

УДК 616-092

Патофизиологические механизмы иммунологической деконтаминации вируса простого герпеса 1 типа из роговицы

Керимов Т.З.¹, Соболев В.П.², Соболева М.А.³, Гаврилова Н.А.¹, Борзенко С.А.^{1,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59А

В обзоре представлено описание патофизиологических механизмов герпесвирусной инфекции. Согласно данным медицинской статистики, вирусом простого герпеса 1 типа инфицировано большинство населения планеты. В развивающихся странах данный вирус является ведущей инфекционной причиной поражения роговицы. Также вирусу простого герпеса 1 типа отводится роль одного из факторов, приводящих к отторжению трансплантата роговицы. Вышеописанные патологические явления сопряжены с перестройкой клеточных систем в ответ на вирусное воздействие. Недавние открытия в данной области обнаружили значительный вклад трансмембранных и эндосомальных Toll-подобных рецепторов во врожденный противовирусный клеточный ответ. Показано, что эндосомальные Toll-подобные рецепторы 3 типа экспрессируются в кератоцитах только после их фенотипического перехода в фибробласты. Данная трансформация обычно происходит в результате механических и патогенных воздействий на роговицу. Изменение рецепторного состава клеток в ответ на герпесвирусную инвазию вызывает выработку интерферонов 1 типа – интерферона-альфа, интерферона-бета, и синтезу провоспалительных цитокинов, что приводит к вирусной деконтаминации.

Ключевые слова: вирус простого герпеса 1 типа; ВПГ-1; роговица; кератит; кератоциты; фибробласты; иммунитет; иммунный ответ; интерферон; TLR.

Для цитирования: Керимов Т.З., Соболев В.П., Соболева М.А., Гаврилова Н.А., Борзенко С.А. Патофизиологические механизмы иммунологической деконтаминации вируса простого герпеса 1 типа из роговицы. *Патогенез.* 2020; 18(3): 4-11.

DOI: 10.25557/2310-0435.2020.03.4-11

Для корреспонденции: Керимов Тимур Захирович, e-mail: TimKerimov2014@yandex.ru

Финансирование: Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 10.04.2020.

Pathological processes of immunological decontamination of herpes simplex virus type 1 from the cornea

Kerimov T.Z.¹, Sobolev V.P.², Soboleva M.A.³, Gavrilova N.A.¹, Borzenok S.A.^{1,3}

¹ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Delegatskaya Str. 20, Bldg. 1, Moscow 127473, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya Str. 8, Bldg. 2, Moscow 119991, Russian Federation

³ S.N. Fedorov National Medical Research Center "Eye Microsurgery", Beskudnikovsky Blvd. 59a, Moscow 127486, Russian Federation

This review describes pathophysiological mechanisms of herpes virus infection in cornea cells. It has been previously reported that herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infects most of the world's population. In developing countries, HSV-1 is the leading infectious cause of corneal damage. Also, herpes simplex virus type 1 was assigned the role of one of the factors leading to rejection of the corneal transplant. These pathological phenomena are associated with restructuring of cellular systems in response to viral exposure. Recent discoveries have revealed a significant contribution of transmembrane and endosomal Toll-like receptors to the innate antiviral cell response. It is well known that endosomal Toll-like receptors-3 are expressed in keratocytes only after their phenotypic transformation to fibroblasts. This transformation usually occurs as a result of mechanical or infectious impact on the cornea. Changes in the receptor composition of cells as a response to herpes virus invasion is the main cause of type 1 interferons (interferon-alpha and interferon-beta) production and expression of proinflammatory cytokines, which leads to viral decontamination.

Key words: herpes simplex virus type 1; HSV-1; cornea; keratitis; keratocytes; fibroblasts; immunity; immune response; interferon; TLR.

For citation: Kerimov T.Z., Sobolev V.P., Soboleva M.A., Gavrilova N.A., Borzenok S.A. [Pathological processes of immunological decontamination of herpes simplex virus type 1 from the cornea]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2020; 18(3): 4-11 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2020.03.4-11

For correspondence: Kerimov Timur Zakhirovich, e-mail: TimKerimov2014@yandex.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 10.04.2020.

Актуальные эпидемиологические данные и характеристика вируса

Вирус простого герпеса 1 типа (ВПГ-1) представляет собой нейротропный ДНК-вирус, относящийся к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Alphaherpesviridae* [1]. По последним данным, 66% населения планеты инфицировано данным вирусом [2]. Известно, что инфицирование вирусом простого герпеса 1 типа способно приводить к развитию блефарита, конъюнктивита, кератита, ретинита [2]. Данный вирус является ведущей инфекционной причиной потери зрения в развивающихся странах [1]. Отечественные исследователи также считают ВПГ-1 ведущей инфекционной причиной слепоты вследствие поражения роговицы у граждан России [3].

ВПГ-1 обладает отличительной особенностью, которая заключается в его способности чередовать периоды репликации и латенции. Скрытое, хроническое течение инфекционного процесса обусловлено высокой степенью адаптации вируса и клеток человека друг к другу. Считается, что ВПГ-1 сосуществует с человеком около 1,6 миллиона лет. Данный вирус у подавляющего большинства инфицированных не вызывает летальных исходов, и сложившаяся в ходе эволюции система взаимоотношений вируса и иммунной системы способствует этому, поскольку в обратном случае вирус уничтожит субстрат для собственного существования.

Известно, что существует несколько путей инфицирования роговицы ВПГ-1. Антеградный путь подразумевает прижизненную реактивацию латентного ВПГ-1 с последующим перемещением из тройничного ганглия по нервным волокнам в роговицу. Ретроградный путь характеризуется передачей вируса через трансплантат роговицы от донора к неинфицированному реципиенту во время сквозной кератопластики. Также первичное инфицирование роговицы может произойти путем контаминации вирусом из окружающей среды [2].

ВПГ-1 отводится роль одного из факторов, приводящих к отторжению трансплантата роговицы. Так, в 1994 году, с развитием методики ПЦР-анализа, было опубликовано первое сообщение о предполагаемой герпесвирусной этиологии развития отторжения трансплантата роговицы [4], и к 2001 году было документально подтверждено, что ВПГ-1 способен передаваться через донорский трансплантат неинфициро-

ванным реципиентам, реактивироваться, и вызывать у них отторжение трансплантата роговицы [5]. Также установлена возможность ВПГ-1 вызывать некроз эндотелия после послойных кератопластических операций [6]. Описаны случаи развития герпетического кератита в трансплантатах роговицы, хранящихся в глазном банке при гипотермической консервации (4°C) [7].

Данные патологические реакции обусловлены уникальным строением вириона ВПГ-1. ДНК этого вируса заключена в икосаэдрический капсид, вокруг которого располагается слой тегумента, содержащий белки и мРНК. Внешняя оболочка вируса представлена билипидной мембраной – суперкапсидом, на поверхности которого содержатся гликопротеиновые комплексы gB, gC, gD, gH и gL. Связывание данных комплексов с клеточными рецепторами приводит к инвазии вируса в клетку с последующим перемещением в ядро по цитоплазматическим микрофиламентам. В дальнейшем ВПГ-1 использует ДНК-полимеразу клетки для продукции новых вирионов, высвобождение которых приводит к заражению соседних клеток, в результате чего формируется инфекционный очаг [8].

Ответ клетки на внедрение ВПГ-1

Известно, что контакт ВПГ-1 с клеткой инициирует каскад последовательных иммунологических реакций. Так, активация врожденного иммунного ответа приводит к выработке различных цитокинов, которые в свою очередь активируют выделение проангиогенных факторов, способствующих лейкоцитарной инфильтрации и прорастанию новообразованных сосудов (неоваскуляризации) в инфекционный очаг [9].

Присоединение и последующая инвазия ВПГ-1 определяются клеткой через Toll-подобные рецепторы (TLR), которые специфически настроены на обнаружение определенных чужеродных молекулярных структур, именуемых патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMP). Такие клеточные рецепторы относятся к семейству паттерн-распознающих рецепторов (PRR) [10].

Взаимодействуя с вирусными белками, TLR-рецепторы передают сигнал и активируют следующие цитозольные адаптерные белки: белок первичного ответа миелоидной дифференцировки (MyD88); белок, индуцирующий образование интерферона (ИФН) бета (TRIF). Включение данных адаптерных белков приводит к активации комплекса киназ, связанных с ре-

цептором интерлейкина-1 (IL-1) (IRAK), и фактора 6, связанного с рецептором фактора некроза опухоли (TRAF6). Затем данные комплексы инициируют два отдельных каскада последовательных реакций, один из которых приводит к выработке ИФН 1 типа, оставшийся – к синтезу провоспалительных цитокинов. Для активации синтеза провоспалительных цитокинов IRAK и TRAF6 активируют I κ B-киназный комплекс (IKK), включающий в себя киназы IKK α и IKK β , а также киназу IKK γ (является NEMO – необходимым модулятором ядерного фактора каппа-Б). В свою очередь комплекс IKK фосфорилирует киназу I κ B, что позволяет транскрипционному ядерному фактору каппа-Б (NF κ B) переместиться в клеточное ядро и запустить экспрессию генов, ответственных за синтез провоспалительных цитокинов [11, 12].

Известно, что IRAK и TRAF6 также способны активировать комплекс ИФН-регуляторного фактора (IRF) и киназы IKK α , что приводит к фосфорилированию ИФН-регуляторного фактора 3 (IRF-3) и ИФН-регуляторного фактора 7 (IRF-7) в клеточном ядре, которые вызывают выработку ИФН 1 типа. В то же время включение белков семейства TRIF приводит к активации комплекса Tank-связывающей киназы-1 (TBK-1), что вызывает активацию ИФН-регуляторного фактора 3 (IRF-3), который в свою очередь при фосфорилировании в ядре клетки приводит к экспрессии генов, ответственных за выработку ИФН 1 типа [11]. Схематично описанный фундаментальный патофизиологический механизм изображен на рисунке.

Распознавание ВПГ-1 внутри клетки происходит также за счет цитозольных ДНК-распознающих рецепторов. В этом случае распознавание внутриклеточной чужеродной ДНК вируса может происходить без участия TLR-рецепторов. В настоящее время считается, что внутриклеточные рецепторы обнаруживают чужеродную ДНК и индуцируют выработку ИФН 1 типа и провоспалительных цитокинов. Следующие цитозольные рецепторы участвуют в распознавании ДНК ВПГ-1: ДНК-зависимый активатор ИФН-регуляторного фактора (DAI), циклический гуанозинмонофосфат-аденозинмонофосфат (cGAMP), циклическая гуанозинмонофосфат-аденозинмонофосфат синтаза (cGAS), DEADbox-геликаза-41 (DDX41), ДНК-зависимая протеинкиназа (DNA-PK), ИФН- γ -индуцируемый белок (IFI16). Активация цитозольных ДНК-распознающих рецепторов приводит к экспрессии белка-стимулятора генов, ответственных за выработку интерферона (STING) и передаче сигнала от STING к TBK-1, что приводит к фосфорилированию IRF-3 в ядре клетки с последующей выработкой интерферонов 1 типа [13].

Ответ на вирусную инвазию: воспалительная реакция

Вирус-индуцированная локальная воспалительная реакция является ответом на внедрение ВПГ-1 типа

в роговицу, либо следствием его реактивации. В таком случае мощный противовирусный ответ врожденного иммунитета создает первый защитный рубеж на пути распространения патогена [14].

В этом процессе значительную роль оказывает клеточное звено врожденного иммунитета, представленное нейтрофилами, натуральными киллерами (NK-лимфоцитами), макрофагами и плазмоцитоидными дендритными клетками (pDC). Известно, что нейтрофилы осуществляют контроль репликации и распространения вируса. Так, дефицит нейтрофилов в модельном эксперименте приводил к значительному увеличению репликации и выделения вируса [15]. В свою очередь натуральные киллеры способны элиминировать непосредственно инфицированные клетки и косвенно ингибировать пролиферацию ВПГ-1 путем секреции ИФН- γ [16]. Макрофаги выделяют различные интерлейкины и другие факторы для ограничения размножения вируса, привлечения других иммунных клеток в инфекционный очаг и усиления T-клеточного адаптивного иммунного ответа [17]. pDC оказывают значительное влияние на интенсивность элиминации ВПГ-1 из роговицы, привлекая в пораженную область NK-лимфоциты путем высвобождения цитокинов [18].

Распознавание ВПГ-1 данными клетками инициирует каскад биохимических реакций, которые в конечном итоге приводят к активации комплекса Tank-связывающей киназы-1 (TBK-1), либо I κ B-киназного комплекса (IKK). TBK-1 приводит к активации ИФН-регуляторного фактора-3 (IRF-3), которым запускается синтез эндогенных ИФН. В свою очередь IKK комплекс посредством ряда биохимических реакций приводит к перемещению ядерного фактора каппа-Б (NF κ B) в клеточное ядро, что увеличивает выработку интерлейкинов и фактора некроза опухолей (TNF). Также клетками роговицы начинают экспрессироваться TLR-рецепторы, которые активируются при контакте с вирусными молекулами. Включение данных рецепторов инициирует синтез ИФН, TNF и интерлейкинов. Известно, что дефицит экспрессированных TLR-рецепторов приводит к снижению синтезу эндогенных ИФН, что в свою очередь приводит к распространению ВПГ-1 [11].

Таким образом, в очаге вирусной инвазии в роговице концентрируются интерлейкины, которые стимулируют усиление иммунного ответа, а также локализируют инфекцию.

Ответ на вирусную инвазию: неоваскуляризация роговицы

Неоваскуляризация роговицы (НР) – процесс прорастания сосудов в аваскулярные области роговицы. У НР выделяют 2 разновидности: ангиогенез – физиологический процесс прорастания новых сосудов из ранее существующих, и васкулогенез – образование неполноценных сосудов из гематопозитических клеток (EPC-клеток) [19]. Обе разновидности способны при-

водить к значительному снижению остроты зрения при прорастании до оптической части роговицы. Известные проангиогенные факторы включают: фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF), матриксные металлопротеиназы (MMP), фактор роста гепатоцитов (HGF), интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухолей альфа (TNF- α), которые способствуют непрерывному генезу и поддержанию НР во время инфекции [20, 21]. Нейтрофилы также участвуют в НР, так как они являются источником ангиогенных факторов, а также протеаз, которые способствуют прорастанию кровеносных сосудов [22].

ВПГ-1 способен нарушать нормальный баланс факторов VEGF-A и связанного с ним sVR-1 (растворимая форма рецептора VEGF-1), представленных в ткани

роговицы. Под воздействием вируса происходит повышение количества VEGF-A, но снижается уровень sVR-1. В результате измененного баланса в ткани роговицы возникает неоваскуляризация. Транскрипция VEGF-A инициируется вирусным полипептидом ICP-4 в момент связывания с промоторной областью VEGF-A. Начало транскрипции VEGF-A приводит к пролиферации сосудистых эндотелиальных клеток, их миграции и образованию капиллярной трубки. Также известно, что при разрешении инфекции прорастание новообразованных сосудов в очаг поражения продолжается за счет активности фактора роста фибробластов-2 (FGF-2). Нейтрализация FGF-2 блокирует прогрессирующую НР за счет снижения экспрессии ангиогенных факторов: HGF, IL-6, VEGF-A [23, 24].

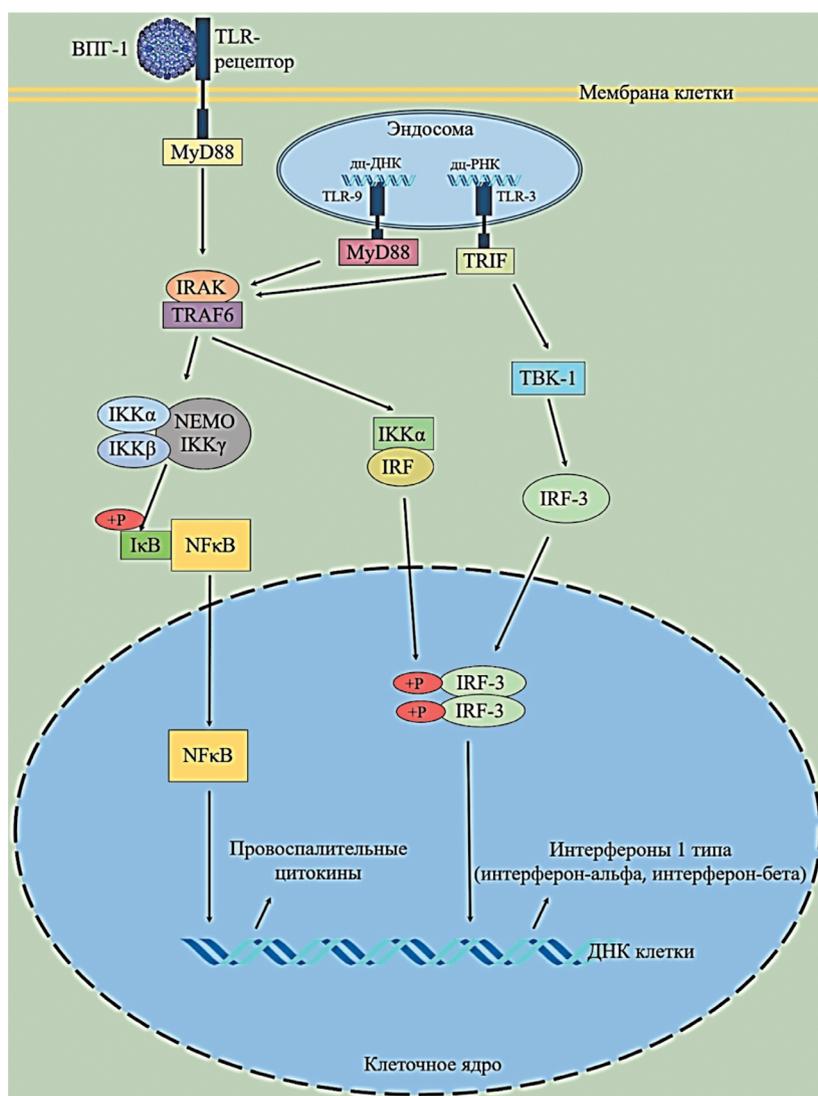


Рисунок. Схема ответа клетки на вирусную инвазию [по: 11-13]. ВПГ-1 – вирус простого герпеса 1 типа (вирион); TLR-рецептор – Toll-подобный рецептор; TLR-3,-9 – Toll-подобный рецептор -3, -9; MyD88 – белок первичного ответа миелоидной дифференцировки; IRAK – комплекс киназ, связанных с рецептором интерлейкина-1; TRAF6 – фактор 6, связанный с рецептором фактора некроза опухоли; IKK – киназный комплекс (состоит из киназы IKK α и IKK β); NEMO – необходимый модулятор ядерного фактора каппа-Б (киназа IKK γ); I κ B – ингибитор ядерного фактора кВ; +P – фосфорилирование; NF κ B – ядерный фактор каппаБ; IRF – интерферон-регуляторный фактор; IRF-3 – интерферон-регуляторный фактор 3; TRIF – белок, индуцирующий образование интерферона-бета; TBK-1 – комплекс Tank-связывающей киназы-1.

Способы вирусного воздействия на иммунный ответ

ВПП-1 содержит множество белков, которые позволяют ему уклоняться от действия многих врожденных механизмов иммунитета. Так, считается, что вирусный белок ICP0 вызывает разрушение пути передачи сигнала к IRF-3, в том числе за счет химического разрушения и ингибирования активности IRF-3. Известно, что вирусный белок ICP27 ингибирует активацию NF κ B и IRF-3. Белок ВПП-1 VHS приводит к химическому разрушению рецепторов TLR-2, TLR-3, RIG-I и Mda5 и, подобно вирусному белку ICP27, ингибирует активацию NF κ B и IRF-3. Вирусный белок Us3 ингибирует активацию IRF-3, проходящую через рецептор TLR-3 [13].

Известно, ВПП-1 обладает способностью как активировать, так и ингибировать NF κ B, за счёт чего происходит вирусная регуляция процесса репликации, а также контроль за выработкой противовирусных и провоспалительных цитокинов [13].

Современные направления противогерпетической терапии

На сегодня ни один фармакологический препарат не в состоянии полностью излечить человека от ВПП-1 [25] по причине того, что вирус содержится в клетках в латентном состоянии в виде LAT-транскрипта – участка вирусной ДНК, который обладает антиапоптотическим свойством, нейрональным тропизмом, а также является инициатором реактивации латентно протекающей инфекции [26].

Современные средства фармакологической терапии герпесвирусной инфекции способны останавливать распространение инфекционного процесса, блокировать сборку новых вирионов и переводить ВПП-1 в латентное состояние, в котором он может находиться десятилетиями. Существуют две основные группы фармакологических препаратов для борьбы с активной герпетической инфекцией – аномальные нуклеотиды, а также ИФН и индукторы ИФН.

Механизм противовирусной эффективности аномальных нуклеотидов хорошо изучен. Известно, что препараты данной группы, такие как ацикловир, оказывают ингибирующее действие на вирусную ДНК-полимеразу, что приводит к нарушению вирус-индуцированного синтеза ДНК в инфицированных клетках. При этом установлено, что данный препарат обладает эффективностью только в отношении вирусов, расположенных внутриклеточно и ведущих активную сборку вирионов [27].

Механизм действия препаратов фармакологической группы ИФН и индукторов ИФН в настоящее время продолжает изучаться. Считается, что их эффективность обусловлена активацией естественных биологических клеточных механизмов, направленных на элиминацию вируса [28].

Роль Toll-подобных рецепторов в естественном противовирусном иммунитете роговицы

Известно, что в результате травм или инфекционного воздействия на роговицу кератоциты стромы начинают активно пролиферировать и дифференцируются в фибробласты [29]. В результате данного фенотипического перехода, в первую очередь, изменяется рецепторный состав клетки. Так, в исследовании Ebihara N. и соавт. [30] изучались кератоциты, выделенные из трупной донорской роговицы, которая была получена из глазного тканевого банка. Культивированные клетки оценивались методом проточной цитометрии на наличие экспрессии белков TLR-3 и TLR-9. Данной группой ученых впервые было установлено, что белки TLR-3 и TLR-9 экспрессируются фибробластами роговицы, в то время как в кератоцитах данные белки не обнаруживаются.

На сегодня известно, что TLR-рецепторы представляют собой трансмембранные белки I-типа, которые локализуются в клеточной стенке, а также эндосомальных мембранах фибробластов и эпителиальных клеток. В мембране клетки локализованы TLR-1, TLR-2, TLR-4, TLR-5, TLR-6 и TLR-10. В то время как в эндосомах – TLR-3, TLR-7, TLR-8, TLR-9. При этом TLR-3 и TLR-9 распознают внутриклеточные двуцепочечные РНК и ДНК (дц-РНК, дц-ДНК), входящие в состав поврежденных клеток и/или вирусных частиц, в том числе ВПП-1 и иницируют противовирусный ответ [31].

В исследовании Ueta M. и соавт. [32] изучались эпителиальные клетки патологически измененных роговичных дисков реципиентов, которые были удалены в ходе сквозной кератопластики. Полученные эпителиальные клетки культивировали и обрабатывали раствором дц-РНК (поли I:C) и спустя 6 часов оценивали экспрессию TLR-рецепторов и ИФН- β . В результате проведенной TLR-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) было установлено, что в эпителии роговицы человека представлены все TLR-рецепторы, за исключением TLR-8. При этом экспрессия TLR-3 была представлена наиболее интенсивно. В то же время учеными было обнаружено, что обработка клеток дц-РНК индуцировала экспрессию гена, ответственного за синтез ИФН- β . По мнению авторов, ИФН- β , синтезируемый клетками роговицы, занимает центральное место в противовирусной эффективности врожденного локального иммунного ответа. Ученые сообщают, что не все TLR-рецепторы способны индуцировать IRF-3 и вызывать экспрессию ИФН- β , даже несмотря на их общую способность активировать NF κ B. Сообщается, что TLR-3 является патогномичным рецептором, запускающим каскад реакций, которые приводят к активации IRF-3. По мнению ученых, TLR-3 используют TRIF-зависимые пути активации противовирусного ответа, в то время как остальные TLR используют MyD88-путь. Известно, что де-

фицит IRF-3 приводит к значительному увеличению репликации ВПГ-1 в клетках по причине поздней и недостаточной продукции ИФН 1 типа [33].

Заключение

В настоящее время система взаимоотношений вирусных белков с иммунитетом изучена не полностью. Исследуется роль цитозольных рецепторов в обнаружении ДНК ВПГ-1, находящегося внутри клеточного ядра. Проводится поиск дополнительных клеточных факторов, которые участвуют в распознавании ДНК вируса через цитозольные рецепторы. Также уточняется механизм передачи сигналов от цитозольных рецепторов, распознающих ДНК вируса. При этом сегодня известно, что цитозольные рецепторы при обнаружении чужеродной вирусной ДНК ВПГ-1 активируют выработку ИФН 1 типа. Малоизученным остаётся механизм влияния ВПГ-1 на цитозольные ДНК-распознающие рецепторы во время периодов реактивации и латентности. При этом известно, что белки ВПГ-1, такие как US3, VHS, US11, ICP0, ICP27 относятся к разным классам, но каждый из них проявляет активность для противодействия врожденному противовирусному иммунитету.

Схема взаимодействия вируса с клеточными противовирусными системами не вызывает принципиальных разногласий среди исследователей. Однако необходимо дальнейшее детальное изучение патофизиологических механизмов взаимоотношений между ВПГ-1 и клеточными биологическими механизмами противовирусной защиты.

Список литературы

1. Farooq A.V., Shukla D. Corneal latency and transmission of herpes simplex virus-1. *Future Virol.* 2011; 6(1): 101-108. DOI:10.2217/fvl.10.74
2. Koganti R., Yadavalli T., Shukla D. Current and Emerging Therapies for Ocular Herpes Simplex Virus Type-1 Infections. *Microorganisms.* 2019; 7(10): 429. DOI: 10.3390/microorganisms7100429
3. Гулиева М.Г. Эффективность офтальмоферона в комбинированном противовирусном лечении тяжёлого стромального герпетического кератита. *Рефракционная хирургия и офтальмология.* 2006; 6(4): 48-52.
4. Cleator G.M., Klapper P.E., Dennett C., Sullivan A.L., Bonshek R.E., Marcyniuk B., Tullo A.B. Corneal donor infection by herpes simplex virus: herpes simplex virus DNA in donor corneas. *Cornea.* 1994; 13(4): 294-304. DOI: 10.1097/00003226-199407000-00003
5. Remeijer L., Maertzdorf J., Doornenbal P., Verjans G.M., Osterhaus A.D. Herpes simplex virus 1 transmission through corneal transplantation. *Lancet.* 2001; 357(9254): 442. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04011-3
6. Zarei-Ghanavati S., Alizadeh R., Yoo S.H. Herpes Simplex Virus Endotheliitis following Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty. *J. Ophthalmic Vis. Res.* 2015; 10(2): 184-186. DOI: 10.4103/2008-322X.163764
7. Neufeld M.V., Steinemann T.L., Merin L.M., Stroop W.G., Brown M.F. Identification of a herpes simplex virus-induced dendrite in an eye-bank donor cornea. *Cornea.* 1999; 18(4): 489-492. DOI: 10.1097/00003226-199907000-00016
8. Agelidis A.M., Shukla D. Cell entry mechanisms of HSV: what we have learned in recent years. *Future Virol.* 2015; 10(10): 1145-1154. DOI: 10.2217/fvl.15.85
9. Lobo A.M., Agelidis A.M., Shukla D. Pathogenesis of herpes simplex keratitis: The host cell response and ocular surface sequelae

- to infection and inflammation. *Ocul Surf.* 2019; 17(1): 40-49. DOI: 10.1016/j.jtos.2018.10.002
10. Paludan S.R., Bowie A.G., Horan K.A., Fitzgerald K.A. Recognition of herpesviruses by the innate immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2011; 11(2): 143-154. DOI: 10.1038/nri2937
11. Koujah L., Suryawanshi R.K., Shukla D. Pathological processes activated by herpes simplex virus-1 (HSV-1) infection in the cornea. *Cell Mol. Life Sci.* 2019; 76(3): 405-419. DOI: 10.1007/s00018-018-2938-1
12. Takeda K., Akira S. TLR signaling pathways. *Semin. Immunol.* 2004; 16(1): 3-9. DOI: 10.1016/j.smim.2003.10.003
13. Ma Y., He B. Recognition of herpes simplex viruses: toll-like receptors and beyond. *J. Mol. Biol.* 2014; 426(6): 1133-1147. DOI: 10.1016/j.jmb.2013.11.012
14. Mossman K.L., Ashkar A.A. Herpesviruses and the innate immune response. *Viral Immunol.* 2005; 18(2): 267-281. DOI: 10.1089/vim.2005.18.267
15. Thomas J., Gangappa S., Kanangat S., Rouse B.T. On the Essential Involvement of Neutrophils in the Immunopathologic Disease: Herpetic Stromal Keratitis. *J. Immunol.* 1997; 158(3): 1383-1391.
16. Frank G.M., Buella K.A., Maker D.M., Harvey S.A., Hendricks R.L. Early responding dendritic cells direct the local NK response to control herpes simplex virus 1 infection within the cornea. *J. Immunol.* 2012; 188(3): 1350-1359. DOI: 10.4049/jimmunol.1101968
17. Cathcart H.M., Zheng M., Covar J.J., Liu Y., Podolsky R., Atherton S.S. Interferon-gamma, macrophages, and virus spread after HSV-1 injection. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52(7): 3984-3993. DOI: 10.1167/iovs.10-6449
18. Buella K.A., Hendricks R.L. Cornea-infiltrating and lymph node dendritic cells contribute to CD4+ T cell expansion after herpes simplex virus-1 ocular infection. *J. Immunol.* 2015; 194(1): 379-387. DOI: 10.4049/jimmunol.1402326
19. Azar D.T. Corneal angiogenic privilege: angiogenic and antiangiogenic factors in corneal avascularity, vasculogenesis, and wound healing. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 2006; 104: 264-302.
20. Kreuger J., Phillipson M. Targeting vascular and leukocyte communication in angiogenesis, inflammation and fibrosis. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2016; 15(2): 125-142. DOI: 10.1038/nrd.2015.2
21. Tammela T., Alitalo K. Lymphangiogenesis: Molecular mechanisms and future promise. *Cell.* 2010. 140(4): 460-476. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.045
22. Suryawanshi A., Mulik S., Sharma S., Reddy P.B.J., Sehrawat S., Rouse B.T. Ocular neovascularization caused by herpes simplex virus type 1 infection results from breakdown of binding between vascular endothelial growth factor A and its soluble receptor. *J. Immunol.* 2011; 186(6): 3653-3665. DOI: 10.4049/jimmunol.1003239
23. Gurung H.R., Carr M.M., Bryant K., Chucuir-Elliott A.J., Carr D.J. Fibroblast growth factor-2 drives and maintains progressive corneal neovascularization following HSV-1 infection. *Mucosal Immunol.* 2018; 11(1): 172-185. DOI: 10.1038/mi.2017.26
24. Ramani V.C., Yang Y., Ren Y., Nan L., Sanderson R.D. Heparanase plays a dual role in driving hepatocyte growth factor (HGF) signaling by enhancing HGF expression and activity. *J. Biol. Chem.* 2011; 286(8): 6490-6499. DOI: 10.1074/jbc.M110.183277
25. Chen Y.C., Sheng J., Trang P., Liu F. Potential Application of the CRISPR/Cas9 System against Herpesvirus Infections. *Viruses.* 2018; 10(6): 291. DOI: 10.3390/v10060291
26. Watson Z.L., Washington S.D., Phelan D.M., Lewin A.S., Tuli S.S., Schultz G.S., Neumann D.M., Bloom D.C. In Vivo Knockdown of the Herpes Simplex Virus-1 Latency-Associated Transcript Reduces Reactivation from Latency. *J. Virol.* 2018; 92(16): e00812-18. DOI: 10.1128/JVI.00812-18
27. Alvarez D.M., Castillo E., Duarte L.F., Arriagada J., Corrales N., Farías M.A., Henríquez A., Agurto-Muñoz C., González P.A. Current Antivirals and Novel Botanical Molecules Interfering With Herpes Simplex Virus Infection. *Front. Microbiol.* 2020; 11: 139. DOI: 10.3389/fmicb.2020.00139
28. Ершов Ф.И. Интерфероны 1-го и 2-го типов при вирусных инфекциях. *Вопросы вирусологии.* 2013; S1: 145-154.
29. Вит В.В. *Строение зрительной системы человека.* Одесса: Астропринт, 2003. 664 с.
30. Ebihara N., Yamagami S., Chen L., Tokura T., Iwatsu M., Ushio H., Murakami A. Expression and function of toll-like receptor-3 and -9 in human corneal myofibroblasts. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007; 48(7): 3069-3076. DOI: 10.1167/iovs.06-0968

31. Kawasaki T., Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways. *Front. Immunol.* 2014; 5: 461. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00461
 32. Ueta M., Hamuro J., Kiyono H., Kinoshita S. Triggering of TLR3 by polyI:C in human corneal epithelial cells to induce inflammatory cytokines. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005; 331(1): 285-294. DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.02.196
 33. Menachery V.D., Leib D.A. Control of herpes simplex virus replication is mediated through an interferon regulatory factor 3-dependent pathway. *J. Virol.* 2009; 83(23): 12399-12406. DOI: 10.1128/JVI.00888-09
- ## References
1. Farooq A.V., Shukla D. Corneal latency and transmission of herpes simplex virus-1. *Future Virol.* 2011; 6(1): 101-108. DOI:10.2217/fvl.10.74
 2. Koganti R., Yadavalli T., Shukla D. Current and Emerging Therapies for Ocular Herpes Simplex Virus Type-1 Infections. *Microorganisms.* 2019; 7(10): 429. DOI: 10.3390/microorganisms7100429
 3. Guliyeva M.H. The effectiveness of combined therapy with ofthalmoferon, the first stabile eye drop interferon, in the treatment of severe herpetic stromal keratitis. *Refraktsionnaya khirurgiya i ofal'mologiya [Refractive surgery and ophthalmology].* 2006; 6(4): 48-52. (in Russian)
 4. Cleator G.M., Klapper P.E., Dennett C., Sullivan A.L., Bonshek R.E., Marcyniuk B., Tullo A.B. Corneal donor infection by herpes simplex virus: herpes simplex virus DNA in donor corneas. *Cornea.* 1994; 13(4): 294-304. DOI: 10.1097/00003226-199407000-00003
 5. Remeijer L., Maertzdorf J., Doornenbal P., Verjans G.M., Osterhaus A.D. Herpes simplex virus 1 transmission through corneal transplantation. *Lancet.* 2001; 357(9254): 442. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04011-3
 6. Zarei-Ghanavati S., Alizadeh R., Yoo S.H. Herpes Simplex Virus Endotheliitis following Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty. *J. Ophthalmic Vis. Res.* 2015; 10(2): 184-186. DOI: 10.4103/2008-322X.163764
 7. Neufeld M.V., Steinemann T.L., Merin L.M., Stroop W.G., Brown M.F. Identification of a herpes simplex virus-induced dendrite in an eye-bank donor cornea. *Cornea.* 1999; 18(4): 489-492. DOI: 10.1097/00003226-199907000-00016
 8. Agelidis A.M., Shukla D. Cell entry mechanisms of HSV: what we have learned in recent years. *Future Virol.* 2015; 10(10): 1145-1154. DOI: 10.2217/fvl.15.85
 9. Lobo A.M., Agelidis A.M., Shukla D. Pathogenesis of herpes simplex keratitis: The host cell response and ocular surface sequelae to infection and inflammation. *Ocul Surf.* 2019; 17(1): 40-49. DOI: 10.1016/j.jtos.2018.10.002
 10. Paludan S.R., Bowie A.G., Horan K.A., Fitzgerald K.A. Recognition of herpesviruses by the innate immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2011; 11(2): 143-154. DOI: 10.1038/nri2937
 11. Koujah L., Suryawanshi R.K., Shukla D. Pathological processes activated by herpes simplex virus-1 (HSV-1) infection in the cornea. *Cell Mol. Life Sci.* 2019; 76(3): 405-419. DOI: 10.1007/s00018-018-2938-1
 12. Takeda K., Akira S. TLR signaling pathways. *Semin. Immunol.* 2004; 16(1): 3-9. DOI: 10.1016/j.smim.2003.10.003
 13. Ma Y., He B. Recognition of herpes simplex viruses: toll-like receptors and beyond. *J. Mol. Biol.* 2014; 426(6): 1133-1147. DOI: 10.1016/j.jmb.2013.11.012
 14. Mossman K.L., Ashkar A.A. Herpesviruses and the innate immune response. *Viral Immunol.* 2005; 18(2): 267-281. DOI: 10.1089/vim.2005.18.267
 15. Thomas J., Gangappa S., Kanangat S., Rouse B.T. On the Essential Involvement of Neutrophils in the Immunopathologic Disease: Herpetic Stromal Keratitis. *J. Immunol.* 1997; 158(3): 1383-1391.
 16. Frank G.M., Buela K.A., Maker D.M., Harvey S.A., Hendricks R.L. Early responding dendritic cells direct the local NK response to control herpes simplex virus 1 infection within the cornea. *J. Immunol.* 2012; 188(3): 1350-1359. DOI: 10.4049/jimmunol.1101968
 17. Cathcart H.M., Zheng M., Covar J.J., Liu Y., Podolsky R., Atherton S.S. Interferon-gamma, macrophages, and virus spread after HSV-1 injection. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52(7): 3984-3993. DOI: 10.1167/iovs.10-6449
 18. Buela K.A., Hendricks R.L. Cornea-infiltrating and lymph node dendritic cells contribute to CD4+ T cell expansion after herpes simplex virus-1 ocular infection. *J. Immunol.* 2015; 194(1): 379-387. DOI: 10.4049/jimmunol.1402326
 19. Azar D.T. Corneal angiogenic privilege: angiogenic and antiangiogenic factors in corneal avascularity, vasculogenesis, and wound healing. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 2006; 104: 264-302.
 20. Kreuger J., Phillipson M. Targeting vascular and leukocyte communication in angiogenesis, inflammation and fibrosis. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2016; 15(2): 125-142. DOI: 10.1038/nrd.2015.2
 21. Tammela T., Alitalo K. Lymphangiogenesis: Molecular mechanisms and future promise. *Cell.* 2010. 140(4): 460-476. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.045
 22. Suryawanshi A., Mulik S., Sharma S., Reddy P.B.J., Sehrawat S., Rouse B.T. Ocular neovascularization caused by herpes simplex virus type 1 infection results from breakdown of binding between vascular endothelial growth factor A and its soluble receptor. *J. Immunol.* 2011; 186(6): 3653-3665. DOI: 10.4049/jimmunol.1003239
 23. Gurung H.R., Carr M.M., Bryant K., Chucacir-Elliott A.J., Carr D.J. Fibroblast growth factor-2 drives and maintains progressive corneal neovascularization following HSV-1 infection. *Mucosal Immunol.* 2018; 11(1): 172-185. DOI: 10.1038/mi.2017.26
 24. Ramani V.C., Yang Y., Ren Y., Nan L., Sanderson R.D. Heparanase plays a dual role in driving hepatocyte growth factor (HGF) signaling by enhancing HGF expression and activity. *J. Biol Chem.* 2011; 286(8): 6490-6499. DOI: 10.1074/jbc.M110.183277
 25. Chen Y.C., Sheng J., Trang P., Liu F. Potential Application of the CRISPR/Cas9 System against Herpesvirus Infections. *Viruses.* 2018; 10(6): 291. DOI: 10.3390/v10060291
 26. Watson Z.L., Washington S.D., Phelan D.M., Lewin A.S., Tuli S.S., Schultz G.S., Neumann D.M., Bloom D.C. In Vivo Knockdown of the Herpes Simplex Virus-1 Latency-Associated Transcript Reduces Reactivation from Latency. *J. Virol.* 2018; 92(16): e00812-18. DOI: 10.1128/JVI.00812-18
 27. Alvarez D.M., Castillo E., Duarte L.F., Arriagada J., Corrales N., Farías M.A., Henríquez A., Agurto-Muñoz C., González P.A. Current Antivirals and Novel Botanical Molecules Interfering With Herpes Simplex Virus Infection. *Front. Microbiol.* 2020; 11: 139. DOI: 10.3389/fmicb.2020.00139
 28. Ershov F.I. [The use of interferons 1 and 2 types in viral infections]. *Voprosy virusologii [Problems of Virology].* 2013; S1: 145-154. (in Russian)
 29. Vit V.V. [The structure of the human visual system]. Odessa: Astroprint, 2003. 664 p. (in Russian)
 30. Ebihara N., Yamagami S., Chen L., Tokura T., Iwatsu M., Ushio H., Murakami A. Expression and function of toll-like receptor-3 and -9 in human corneal myofibroblasts. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007; 48(7): 3069-3076. DOI: 10.1167/iovs.06-0968
 31. Kawasaki T., Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways. *Front. Immunol.* 2014; 5: 461. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00461
 32. Ueta M., Hamuro J., Kiyono H., Kinoshita S. Triggering of TLR3 by polyI:C in human corneal epithelial cells to induce inflammatory cytokines. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005; 331(1): 285-294. DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.02.196
 33. Menachery V.D., Leib D.A. Control of herpes simplex virus replication is mediated through an interferon regulatory factor 3-dependent pathway. *J. Virol.* 2009; 83(23): 12399-12406. DOI: 10.1128/JVI.00888-09

Сведения об авторах:

Керимов Тимур Захирович — аспирант кафедры глазных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0001-8967-6370>

Соболев Василий Петрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры болезней уха, горла и носа института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); <https://orcid.org/0000-0002-7372-3299>

Соболева Мария Александровна — врач-ординатор Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-7124-709X>

Гаврилова Наталья Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой глазных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <http://orcid.org/0000-0003-0368-296X>

Борзенко Сергей Анатольевич — доктор медицинских наук, академик РАЕН, профессор кафедры глазных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель Центра фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <http://orcid.org/0000-0001-9160-6240>