One*. – 2015. – V. 10. – e. 0145678.
68. Mekker, A. Immune Senescence: Relative Contributions of Age and Cytomegalovirus Infection [Text] / A. Mekker, V. S. Tchang, L. Haerberli, A. Oxenius, A. Trkola // *PLoS Pathog.* – 2012. – V. 8. – e. 1002850.
69. Marandu, T. F. Immune Protection against Virus Challenge in Aging Mice Is Not Affected by Latent Herpesviral Infections [Text] / T. F. Marandu, J. D. Odoro, L. Borkner [et al.] // *J. Virol.* – 2015. – V. 89. – P. 11715–11717.
70. Muraille, E. The Unspecific Side of Acquired Immunity Against Infectious Disease: Causes and Consequences [Text] / E. Muraille // *Front. Microbiol.* – 2016. – V. 6. – e. 1525.
71. Virgin, H. W. The virome in mammalian physiology and disease [Text] / H. W. Virgin // *Cell*. – 2014. – V. 157. – P. 142–150.
72. Miles, D. J. Cytomegalovirus infection induces T-cell differentiation without impairing antigen-specific responses in Gambian infants [Text] / D. J. Miles, M.

- Sanneh, B. Holder [et al.] // *Immunology*. – 2008. – V. 124. – P. 388–400.
73. Virgin, H. W. Redefining chronic viral infection [Text] / H. W. Virgin, E. J. Wherry, R. Ahmed // *Cell*. – 2009. – V. 138. – P. 30–50.
74. Wylie, K. M. Metagenomic analysis of double-stranded DNA viruses in healthy adults [Text] / K. M. Wylie, K. A. Mihindukulasuriya, Y. Zhou [et al.] // *BMC Biol.* – 2014. – V. 12. – P.71.
75. Holder, B. Epstein-Barr virus but not cytomegalovirus is associated with reduced vaccine antibody responses in Gambian infants [Text] / B. Holder, D. J. Miles, S. Kaye, S. Crozier, N. I. Mohammed, N. O. Duah, E. Roberts, O. Ojuola, M. S. Palmero, E. S. Touray [et al.] // *PLoS ONE*. – 2010. – V. 5. – P. e14013.
76. van den Heuvel, D. Cytomegalovirus- and Epstein-Barr Virus-Induced T-Cell Expansions in Young Children Do Not Impair Naive T-cell Populations or Vaccination Responses: The Generation R Study [Text] / D. van den Heuvel, M. A. Jansen, W. A. Dik [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2015. – V. 213. – P.233–242.
77. Soloveva I. L. Osobennosti vaksinalnogo protsessa i sposobyi povysheniya effektivnosti vaksinatcii protiv gepatita V, kori, epidemicheskogo parotita u detey s izmenennyim premorbidnyim fonom [Text] / I. L. Soloveva // *Doktorskaya dissertatsiya*. – Moskva, 2006. – P. 250.
78. Turner, J. E. Rudimentary signs of immunosenescence in Cytomegalovirus-seropositive healthy young adults [Text] / J. E. Turner, J. P. Campbell, K. M. Edwards, [et al.] // *Age (Dordr.)* – 2014. – V. 36. – P. 287–297.
79. Frasca, D. Cytomegalovirus (CMV) seropositivity decreases B cell responses to the influenza vaccine [Text] / D. Frasca, A. Diaz, M. Romero, A. M. Landin, B. B. Blomberg // *Vaccine*. – 2015. – V.33. – P.1433–1439.
80. Wald, A. Impact of human cytomegalovirus (CMV) infection on immune response to pandemic 2009 H1N1 influenza vaccine in healthy adults [Text] / A. Wald, S. Selke, A. Magaret, M. Boeckh. // *J. Med. Virol.* – 2013. – V. 85. – P. 1557–1560
81. Derhovanessian, E. H. Cytomegalovirus-associated accumulation of late-differentiated CD4 T-cells correlates with poor humoral response to influenza vaccination [Text] / E. Derhovanessian, H. Theeten, K. Hahnel, P. Van Damme, N. Cools, G. Pawelec. // *Vaccine* – 2013 – V. 31. – P. 685–690.
82. Moro-García, M. A., Relationship between functional ability in older people, immune system status, and intensity of response to CMV [Text] / M. A. Moro-García, R. Alonso-Arias, A. Lopez-Vazquez, [et al.] // *Age (Dordr.)* – 2012. – V.34. – P. 479–495.
83. Trzonkowski, P. Association between cytomegalovirus infection, enhanced proinflammatory response and low level of anti-hemagglutinins during the anti-influenza vaccination—an impact of immunosenescence [Text] / P. Trzonkowski, J. Mysliwska, E. Szmit, [et al.] // *Vaccine*. – 2003. – 21. – P. 3826–3836.
84. Lelic, A. The Polyfunctionality of Human Memory CD8+ T Cells Elicited by Acute and Chronic Virus Infections Is Not Influenced by Age [Text] / A. Lelic, C. P. Verschoor, M. Ventresca, R. Parsons, C. Eveleigh // *PLoS Pathog.* – 2012. – V. 8. – e1003076.
85. O'Connor, D. The Effect of Chronic Cytomegalovirus Infection on Pneumococcal Vaccine Responses [Text] / D. O'Connor, J. Trück, R. Lazarus, E. A. Clutterbuck, M. Voysey, K. Jeffery, A. J. Pollard // *J. Infect. Dis.* – 2014. – V. 209. – P. 1635–1641.
86. den Elzen, W. P. Cytomegalovirus infection and responsiveness to influenza vaccination in elderly residents of long-term care facilities [Text] / W. P. den Elzen, A. C. Vossen, H. J. Cools, R. G. Westendorp, A. C. Kroes, J. Gussekloo // *Vaccine*. – 2011. – V.29. – P. 4869–4874.
87. Furman, D. Cytomegalovirus infection enhances the immune response to influenza [Text] / D. Furman, V. Jovic, S. Sharma [et al.] // *Sci. Transl. Med.* – 2015. – V.7. – P. 281
88. Pera, A. CMV latent infection improves CD8+ T response to SEB due to expansion of polyfunctional CD57+ cells in young individuals [Text] / A. Pera, C. Campos, A. Corona, B. Sanchez-Correa, R. Tarazona, A. Larbi, R. Solana // *PLoS One*. – 2014. – V. 9. – P.:e88538.
89. Appel, S. Infection and vaccination in chronic fatigue syndrome: myth or reality? [Text] / S. Appel, J. Chapman, Y. Shoenfeld // *Autoimmunity*. – 2007. – V.40. – P. 48–53.
90. Sleigh, K. M. Influenza vaccination: is it appropriate in chronic fatigue syndrome? [Text] / K. M. Sleigh, F. H. Marra, H. G. Stiver // *Am. J. Respir. Med.* – 2002. – V. 1. – P. 3–9.
91. Prinsen, H. Humoral and cellular immune responses after influenza vaccination in patients with chronic fatigue syndrome [Text] / H. Prinsen, I. J. de Vries, R. Torensma, J. M. Pots [et al.] // *BMC Immunol.* – 2012. – V. 13. – P. 71.
92. Hornig, M. Distinct plasma immune signatures in ME/CFS are present early in the course of illness [Text] / M. Hornig, J. G. Montoya, N. G. Klimas [et al.] // *Sci. Adv.* – 2015. – V.1. – P. e1400121.