

УДК 618.1-002-022-008.9

DOI: 10.14427/jipai.2020.1.71

Роль метаболических нарушений в патогенезе рецидивирующего генитального герпеса

О.А. Дольникова, О.И. Летяева, О.Р. Зиганшин

ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет

Role of metabolic disorders in the pathogenesis of recurrent genital herpes

O.A. Dolnikova, O.I. Letyaeva, O.R. Ziganshin

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Аннотация

Проблема рецидивирующего генитального герпеса является сложной междисциплинарной проблемой, объединяющей врачей многих специальностей. Несмотря на то, что возбудитель заболевания хорошо известен и изучен, длительный контроль над рецидивирующим течением герпетической инфекции не достигнут. Многочисленные исследования иммунного статуса пациентов выявили разнонаправленные изменения иммунологических параметров. Исследователями было выявлено как снижение, так и повышение количества Т- и В-лимфоцитов, NK-клеток, что, возможно, является следствием различий в технологии проведения иммунограмм и наличия сопутствующей патологии.

Ограничение физической активности, увеличение калорийности пищи и рост стрессовых нагрузок привели к увеличению пациентов с абдоминальным типом ожирения, проявляющегося различными метаболическими нарушениями, что приводит к дисфункции неврологических, гормональных и метаболических механизмов. Кроме того, абдоминальное ожирение всегда сопровождается хроническим воспалением жировой ткани и изменением секреции провоспалительных цитокинов: активированные макрофаги жировой ткани, продуцируют фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкин-6, интерлейкин-1, свободные жирные кислоты. Адипокины, продуцируемые жировой тканью, способствуют поддержанию хронического системного воспалительного процесса. Полипептидный провоспалительный гормон лептин кроме энергетического обмена активно участвует в процессах воспаления и может рассматриваться как фактор регуляции иммунных функций.

Выяснение механизмов взаимосвязи герпесвирусной инфекции с метаболическими нарушениями может быть полезным для разработки новых подходов к лечению рецидивирующего генитального герпеса, а изучение особенностей иммунореактивности с учетом сопутствующей патологии поможет разработать эффективные методы и схемы коррекции иммунных нарушений.

Summary

The problem of recurrent genital herpes is a complex interdisciplinary problem that unites doctors of many specialties. Despite the fact that researches have studied the causative agent of the disease in advance, they have not achieved long-term control over the recurrent course of herpes infection yet. Numerous studies of the immune status of patients have revealed multidirectional changes in immunological parameters. The researchers found both a decrease and an increase in the number of T- and B-lymphocytes, NK-cells, which, possibly, is a consequence of differences in the technology of immunograms and the concomitant pathology.

Restriction of physical activity, an increase in caloric intake of food and an increase in stress loads led to an increase in the number of patients with abdominal type of obesity, manifested by various metabolic disorders, which lead to dysfunction of neurological, hormonal and metabolic mechanisms. In addition, chronic inflammation of adipose tissue and a change in the secretion of pro-inflammatory cytokines always accompany abdominal obesity. Activated macrophages of adipose tissue produce the tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6, interleukin-1, free fatty acids. Adipokines produced by adipose tissue contribute to the maintenance of a chronic systemic inflammatory process. The polypeptide pro-inflammatory hormone leptin, despite participating in energy metabolism, plays an active role in inflammation, so that it is possible to consider it as a factor in the regulation of immune functions.

Elucidation of the mechanisms of the relation between herpes virus infection and metabolic disorders can be useful for developing new approaches to the treatment of recurrent genital herpes. Studying the characteristics of immunoreactivity taking into account the accompanying pathology might help to develop effective methods and schemes for correcting immune disorders.

Ключевые слова

Рецидивирующий генитальный герпес, метаболические нарушения, иммунные дисфункции, коморбидность

Первые упоминания о герпесвирусной инфекции встречаются в работах Авиценны, Парацельса, Геродота. Но, несмотря на многовековую историю изучения, эта проблема не потеряла своей актуальности.

Простой герпес является одной из самых распространенных вирусных инфекций человека. По данным Всемирной организации здравоохранения на 2019 год, более 500 миллионов человек больны генитальным герпесом [1]. Считается, что 90 % городского населения в мире инфицировано вирусом простого герпеса. Особую важность этой проблеме придает одновременная циркуляция в организме пациента нескольких серотипов вируса, в этиологии генитального герпеса в 80% случаев выявляется вирус простого герпеса 2 типа, а в 20% вирус простого герпеса 1 типа. Установлено, что ВПГ является одним из важных факторов распространения ВИЧ-инфекции [2]. Огромна роль герпесвирусной инфекции в развитии патологии плода [3] и снижении показателей имплантации эмбрионов в циклах вспомогательных репродуктивных технологий [4].

Герпесвирусы пантропны и способны поражать практически все органы и системы человека (кожа, слизистые оболочки, эндотелий сосудов, клетки крови), вызывая заболевания разной степени тяжести. Важно отметить, что характер высыпаний, зависит не от типа вируса, а от места его локализации. Вирус способен проникать через слизистые оболочки уретры, прямой кишки и микротрещины кожи. В эпидемическом отношении важно помнить, что заражение полового партнера возможно как при наличии клинических проявлений у инфицированного вирусом человека, так и при их отсутствии. Клиническая картина первичного генитального герпеса чаще характеризуется появлением на головке и корпусе полового члена мелких, сгруппированных пузырьков с серозным содержимым, после вскрытия которых, остаются болезненные мокнущие эрозии. Для вируса простого герпеса характерно длительное рецидивирующее течение, сменяющееся периодами ремиссии [5]. В литературе отмечается, что проявления рецидивирующего генитального герпеса весьма разнообразны: от болезненных, сливных изъязвлений до бессимптомного носительства [2, 6]. Согласно

Keywords

Recurrent genital herpes, metabolic disorders, immune dysfunctions, comorbidity

наблюдениям, 20% инфицированных вирусом простого герпеса отмечают типичное течение генитального герпеса, 60 % пациентов – атипичные формы заболевания (гиперемия и отечность области поражения при отсутствии патологических высыпаний), у 20% пациентов герпетическая инфекция выявляется только лабораторно [7]. Описаны рецидивирующие формы заболевания, проявляющиеся хроническими рецидивирующими трещинами слизистой оболочки наружных половых органов, abortивная, гемморагическая и субклиническая формы.

Способность к персистенции и латенции – важное свойство герпесвирусов человека, все герпесвирусы могут оставаться латентными, подвергаясь периодическим циклам активации и репликации [8]. Это происходит, когда нарушается равновесие между вирусом и иммунной защитой человека. Латентное состояние обусловлено тем, что вирус не экспрессирует на клеточной мембране свои антигены. Латенция проявляется пожизненным сохранением вируса в организме человека, отсутствием продукции новых вирионов и селективной экспрессии вирусных генов. Под персистенцией понимают способность вируса циклично или непрерывно размножаться в клетках, пополняя пул инфекционных частиц. Это происходит в следствии того, что скомпрометированная иммунная система не распознает персистентное наличие вируса в организме. Механизмы латенции и персистенции изучены недостаточно. В литературе представлены данные значимости генотипических особенностей иммунного ответа индивидуума на вирус простого герпеса [5, 6]. Описаны недостаточная активность макрофагов, CD4 лимфоцитов, снижение активности естественных киллеров, цитотоксических лимфоцитов, снижение выработки медиаторов иммунитета и др. [9]. Но несмотря на постоянное пополнение данных о механизмах иммунного ответа на герпесвирусную инфекцию, остается еще очень много противоречивых суждений о регуляции врожденного и приобретенного иммунитета в условиях хронической вирусной нагрузки. Кроме того, клинические проявления герпесвирусной инфекции во многом обусловлены взаимодействием иммунной системы и свойствами вируса.

Вопросы коморбидности при герпесвирусной инфекции

В современной патологии человека преобладают заболевания, имеющие мультифакториальный характер и отличающиеся системностью поражения. Актуальный в настоящее время, персонализированный подход к терапии пациента, требует глубокого понимания патогенеза основного и сопутствующего заболевания [10]. Существующие несколько хронических заболеваний у одного пациента приводит к снижению качества жизни, длительной госпитализации, увеличению затрат на лечебные мероприятия. Термин «коморбидность» впервые предложил американский исследователь А.Р. Feinstein (1970). Благодаря многочисленным исследованиям этой проблемы были определены причины коморбидности: анатомическая близость, единый патогенез, причинно-следственная связь и осложнения. Важно отметить, что начало заболеваний, формирующих полиморбидность, приходится на молодую и средний возраст, а яркие клинические проявления формируются в пожилом возрасте [11]. Согласно данным научных исследований, факторами влияющими на развитие коморбидности, могут быть хроническая инфекция, воспаление, инволютивные и системные метаболические изменения, социальный статус, ятрогения, экология и генетическая предрасположенность [12]. Влияние коморбидной патологии на клинику, диагностику и лечение заболеваний индивидуально и многогранно. Большое количество проведенных научных исследований, выделяло коморбидность в критерий исключения, так как взаимодействие заболеваний значительно изменяет клиническую картину и течение основного заболевания, ограничивают и затрудняют лечебно-диагностический процесс [13]. Наличие коморбидности важно учитывать при формировании алгоритма диагностики и лечения заболеваний.

Выделяют три формы сосуществования болезней: коморбидность или синтропия, «обратная коморбидность» или дистропия, коморбидность менделеевских и многофакторных болезней [14]. К одной из широко известных синтропий относится метаболический синдром, описывающий взаимосвязанные абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, артериальную гипертензию, атерогенную дислипидемию, гипергликемию. Кроме того к проявлениям метаболического синдрома относят хроническое субклиническое воспаление (характеризующееся увеличением показателей

С-реактивного белка, провоспалительных цитокинов).

Рецидивы генитального герпеса могут возникать с различной частотой (от 1-2 раз в год до нескольких раз в месяц) и не зависят от времени года. В патогенезе рецидивирующего герпеса важная роль принадлежит таким провоцирующим факторам, как переохлаждение и перегревание, различные общие заболевания, инфекционные заболевания, УФ-облучение, физические и психические стрессы, изменения гормонального статуса. В свою очередь, длительно протекающая и часто рецидивирующая герпетическая инфекция, способствует тяжелым невротическим и депрессивным расстройствам, а так же способствует развитию атеросклероза, ишемической болезни сердца, ревматоидного артрита, реактивного артрита [15]. Следовательно, возможно, формируется патогенетический круг, проявляющийся в том что хроническое рецидивирующее течение герпесвирусной инфекции способствует формированию психической дисфункции и соматической патологии, а нарушение липидного обмена и иммунные нарушения способствуют активации вируса простого герпеса. Кроме того, коморбидность нередко сопровождается полипрагмазией, что часто не только не ведет к достижению поставленной цели, но, вызывая ятрогению, становится опасной [16].

Роль избыточной массы тела в формировании метаболических и иммунных нарушений

Образ жизни современного общества претерпел значительные изменения: ограничение физических нагрузок, увеличение калорийности пищи, резкий рост стрессовых нагрузок. Более 1,9 миллиарда человек в мире в возрасте 18 лет и старше имеют избыточную массу тела, а 650 миллионов человек страдают от ожирения [17]. Мужчины чаще всего имеют «андроидный», абдоминальный тип ожирения, сопровождающийся различными метаболическими нарушениями. Частое сочетание висцерального ожирения, нарушения углеводного и липидного обмена в сочетании с артериальной гипертензией, позволили выделить их в самостоятельный метаболический синдром. Таким образом, выявлена тесная патофизиологическая связь между данными факторами.

Абдоминальное ожирение сопровождается хроническим воспалением жировой ткани и изменением секреции адипоцитокинов. Существующее хроническое воспаление жировой ткани,

индуцированное адипоцитами, рассматривается как одно из звеньев патогенеза ожирения [18]. Кроме того, избыточная масса тела, сопряженная с увеличением синтеза провоспалительных цитокинов жировыми клетками, характеризует развитие и поддержание субклинического хронического воспаления в тканях [19]. Важная роль в прогрессировании и поддержании воспалительной реакции принадлежит гипоксии адипоцитов при существующей избыточной массе тела [20].

Гормональная активность жировой ткани достаточно хорошо изучена. Активированные макрофаги продуцируют широкий спектр провоспалительных цитокинов: фактор некроза опухолей (ФНО- α), интерлейкин 6, интерлейкин-1, свободные жирные кислоты и др.

ФНО- α является многофункциональным провоспалительным цитокином, синтезируемым макрофагами жировой ткани. Одной из важнейших функций ФНО- α является снижение секреции жировыми клетками адипонектина и синтез веществ, стимулирующих активацию воспаления [21] и обладает большим разнообразием эффектов. В низких концентрациях ФНО- α усиливает синтез адгезивных молекул, что привлекает нейтрофилы к месту воспаления, в больших концентрациях приводит к развитию эндотоксин-индуцированного септического шока. Кроме того, большие концентрации вещества подавляют липопротеиновую липазу жировой ткани, что приводит к уменьшению утилизации жирных кислот. ФНО- α способствует пролиферации Т- и В- лимфоцитов, активации макрофагов, усиливает продукцию ИЛ-1 и ИЛ-6. Вследствие вышеизложенного, фактор некроза опухолей оказывает влияние на общий метаболизм организма человека, что приводит к формированию различных обменных нарушений.

Интерлейкин-1 синтезируется в основном активированными макрофагами. Его роль в иммунном ответе крайне важна, так как именно он создает условия для пролиферации лимфоцитов и формировании клона специфически активированных клеток. Кроме того, вызывает продукцию гепатоцитами белков острой фазы, повышает продукцию простагландина E2 и фосфолипазы A2, усиливает экспрессию адгезивных молекул, повышает продукцию других провоспалительных цитокинов, активировывает гранулоциты, фибробласты, кератиноциты, ЕК- клетки [6, 21].

Интерлейкин-6 относится к провоспалительным цитокинам, формируемым жировой тканью и стимулирующим синтез фибриногена и С-реактивного белка [22], являющегося марке-

ром хронического воспаления. Эффекты данного цитокина во многом схожи с действием ИЛ 1. Усиливает завершающую дифференцировку В-клеток и продукцию антител. В комбинации с другими цитокинами усиливает пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток, активировывает CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов [6].

Хорошо известен при избыточной массе тела процесс повышения в крови свободных жирных кислот [23]. В условиях переизбытка свободных жирных кислот развивается дислипидемия, которая характеризуется гипертриглицеридемией, повышенным уровнем холестерина ЛПНП, снижением концентрации холестерина ЛПВП, увеличение содержания атерогенных малых плотных частиц ЛПНП. Ряд работ показывают, что повышенный уровень свободных жирных кислот вызывает в митохондриях макрососудистых эндотелиальных клеток повышенный синтез активных форм кислорода, что ведет к окислению ЛПНП и к изменению ЛПВП. Все это провоцирует воспалительный процесс в стенках сосудов, приводит к образованию холестериновых бляшек [24]. Кроме того, свободные жирные кислоты участвуют в процессах образования ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1, провоцируют митохондриальную дисфункцию и окислительный стресс [25].

Кроме того, жировая ткань секретирует полипептидные провоспалительные гормоны: лептин, адипонектин, резистин и ферменты, регулирующие биосинтез стероидных гормонов. Наиболее значимая роль в регуляции метаболизма жировой тканью принадлежит двум адипокинам: лептину и адипонектину [26]. Лептин обладает мощным атерогенным, диабетогенным и провоспалительным действием. Адипонектин обладает противоположными лептину свойствами [27]. Лептин синтезируется преимущественно адипоцитами и обеспечивает увеличение расхода энергии и снижение массы тела. Так как проблема состояния иммунной системы при метаболическом синдроме изучена недостаточно, лептин кроме контроля энергетического статуса и обеспечения физиологических функций, возможно участвует в развитии воспаления и осуществляет взаимосвязь между обменными функциями организма и иммунокомпетентностью. Лептин способствует активации и пролиферации лимфоцитов, активировывает Т-хелперный ответ, повышает продукцию провоспалительных цитокинов. Провоспалительные медиаторы, в свою очередь, повышают количество рецепторов лептина в иммунокомпетентных клетках [28].

Провоспалительные цитокины обеспечивают согласованность действий иммунной, эндокринной и нервной систем [29]. Гипертрофированные адипоциты синтезируют хемокины, которые провоцируют приток новых нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов, что стимулирует увеличение гипертрофии адипоцитов и поддерживает воспалительную реакцию. Выявлено, что гипертрофированные адипоциты продуцируют цитокины, и, участвуя в активации комплимента, запускают цепь воспалительных процессов. Воспаление приобретает системный характер [30].

Значение репликации вируса и иммунного ответа в патогенезе рецидивирующей герпесвирусной инфекции

Герпесвирусные инфекции входят в многочисленную группу инфекционных заболеваний, возбудители которых паразитируют на молекулярно-генетическом уровне клетки. Цикл репликации вируса состоит из нескольких стадий: прикрепление, проникновение внутрь клетки, репликация, экспрессия, сборка вирусных частиц, выход из клетки. Проникновение вируса в клетку сопровождается изменениями вирусной оболочки и клеточной плазмалеммы. Процесс перемещения вирусных частиц через мембрану клетки основан на использовании клеточных рецепторов, существующих для проникновения жизненно важных для клетки веществ (клатрин-, кавеолин- опосредованный эндоцитоз, микропиноцитоз и др.). Вирусные частицы для проникновения в клетку и выхода из нее используют один и тот же механизм [31]. Вирус простого герпеса, для проникновения в клетку использует путь клатрин-опосредованного эндоцитоза. Данный вариант позволяет защитить вирусные частицы от воздействия на них биологически активных веществ цитоплазмы [32]. По данным литературы в процессе слияния вирусной оболочки и плазмалеммы в основном участвуют липиды плазмолеммы. Важное значение имеет так же состав вирусного суперкапсида: если в нем преобладают липиды, то для входа вируса отпадает необходимость в трансмембранных участках плазмолеммы [33]. Таким образом в завершении слияния вируса и плазмалеммы формируется липидная пора. Особая важность в транспортировке специфических белков принадлежит, недавно открытым в биологических мембранах микродоменам, способным легко перемещаться в мозаичном липидном слое мембран. Обнаружено присутствие вирусных гликопротеинов в

структуре микродоменов и их взаимодействие с липидными компонентами мембраны клетки. Удаление холестерина ингибировало вирусное проникновение [34]. Кроме того, вирусы вырабатывали механизмы, позволяющие им избегать иммунных реакций или тормозить их развитие. Один из наиболее изученных механизмов – антигенная изменчивость. Попадая в клетку вирус, либо блокирует ферменты, необходимые для клеточного метаболизма, либо разрушает внеклеточные структуры, высвобождая летальные ферменты.

Для блокировки диссеминации вируса иммунный ответ должен остановить проникновение вирионов в клетки и уничтожить уже инфицированные клетки. Иммунные реакции против вириона чаще всего являются гуморальными, а иммунные реакции, направленные на клетки, инфицированные вирусом, являются Т-клеточными. Нейтрализация вируса реализуется за счет активации антител IgG внеклеточной жидкости, IgM крови и IgA на поверхности слизистых оболочек. Кроме того, иммунные комплексы, содержащие вирус, связывают комплемент, что тоже способствует нейтрализации вируса. При распространении вируса от клетки к клетке на первое место выходят клеточные реакции с участием цитотоксических Т-лимфоцитов, которые появляются уже через 2-3- дня после заражения. Противовирусный иммунитет реализуется преимущественно Т-лимфоцитами и активированными макрофагами [6, 19]; вырабатываемый интерферон, тормозит транскрипцию вирусного генома, что снижает вирусемию. Нормально функционирующее клеточное звено иммунитета способствует ограничению вирусного заболевания и прекращению формирования инфекционного процесса. Развивается адаптивный иммунный ответ на вирусную инфекцию с появлением цитотоксических и хелперных Т-клеток.

Кроме того, для препятствия распространению вирусной инфекции сформирован механизм программируемой клеточной гибели – апоптоз, который не сопровождается выделением цитокинов, медиаторов воспаления, стимулирующих развитие воспалительной реакции. Апоптоз является активным защитным механизмом клеток, посредством которого осуществляется программируемая клеточная гибель, вследствие чего клетка фрагментируется и подвергается фагоцитированию. Процесс апоптоза можно разделить на две основные фазы: формирование апоптопических сигналов и демонтаж клеточных структур [35]. Одним из механизмов реализации апоптоза является экспозиция на

поверхности клетки фосфотидилсерина, фосфолипид, который обычно расположен на внутреннем липидном слое плазматической мембраны клетки. Его окисление активными формами кислорода способствует перемещению его на внешнюю мембрану, что активирует рецептор, запускающий сигнал апоптоза [36]. Вирусы приобрели способность инициировать различные биомеханизмы клеток, включая апоптоз. Вирусы простого герпеса могут либо ингибировать апоптоз, обеспечивая условия для репликации вируса в организме, либо провоцировать смерть клетки для распространения вируса по организму. Для увеличения выживаемости и воспроизводства в клетке вирусы не только блокируют митохондриальный путь апоптоза, нарушая формирование полноценного иммунного ответа организма, но и способствуют изменению внутриклеточного распределения митохондрий. Вирусы способны концентрировать митохондрии вблизи мест воспроизводства вирионов для максимального использования получаемой энергии. Кроме того научные исследования выделили роль вирусов в активации программы самоуничтожения иммунокомпетентных клеток, что сохраняет вирус в организме, формирует хронизацию инфекционного процесса и формирование носительства [37]. Апоптотический механизм иммуносупрессии рассматривается в патогенезе многих заболеваний человека, включая и вирус-

ные инфекции. Состояние иммунной системы, иммунологических механизмов, нарушения в системе взаимодействия иммунокомпетентных клеток рассматриваются как важнейший фактор в патогенезе многих заболеваний человека, в том числе и герпесвирусной инфекции.

Заключение

Проблема коморбидной патологии остро стоит перед медицинским сообществом и требует от врача мультидисциплинарного подхода в выборе диагностических и терапевтических методов. Избыточный вес и связанные с ним метаболические нарушения, проявляющиеся в увеличении синтеза провоспалительных цитокинов и поддержании субклинического хронического воспаления в тканях в сочетании с диагностированным рецидивирующим генитальным герпесом, все чаще являются основой ошибок в диагностике, по причине атипичных и стертых форм заболевания. Анализ литературы позволяет заключить, что патогенез формирования метаболических нарушений на фоне избыточной массы тела и патогенез длительно текущего хронического инфекционного процесса имеют много общих морфологических и клинических проявлений. Следовательно, патогенетическая связь абдоминального ожирения и рецидивирующей герпесвирусной инфекции нуждается в глубоком изучении.

Литература

1. Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП) (14 июня 2019г.) [Интернет]. [дата обращения: 23.07.2019]. Режим доступа : [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis)).
2. Вепрык Т.В., Матейко Г.Б. Герпетическая инфекция у ВИЧ-инфицированных пациентов. [Интернет]. Современные проблемы науки и образования. 2013; (5). [дата обращения: 31.07.2019]. Режим доступа : <https://science-education.ru/ru/article/view?id=10680>
3. Овсянникова Т.В., Макаров И.О., Куликов И.А. Предгравидарная подготовка пациенток с воспалительными заболеваниями женских половых органов. Эффективная фармакотерапия. 2013; (28): 10-17.
4. Цибизов А.С., Абдулмеджидова А.Г., Краснопольская К.В. и др. Обнаружение вируса простого герпеса в сперматозоидах человека коррелирует со снижением частоты формирования бластоцист и частоты имплантации эмбрионов при экстракорпоральном оплодотворении. Онтогенез. 2011; 42(6): 447-452. DOI: 10.1134/s1062360411060063
5. Дольникова О.А., Летяева О.И., Сумеркина В.А. и др. Рецидивирующий генитальный герпес у мужчин с метаболическими нарушениями: нерешенные вопросы терапии. Клиническая дерматология и венерология. 2017; 16(6): 90-94. DOI: 10.17116/klinderma201716690-94
6. Боровкова Л.В., Замыслова В.П. Современные методы диагностики и лечения генитального герпеса. Медицинский альманах. 2011; (6): 102-106.
7. Антимирова Е.А., Летяева О.И. Генитальный герпес: современные представления о проблеме коморбидности. Южно-Уральский медицинский журнал. 2015; (4): 8-15.
8. Степанова Е.В. Герпесвирусные заболевания и ВИЧ-инфекция. Вич-инфекция и иммуносупрессии. 2009; 1(2): 16-30.
9. Злотникова М.В., Новикова И.А. Механизмы естественного и адаптивного иммунитета при инфекциях, вызванных вирусами простого герпеса 1 и 2 типа. Проблемы здоровья и экологии. 2014; (1): 7-14.
10. Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность в клинической практике. Часть 2. Архив внутренней медицины. 2011; (2): 20-24.
11. Вербовой А.Ф., Цанова И.А., Вербовой Н.И. Медицина XXI века: в фокусе коморбидность. Университетская медицина Урала. 2017; 3 (2): 27-31.
12. Поровский Я.В., Тетенев Ф.Ф. Коморбидность во врачебной практике. Сибирское медицинское обозрение. 2015; (4): 5-10. DOI: 10.20333/25000136-2015-4-5-10
13. Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность. Клиническая медицина. 2012; 90(10): 4-11.
14. Пузырев В.П. Генетические основы коморбидности у человека. Генетика. 2015; 51(4): 491-502. DOI: 10.1134/s1022795415040092
15. Егорова О.Н., Балабанова Р.М., Лопатина Н.Е., Каптаева А.К., Федина Т.П., Сажина Е.Г., Насонов Е.Л., Чувилов Г.Н.

Сравнительная эффективность препаратов Панавир и Ацикловир в комплексной терапии ревматоидного артрита, осложненного герпетической инфекцией. Современная ревматология. 2009; (2): 42-47. DOI: 10.14412/1996-7012-2009-539

16. Наумова Л.А., Осипова О.Н. Коморбидность: механизмы патогенеза, клиническое значение. [Интернет]. Современные проблемы науки и образования. 2016; (5). [дата обращения: 29.07.2019]. Режим доступа : <https://science-education.ru/pdf/2016/5/25301.pdf>

17. Ожирение и избыточный вес (16 февраля 2018 г.) [Интернет]. [дата обращения: 31.07.2019]. Режим доступа : <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

18. Веселов С.Ю., Гарипова М.И. Биология клеток иммунной системы. Незнакомые знакомые нейтрофилы : учебное пособие. Уфа: РИО БашГУ, 2011: 87

19. Учасова Е.Г., Груздева О.В., Дылева Ю.А., Белик Е.В., Барбараш О.Л. Роль иммунных клеток в развитии дисфункции жировой ткани при сердечно-сосудистых заболеваниях. Российский кардиологический журнал. 2019; 24(4): 92-98. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-4-92-98.

20. Стафеев Ю.С., Меньшиков М.Ю., Цоколаева З.И., Шестакова М.В., Парфенова Е.В. Молекулярные механизмы возникновения латентного воспаления при метаболическом синдроме. Вероятная роль сиртуинов и рецепторов активации пролиферации пероксисом. Биохимия. 2015; 80(10):1480-1492. DOI: 10.1134/s0006297915100028

21. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека. Медицинский академический журнал. 2013. 13(3): 18-41.

22. Нагоев Б.С., Камбачокова З.А. Цитокиновый статус у больных с герпесвирусными инфекциями. Инфекционные болезни. 2011; 9(1): 19-22

23. Вахлова И.В., Бердышева О.И., Каминская Л.А. Современные представления о роли свободных жирных кислот в нарушении липидного и углеводного обмена у детей с ожирением. Вестник уральской медицинской академической науки. 2011; (3): 104-107.

24. Титов Н.В., Рожкова Т.А., Амелюшкина В.А. Атероматоз интимы артерий. Клиническая медицина. 2016; 94(8): 582-590.

25. Оковитый С.В., Радько С.В. Митохондриальная дисфункция в патогенезе различных поражений печени. Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015; (12): 30-33.

26. Ройтберг Г.Е., Дорош Ж.В., Курушкина О.В. Уровни адипокинов и показатели липидного профиля у пациентов с инсулинорезистентностью. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2010; (6): 20-23.

27. Корнеева Е.В., Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Добрынина И.Ю., Руденко А.В., Верижникова Л.В., Белова Е.А. Патофизиология метаболического синдрома. М.: Издательский дом «Высшее образование и наука», 2014: 136.

28. Зубаткина О.В., Добродеева Л.К., Попов А.А. Значимость уровня лептина при оценке состояния адаптивного иммунитета. Экология человека. 2015; (12): 16-21.

29. Титова Ж.В., Бодиенкова Г.М. Роль цитокиновой сети в механизмах нейроиммунного взаимодействия (обзор литературы). Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2013; (2-1): 171-175.

30. Laaksonen D.E., Niskanen L., Nyssönen K., Lakka T.A., Laukkanen J.A., Salonen J.T. Dyslipidaemia as a predictor of hypertension in middle-aged men. Eur Heart J. 2008; 29(20): 2561-8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn061

31. Greber U.F., Way M. A superhighway to virus infection. Cell. 2006; 124(4): 741. DOI: 10.1016/j.cell.2006.02.018

32. Pelkmans L., Helenius A. Insider information: what viruses tell us about endocytosis. Curr Opin Cell Biol. 2003; 15(4): 414-422. DOI:10.1016/S0955-0674(03)00081-4

33. Chazal N., Gerlier D. Virus entry, assembly, budding, and membrane rafts. Microbiol Molecul Biol. 2003; 67(2): 226-237. DOI: 10.1128/mmbr.67.2.226-237.2003

34. Плехова Н.Г., Сомова Л.М. Современные представления о механизмах входа вирусов в клетку. Успехи современной биологии. 2009; 129(1): 39-50.

35. Владимирская Е.Б. Механизмы апоптотической смерти клеток. Гематология и трансфузиология. 2002; 47(2): 35-40.

36. Варга О.Ю., Рябков В.А. Апоптоз: понятие, механизмы реализации, значение. Экология человека. 2006; (7): 28-32.

37. Боровая Т.Г., Наровлянский А.Н. Апоптоз и вирусы простого герпеса. Морфологические ведомости. 2014; (3): 5-14.

Сведения об авторах:

Дольникова Ольга Александровна - ассистент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет
Летяева Ольга Ивановна - д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет
Зиганшин Олег Раисович - д.м.н., зав. кафедрой дерматовенерологии ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет
Адрес для переписки: 454092 г. Челябинск, ул. Елькина, д. 96а. тел. 8(351)9080415.

Поступила 12.11.2019 г.