

- fractures. ActaChirOrthopTraumatolCech. 2009 Oct;76(5):363-73.
13. VenkataDhanwantary Naidu Kommula, VamshiDuvvalla, NagababuPyadala. Management and complications of Distal Tibial fractures. IAIM, 2017; 4(6): 105-108.
 14. Vun, J., Panteli, M., &Giannoudis, P. (2020). Distal Tibia Fractures. Fracture Reduction and Fixation Techniques.
 15. Wennergren, D., Bergdahl, C., Ekelund, J., Juto, H., Sundfeldt, M., & Möller, M. (2018). Epidemiology and incidence of tibia fractures in the Swedish Fracture Register. Injury, 49 11, 2068-2074. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2018.09.008>.

ПЕДИАТРИЯ

УДК: 617.7-002-053.2:578.825.12

ИММУННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА КЕРАТИТА У ДЕТЕЙ, ВЫЗВАННОГО ВИРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

Табибова М.М., Хаджиметов А.А., Бузруков Б.Т., Нугманова У.Т.
Ташкентский государственный стоматологический институт

XULOSA

Tadqiqot maqsadi. Gerpetik keratitning bolalarda immun-yallig'lanish patogenezi va mexanizmlarini, shuningdek, gipoksiya va yallig'lanish sitokinlarining kasallik kechishiga ta'sirini aniqlash.

Materiallar va usullar. Ushbu tadqiqot zamonaviy ilmiy nashrlar, darsliklar va metodik qo'llanmalarga asoslangan adabiyotlar sharhini o'z ichiga oladi. Tahlil eksperimental va klinik tadqiqotlar asosida olib borildi, ular gerpetik keratit patogenezi va organizmning immunjavob reaksiyalariga bag'ishlangan.

Xulosa. Gerpetik keratit ko'rish qobiliyatini buzilishlari va ko'rlikning yetakchi sabablaridan biridir. Immunjavob yallig'lanish jarayonining rivojlanishida asosiy rol o'ynaydi, shuningdek, yallig'lanish va yallig'lanishga qarshi mediatorlar o'rtasidagi muvozanatning buzilishi kasallikning og'irligini oshirishi mumkin. Yallig'lanish jarayonlari tufayli kelib chiqqan gipoksiya korneaneovaskulyarizatsiyasiga sabab bo'lib, kasallikning rivojlanishini tezlashtiradi. Gerpetik keratit patogenezining immunologic va molekulyar mexanizmlarini chuqur o'rganish kasallikning oldini olish va davolash bo'yicha samarali usullarni ishlab chiqish uchun muhimdir.

Kalit so'zlar: gerpetik keratit, oddiy herpes virusi, immunjavob, sitokinlar, gipoksiya, yallig'lanish, neovaskulyarizatsiya.

SUMMARY

Objective. To determine the immune-inflammatory mechanisms of the pathogenesis of herpetic keratitis in children caused by the herpes simplex virus, as well as the influence of hypoxia and inflammatory cytokines on the course of the disease.

Materials and methods. This study is a review of the literature, including modern scientific publications, textbooks, and methodological guidelines. The analysis was carried out based on experimental and clinical studies on the pathogenesis of herpetic keratitis and the immune responses of the body.

Conclusion. Herpetic keratitis is one of the leading causes of vision impairment and blindness. The immune response plays a key role in the development of the inflammatory process, and an imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory mediators can aggravate the severity of the disease. Corneal hypoxia, caused by inflammatory processes, promotes neovascularization and accelerates disease progression. Further study of the immunological and molecular mechanisms of herpetic keratitis pathogenesis is necessary for the development of effective prevention and treatment methods.

Keywords: herpetic keratitis, herpes simplex virus, immune response, cytokines, hypoxia, inflammation, neovascularization.

Герпетический кератит является одной из ведущих причин ухудшения зрения в мире, однако существующие методы его лечения пока далеки от совершенства. Первичное инфицирование обычно происходит в детском или подростковом возрасте, часто

протекая без явных симптомов. Длительные нарушения зрения и его утрата обусловлены формированием рубцов на роговице, ее истончением и развитием васкуляризации, что связано с повторными рецидивами инфекции, вызванной вирусом простого герпеса.

Несмотря на активные исследования, патогенез герпетического кератита остается сложным и до конца не изученным.

Современные данные указывают на то, что формирование рубцов и васкуляризация роговицы обусловлены ранним воспалительным ответом организма на антигены вируса простого герпеса. После инфицирования запускается иммунная реакция, при этом ВПГ-1 проникает в эпителиальный слой роговицы. Поддержание гомеостаза обеспечивается балансом провоспалительных и противовоспалительных медиаторов. Однако если равновесие смещается в сторону воспалительных процессов, то активируются каскадные механизмы, опосредованные регуляторными факторами воспаления, что может привести к серьезному ухудшению зрения. Среди возможных последствий – отек роговицы, помутнение стромы и формирование рубцов вследствие инфильтрации воспалительных клеток.

В условиях выраженного воспаления нейтрофилы способны усиливать гипоксическое состояние роговицы, усугубляя повреждения ее тканей. Воспалительная гипоксия, в свою очередь, может ускорять процессы истончения роговицы, локального помутнения стромы, формирования роговичных клеточных поражений, рубцевания и, в конечном итоге, привести к полной потере зрения. [1]

На сегодняшний день основные представления о патогенезе герпетического кератита базируются преимущественно на экспериментальных исследованиях, проведенных на мышах. Однако влияние различных генотипов вируса простого герпеса на клинические проявления заболевания у человека изучено недостаточно.

Известно, что инфицирование роговицы ВПГ-1 инициирует каскад иммунных реакций. Основные

клинические проявления заболевания включают отек, помутнение роговицы, формирование рубцов и развитие неоваскуляризации (НВ), что в тяжелых случаях может привести к необратимому ухудшению зрения вплоть до слепоты. В процессе инфицирования вирус реплицируется в эпителиальных клетках роговицы и взаимодействует с Toll-подобными рецепторами (TLR) на поверхности клеток, запуская врожденные иммунные механизмы. Это приводит к активации сигнальных путей, стимулирующих продукцию воспалительных клеток, цитокинов и хемокинов, которые постепенно проникают в стромальный слой роговицы [2].

Воспалительный процесс включает привлечение различных иммунных клеток, таких как нейтрофилы, дендритные клетки (ДК), естественные киллеры (NK-клетки) и макрофаги. Считается, что они способствуют элиминации вируса из роговицы в ходе первичного инфицирования. В частности, NK-клетки играют ключевую роль в ограничении репликации вируса за счет продукции интерферонов I типа (IFN), что усиливает противовирусную активность эпителиальных клеток.

Как антигенпрезентирующие клетки (АПК), дендритные клетки и макрофаги участвуют в фагоцитозе вирусных частиц и инфицированных клеток. После передачи информации через главный комплекс гистосовместимости II (МНС-II), Т-хелперные клетки (например, Th1 и Th17) активируются и начинают вырабатывать цитокины и хемокины, что запускает адаптивный иммунный ответ. Этот механизм представляет собой реакцию гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). CD4+ Т-клетки Th1 и Th17 играют ключевую роль в регуляции воспалительного иммунного ответа при герпетическом кератите [3].

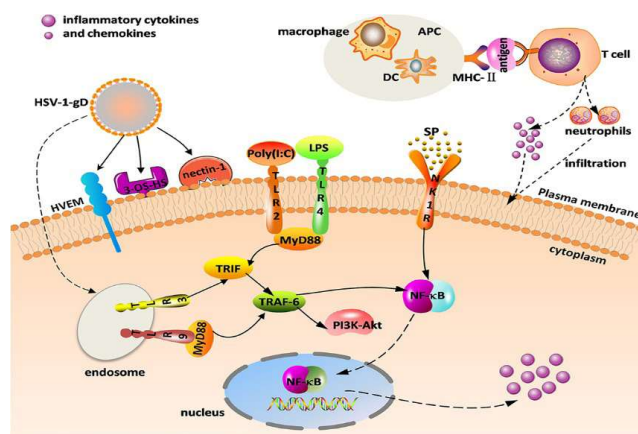


Рис. 1. Врожденный и адаптивный иммунный ответ при герпетическом кератите (НК) в ответ на инфекцию вируса простого герпеса (V-1).

Слияние вирусных частиц облегчается взаимодействием gD с его рецепторами, такими как медиатор проникновения вируса герпеса (HVEM), 3-OS-HS и нектин-1. Вирус простого герпеса 1 типа (ВПГ-1) и его аналоги [например, poly(I:C), LPS] взаимодей-

ствуют с Toll-подобными рецепторами (TLR), инициируя внутриклеточные сигнальные пути. Антигенная информация передается посредством главного комплекса гистосовместимости II (МНС-II), который обеспечивает представление антигена на поверхно-

сти антигенпрезентирующих клеток (APC), включая дендритные клетки (DC) и макрофаги, для дальнейшей активации Т-лимфоцитов. Активированные Т-клетки, в свою очередь, стимулируют высвобождение воспалительных факторов и привлечение нейтрофилов. Дополнительно, комбинация вещества Р (SP) и рецептора нейрокина-1 (NK1R) активирует ядерный фактор κB (NF- κB), что ведет к усиленной выработке воспалительных цитокинов и хемокинов [4].

В зависимости от типа воспалительного процесса герпетическое поражение глаз классифицируется как блефарит, конъюнктивит, увеит, ретинит и эпителиальный кератит, которые являются типичными проявлениями первичной инфекции. Однако наиболее распространенной формой рецидивирующего заболевания остается стромальный кератит. Первичное инфицирование, как правило, происходит в детском возрасте и может протекать как бессимптомно, так и с выраженной клинической картиной.

Одной из ключевых зон первичного заражения является эпителий роговицы. ВПГ проникает в слизистые оболочки глаз, полости рта и кожу через микроповреждения, достигая эпителиальных клеток, которые служат основными мишенями для вируса. Инфицирование глаз может произойти при прямом контакте с зараженными каплями или через перенос вируса с других областей, чаще всего из ротовой полости. После первичного заражения вирус начинает активно размножаться в эпителиальных клетках, что может привести к воспалительным реакциям различной степени тяжести – от незначительного отека до формирования язвенных поражений [5].

После начального поражения кожи или слизистых вирус простого герпеса проникает в нервные окончания, а затем ретроградным аксональным транспортом достигает ганглиев задних корешков, где переходит в латентное состояние. В этот период вирус не реплицируется и не вызывает повреждения нейронов. Однако периодическая реактивация ВПГ из тройничного ганглия может приводить к выделению вирусных частиц в слезную жидкость и слюну у взрослых людей даже при отсутствии выраженных клинических симптомов.

Иммунный ответ на вирус простого герпеса (ВПГ) включает как врожденные, так и адаптивные механизмы защиты. Важнейшую роль в противовирусной защите играют интерфероны типа I (IFN- α и IFN- β), которые определяют исход инфекции. Интерферон γ (IFN- γ) имеет ключевое значение для поддержания вируса в латентном состоянии и предотвращения его реактивации. Исследования *in vitro* помогают лучше понять механизмы латентности ВПГ и возможные стратегии её контроля.

В врожденный иммунный ответ на ВПГ-1 вовлечены естественные киллерные клетки (NK), плазматцитоидные дендритные клетки (pDC) и макрофаги. NK-клетки участвуют как в продукции цитокинов,

так и в распознавании и уничтожении инфицированных клеток. Они продуцируют IFN- γ , тогда как макрофаги и микроглия вырабатывают TNF- α , поддерживая латентность вируса в тройничных ганглиях. pDC, основной источник интерферонов I типа *in vivo*, играют решающую роль в антивирусной защите, что делает их важным звеном врожденного иммунитета.

CD4+ Т-клетки участвуют в элиминации ВПГ-1 из ганглиев задних корешков, вероятно, посредством нелигандного механизма и локального контроля инфекции. Однако периодическая реактивация вируса приводит к его антероградному транспорту к поверхностным тканям, что может вызывать рецидивирующие заболевания.

Глазные формы герпетической инфекции, как правило, представляют собой рецидивирующую реактивацию вируса, а не первичное заражение. Хроническое нарушение зрения и слепота часто являются следствием рубцевания роговицы, её истончения и патологической васкуляризации. При прогрессировании поражений возможно развитие некротизирующего стромального кератита. Пациенты с ослабленным иммунитетом подвержены более тяжелым формам заболевания, характеризующимся двусторонними поражениями, частыми рецидивами и выраженным рубцеванием роговицы.

Исследования на животных моделях герпетического стромального кератита (HSK) показали, что Т-клетки, включая CD4+ Т-клетки, CD8+ Т-клетки и регуляторные Т-клетки (Treg), играют ключевую роль в развитии иммунопатологических поражений. Каждая из этих популяций выполняет определенные функции и совместно участвует в патогенезе заболевания.

CD4+ Т-клетки представлены различными субпопуляциями, включая хелперные и регуляторные клетки (Th1, Th2, Th17 и Treg). CD4+ Th1-клетки преимущественно секретируют IFN- γ и интерлейкин-2 (IL-2), играя важную роль на ранней стадии инфекции ВПГ-1. В то же время Th2-клетки вырабатывают IL-10 и IL-4, способствующие процессу восстановления роговицы. Появление CD4+ Т-клеток в роговице наблюдается на 7-й день после инфицирования ВПГ-1 и достигает максимума к 10-му дню. Клинические проявления ВПГ-1, как правило, достигают пика на 14–21 день после заражения, что свидетельствует о связи CD4+ Т-клеточного ответа с адаптивными иммунными реакциями организма [6].

В течение первых 24 часов после инфицирования репликация ВПГ-1 в роговице инициирует врожденный иммунный ответ, сопровождающийся привлечением воспалительных клеток: NK-клеток, дендритных клеток (DC), макрофагов и нейтрофилов. Нейтрофилы, составляя 70–80% лейкоцитов в зоне воспаления, играют ключевую роль в хронической инфильтрации тканей. В ходе развития HSK формируются два нейтрофильных хемотаксических градиента: первый возникает во время репликации вируса

в эпителии роговицы, а второй – на поздней стадии инфекции и тесно связан с CD4+ и CD8+ Т-клетками.

Исследования показали, что повышенные уровни воспалительных клеток, таких как нейтрофилы и DC, наблюдаются в роговице при наличии активированных CD4+ Т-клеток. Это указывает на важную роль CD4+ Т-клеток в регуляции воспалительного ответа. В частности, CD4+ Th17-клетки секретируют IL-17, индуцируя инфильтрацию нейтрофилов в роговицу, что особенно выражено на поздних стадиях ВПГ-1. В отличие от них, Th1-клетки доминируют на ранней стадии инфекции.

Противовоспалительные цитокины IL-2 и IL-6 могут влиять на стабильность Treg-клеток, регулируя эпигенетические модификации гена Foxp3 или его посттрансляционную регуляцию. Это может приводить к преобразованию Treg в ex-Treg, что потенциально способствует прогрессированию HSK.

ex-Treg – это популяция регуляторных Т-клеток (Tregs), которые ранее экспрессировали Foxp3, но утратили его экспрессию. В нормальных физиологических условиях ex-Treg отсутствуют в роговице. Однако при воспалении нестабильные Tregs могут превращаться в ex-Treg, приобретая свойства эффекторных CD4+ Th1-клеток и тем самым усиливая воспалительные повреждения, вызванные ВПГ-1 [7].

Ключевую роль в балансе между Tregs и Th17-клетками играет интерлейкин-6 (IL-6), который способствует дифференцировке Th17 и ингибирует дифференциацию Tregs. Tregs, в свою очередь, выполняют защитную функцию, подавляя высвобождение воспалительных цитокинов и хемокинов, а также препятствуя вирусному поражению роговицы.

При инфицировании HSV-1 эпителия роговицы вирус распространяется в строму, где может находиться в латентном состоянии. Реактивация вируса в тройничном ганглии (TG) инициирует врожденный иммунный ответ, который затем переходит в адаптивный. В этом процессе участвуют как провоспалительные, так и противовоспалительные цитокины. ВПГ-1 прогрессирует в случае нарушения баланса между этими двумя системами в пользу воспаления.

Одним из ключевых провоспалительных цитокинов является интерлейкин-17 (IL-17), который играет центральную роль в иммуновоспалительном ответе при ВПГ-1. IL-17 не только стимулирует выработку других провоспалительных цитокинов, но и регулирует секрецию факторов хемотаксиса нейтрофилов, воздействуя на стромальные фибробласты роговицы. Это приводит к усилению воспалительного процесса и прогрессированию патологических изменений в ткани роговицы.

На сегодняшний день идентифицированы несколько членов семейства IL-17, включая IL-17A и IL-17F, из которых IL-17A является наиболее изученным и может быть обнаружен в эпителии роговицы. Лечение моделей мышей, инфицированных ВПГ-1, антителами против IL-17 эффективно подавляет от-

вет гиперчувствительности замедленного типа (ДТН) и значительно снижает тяжесть поражения роговицы.

Исследования Ся и коллег показали, что провоспалительный механизм IL-17 может способствовать ДТН-ответу и повышать экспрессию фактора некроза опухоли (TNF)- α . Кроме того, IFN- γ регулирует экспрессию IL-17 в роговице. Было установлено, что IFN- γ активирует врожденный иммунный ответ, вызывая повышенную секрецию различных цитокинов и хемокинов. При этом у мышей с дефицитом IFN- γ (IFN- γ KO) наблюдается повышенная экспрессия IL-17 в роговице, что свидетельствует о его негативной регуляции IL-17 [8].

Динамика экспрессии IL-17 после заражения HSV-1 варьируется. Полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) показала, что уровень мРНК IL-17 повышается в течение 24 часов после инфицирования и затем остается на более низком уровне в течение 7 dpi. Однако исследования Сурьяванши выявили две волны IL-17: первая – на 2 dpi, а вторая – с постепенным увеличением в период 7–21 dpi. Это подтверждает, что IL-17 участвует в иммунном ответе на всех стадиях HSK и играет центральную роль в патогенезе заболевания.

Исследования показали наличие IL-17R на фибробластах роговицы человека. Связываясь с TNF- α или IFN- γ , IL-17 может стимулировать продукцию IL-6, IL-8 и макрофагального воспалительного белка 3 (MIP3)- α , что усиливает воспалительную реакцию при HSK. TNF- α , продуцируемый преимущественно клетками Th1 и макрофагами, традиционно считается провоспалительным цитокином. IL-1 и TNF- α совместно способствуют воспалительным повреждениям при рецидивирующем ВПГ-1, причем TNF- α может усиливать действие IL-1.

Ранее считалось, что TNF- α исключительно усиливает воспаление, однако исследования Минагавы показали его противовирусную роль как при первичной, так и при рецидивирующей острой инфекции HSV-1. IL-1, экспрессируемый в эпителии роговицы, инфицированном HSV-1, может синергически усиливать инфильтрацию полиморфноядерных лейкоцитов совместно с IL-6, запуская каскад воспалительных реакций и способствуя развитию ВПГ-1 [9].

IL-6 является ключевым провоспалительным цитокином, который способствует увеличению хемокинов MIP-1 α и MIP-2, что привлекает нейтрофилы в инфицированную роговицу. Нейтрофильная инфильтрация, в свою очередь, усиливает воспалительные процессы, способствуя дальнейшему повреждению роговичной ткани.

После инфицирования роговицы HSV-1 IL-17 в сочетании с TNF- α может способствовать увеличению секреции IL-6, который играет важную роль в иммунопатологии и неоваскуляризации (NV) роговицы при герпетическом кератите (HSK). В соответствии с экспериментальными данными, Хоу выявил, что IL-17F способен усиливать экспрессию IL-6,

играя важную роль на ранней острой стадии ВПГ-1. В то же время другие исследования показали, что медикаментозное лечение HSK, вызванного HSV-1, может значительно снизить уровень IL-6 в роговице мышей.

Интересно, что IL-6 не всегда действует как провоспалительный цитокин. При определенных условиях он может выполнять противовоспалительную функцию, а также не является обязательным компонентом рецидивирующего ВПГ-1. Однако IL-6 играет ключевую роль в иммунопатологии герпетического кератита, так как его наличие в роговице, инфицированной HSV, индуцируется IL-17. Было установлено, что IL-6 усиливает экспрессию CCL3 и CCL5, поддерживая инфильтрацию нейтрофилов и NK-клеток, что ведет к воспалению роговицы без существенного снижения вирусной нагрузки. [10]

Значимость IL-6 в развитии воспалительного процесса при HSK была подтверждена на модели мышей, у которых отсутствовал ген IL-6: у таких животных наблюдалось снижение непрозрачности роговицы, воспаления и количества инфильтрирующих нейтрофилов. Это подтверждает, что IL-6 регулирует баланс между клетками Tregs и Th17, так как его продукция способствует дифференцировке Th17 и подавлению Tregs. В результате повышенный уровень IL-6 может приводить к более тяжелому течению инфекции HSV и серьезному повреждению глаз.

Другим важным цитокином, вовлеченным в патогенез герпетического кератита, является IL-1 α . Он синтезируется инфицированным HSV эпителием роговицы и совместно с IL-6 способствует инфильтрации лейкоцитов в роговицу, тем самым усиливая воспалительный процесс.

Кроме того, защитную роль при герпетическом кератите играет IFN- γ , который продуцируется NK-клетками и Th1-клетками. IFN- γ регулирует нейтрофильную инфильтрацию роговицы и обычно обнаруживается в воспаленных участках стромы роговицы на 3 dpi, оставаясь на повышенном уровне до 12 dpi. Этот цитокин, будучи ключевым фактором Th1-ответа, активирует врожденный иммунитет и участвует в регуляции воспалительных процессов. [11]

Таким образом, IL-17, IL-6, IL-1 α и IFN- γ являются важными регуляторами воспалительного процесса при герпетическом кератите, а их взаимодействие определяет тяжесть заболевания и исход инфекции.

После инфицирования роговицы HSV-1 IL-17 в сочетании с TNF- α может способствовать увеличению секреции IL-6, который играет важную роль в иммунопатологии и неоваскуляризации (CNV) роговицы. В соответствии с экспериментальными данными, IL-17F способен усиливать экспрессию IL-6, играя важную роль на ранней острой стадии ВПГ-1. В то же время медикаментозное лечение HSK может значительно снизить уровень IL-6 в роговице.

IL-6 регулирует баланс между Tregs и Th17: его продукция способствует дифференцировке Th17 и

подавлению Tregs, что может усиливать тяжесть инфекции и повреждение глаз. Было установлено, что IL-6 поддерживает экспрессию CCL3 и CCL5, стимулируя инфильтрацию нейтрофилов и NK-клеток, что ведет к воспалению роговицы без снижения вирусной нагрузки. У мышей с дефицитом IL-6 наблюдается уменьшение воспаления и улучшение прозрачности роговицы.

Помимо ключевых провоспалительных цитокинов, важную роль в формировании патологической неоваскуляризации роговицы играют матриксные металлопротеиназы (MMP), в частности MMP-2 и MMP-9. Эти ферменты участвуют в разрушении внеклеточного матрикса, способствуя прорастанию сосудов и усилению воспалительного ответа. Их активация, как правило, индуцируется нейтрофилами и сопровождается острым воспалительным процессом.

Кроме того, интерес представляет эндотелиальный рецептор Robo4, который, напротив, обладает антиангиогенными свойствами. В экспериментах на животных модельных системах было показано, что введение растворимого Robo4 позволяет достоверно снизить выраженность неоваскуляризации роговицы за счёт активации сигнальных путей, ингибирующих ангиогенез. Это открывает новые перспективы в модуляции патологического роста сосудов при герпетическом кератите.

Другой важный цитокин, IL-1 α , синтезируется инфицированным HSV эпителием роговицы и, совместно с IL-6, способствует инфильтрации лейкоцитов, усиливая воспалительный процесс.

IFN- γ выполняет двойную функцию в патогенезе HSK. На ранней стадии он ингибирует продукцию Th17-клеток и подавляет репликацию вируса, но на поздних этапах способствует иммунопатологии в координации с Th17. Лечение антисмысловыми олигонуклеотидами, направленными против мРНК IFN- γ (IFN- γ -ASON), может улучшить течение заболевания.

IFN- γ и TNF- α ингибируют реактивацию вируса в латентном состоянии, а IFN- γ также поддерживает латентность вируса в тройничном ганглии (TG), предотвращая репликацию при первичной и рецидивирующей ВПГ-1. Исследования на мышях с дефицитом IFN- γ (KO) показали более тяжелые клинические проявления инфекции.

IFN- α/β (тип I) активирует противовирусные механизмы (PKR, PKR), стимулирует созревание дендритных клеток и Т-лимфоцитов, контролирует репликацию вируса в TG и препятствует его передаче к роговице. Взаимодействие IFN- γ и IFN- β усиливает противовирусную защиту, снижая вирусную нагрузку. [12]

Tregs и IL-10 играют защитную роль, подавляя воспаление и снижая тяжесть инфекции. IL-10 ингибирует пролиферацию Т-клеток, продукцию цитокинов и реакцию DTH, уменьшая инфильтрацию нейтрофилов. Кроме того, IL-4 снижает репликацию

вируса, подавляет воспаление и защищает роговицу от повреждений.

Гипоксия роговицы при ВПГ-1 активирует VEGF, способствуя CNV. Воспаление, вызванное HSV-1, усиливает выработку IL-17, который стимулирует VEGF-A и MMP, увеличивая сосудистую утечку. IL-10 подавляет CNV, а его терапевтическое использование может уменьшить ангиогенез. IL-18 также снижает экспрессию VEGF, подавляя пролиферацию эндотелиальных клеток.

Иммунный ответ, воспалительные цитокины и гипоксия играют ключевую роль в патогенезе герпетического кератита. Модуляция этих факторов представляет собой перспективную стратегию терапии, направленную на снижение воспаления, вирусной нагрузки и неоваскуляризации роговицы.

В последние годы всё большее внимание уделяется механизму RNA-интерференции (RNAi) как одному из важнейших компонентов врождённого противовирусного ответа. RNAi способен специфически подавлять экспрессию вирусных генов и тем самым препятствовать репликации вируса простого герпеса в эпителиальных клетках роговицы.

В частности, исследования Kalke [13, 14] показали эффективность химически модифицированных siRNA в ингибировании HSV-1 на модели человеческого роговичного эпителия. Кроме того, микроРНК участвуют в регуляции воспалительного ответа и могут снижать устойчивость вируса к ацикловиру, особенно при длительном применении препарата в профилактических целях.

Эти данные свидетельствуют о высоком потенциале RNA-интерференции как будущей терапевтической стратегии при лечении рецидивирующего герпетического кератита, особенно в случае формирования устойчивости к традиционным противовирусным средствам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, матриксные металлопротеиназы (MMP), в частности MMP-2 и MMP-9, повышаются после инфицирования вирусом простого герпеса 1 типа (HSV-1), играя роль катализаторов в развитии неоваскуляризации (NV). На ранних стадиях инфекции продукция MMP-9 стимулируется воспалительными клетками, особенно нейтрофилами, и их истощение может снизить активацию MMP-9. Оба фермента, MMP-2 и MMP-9, участвуют в разрушении внеклеточного матрикса (ECM) и высвобождении проангиогенных факторов. Поскольку они являются основными компонентами сосудистых базальных мембран, их активность подтверждает роль MMP в развитии хориоидальной неоваскуляризации (CNV). Кроме того, MMP разрушают sVEGFR-1, что дополнительно способствует CNV. Однако сами по себе MMP не инициируют образование новых сосудов.

Эндотелиальный рецептор Robo4 (R4) контролирует ангиогенез, и субконъюнктивальная инъекция растворимого R4 у мышей дикого типа значительно

уменьшает выраженность CNV за счет активации антиангиогенного пути.

Герпетический кератит, вызванный HSV-1, представляет собой хроническое иммуновоспалительное заболевание, которое может приводить к потере зрения. Дисбаланс между проангиогенными и антиангиогенными факторами способствует избыточной выработке VEGF, что ускоряет CNV. Воспаление, гипоксия и дефицит лимбальных стволовых клеток усугубляют патологический процесс, а контроль проангиогенных факторов может снизить риск слепоты.

Нейтрофилы играют ключевую роль в развитии гипоксии, что коррелирует с тяжестью герпетического кератита. Гипоксия усиливает ангиогенез и воспаление, что усугубляет повреждение роговицы. Блокирование факторов гипоксии (HIF-1 α и HIF-2 α) может снизить тяжесть заболевания и вызвать регрессию CNV.

Иммунный ответ на HSV-1 приводит к смещению баланса между провоспалительными и противовоспалительными медиаторами, что вызывает отек, помутнение и рубцевание роговицы. Несмотря на значительный прогресс в изучении герпетического кератита на экспериментальных моделях, влияние различных генотипов вируса на клиническое течение заболевания остается недостаточно изученным.

В данном обзоре рассмотрены ключевые патогенные факторы HSV-1, включая цитокины, гликопротеины, гипоксию и микроРНК. Дальнейшие исследования должны быть направлены на поиск новых терапевтических мишеней, таких как белок-3, связывающий инсулиноподобный фактор роста, с целью снижения частоты рецидивов и риска развития слепоты.

В этом контексте перспективным направлением представляется использование механизмов РНК-интерференции (RNAi), включая siRNA и микроРНК, способных избирательно подавлять экспрессию вирусных генов HSV-1 и повышать чувствительность вируса к терапии, особенно в условиях устойчивости к традиционным противовирусным препаратам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чжу Ю, Тан В, Деметриадес А.М., Цай Ю, Гао Ю, Суй А и др. Нейтрализация интерлейкина-17A облегчала неоваскуляризацию глаза за счет стимулирования M2 и уменьшения поляризации макрофагов M1. Иммунология. (2020) 147:414–28. doi: 10.1111/imm.12571
2. Agelidis AM, Shukla D. Механизмы проникновения вируса простого герпеса в клетки: чему мы научились за последние годы. Future virol (2019) 10(10):1145–54. doi: 10.2217/fvl.15.85
3. Agelidis AM, Shukla D. Механизмы проникновения вируса простого герпеса в клетки: чему мы научились за последние годы. Future Virol. (2021) 10:1145–54. doi: 10.2217/fvl.15.85
4. Azher TN, Yin XT, Stuart PM. Понимание роли

- хемокинов и цитокинов в экспериментальных моделях кератита, вызванного вирусом простого герпеса. *J Immunol Res* (2017) 2017:7261980.
5. Bhela S, Rouse BT. Являются ли miRNA критическими детерминантами патогенеза вируса простого герпеса? *Microbes Infect.* (2020) 20:461–65. doi: 10.1016/j.micinf.2017.12.007
 6. Bhela S, Varanasi SK, Jaggi U, Sloan SS, Rajasagi NK, Rouse BT. Пластичность и стабильность регуляторных Т-клеток во время воспалительных поражений, вызванных вирусами. *J Immunol.* (2021) 199:1342–52. doi: 10.4049/jimmunol.1700520
 7. Conrady CD, Jones H, Zheng M, Carr DJ. Функциональный путь интерферона типа I обеспечивает устойчивость к инфекции вируса простого герпеса роговицы типа 1 путем привлечения лейкоцитов. *J Biomed Res.* (2019) 25:111–9. doi: 10.1016/s1674-830160014-6
 8. Conrady CD, Zheng M, Mandal NA, van Rooijen N, Carr DJ. Продукция CCL2, вызванная IFN-альфа, привлекает воспалительные моноциты к месту инфекции у мышей. *Mucosal Immunol.* (2020) 6:45–55. doi: 10.1038/mi.2012.46
 9. Fenton RR, Molesworth-Kenyon S, Oakes JE, Lausch RN. Связь IL-6 с экспрессией хемоаттрактанта нейтрофилов при вызванном вирусом воспалении глаз. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* (2002) 43:737–4
 10. Ghasemi H, Ghazanfari T, Yaraee R, Owlia P, Hassan ZM, Faghihzadeh S. Роль IL-10 при воспалениях глаз: обзор. *Ocul Immunol Inflamm.* (2012) 20:406–18. doi: 10.3109/09273948.2012.723109
 11. Guo H, Pang K, Wei Y, Yi C, Wu X. Медиатор проникновения вируса герпеса в эпителиальные клетки роговицы человека модулирует выработку воспалительных цитокинов в ответ на воздействие HSV типа 1. *Ophthalmic Res.* (2015) 54:128–34. doi: 10.1159/000437209
 12. Hazlett LD, Jiang X, McClellan SA. Функция IL-10, регуляция и бактериальный кератит. *J Ocul Pharmacol Ther.* (2014) 30:373–80. doi: 10.1089/jop.2014.0018.
 13. Kalke K, Lund LM, Nyman MC, Levanova AA, Urtti A, Poranen MM, Hukkanen V, Paavilainen H. Swarms of chemically modified antiviral siRNA targeting herpes simplex virus infection in human corneal epithelial cells. *PLoS Pathog.* 2022 Jul 6;18(7):e1010688. doi: 10.1371/journal.ppat.1010688. PMID: 35793357; PMCID: PMC9292126.
 14. Yamada S, Harada S, Fujii H, Kinoshita H, Nguyen PHA, Shibamura M, Yoshikawa T, Kawahara M, Ebihara H, Saijo M, Fukushi S. A Mutation in the Herpes Simplex Virus Type 1 (HSV-1) UL29 Gene is Associated with Anti-Herpesvirus Drugs' Susceptibility. *Viruses.* 2024 Nov 21;16(12):1813. doi: 10.3390/v16121813. PMID: 39772124; PMCID: PMC11680290.
-