

ЛЕКЦИИ

УДК 578.825.12

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

М.Т.Луценко

*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН,
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22*

РЕЗЮМЕ

В работе освещены вопросы проявления цитомегаловирусной инфекции у беременных на различных этапах гестации. Проанализирована опасность инфицирования беременной женщины. Показано, что особо опасным периодом для воздействия цитомегаловирусной инфекции на плод являются первые недели гестации, это может закончиться самопроизвольным выкидышем. Обсуждены особенности серологических методов исследования инфекции. Доказано, что в течение всего периода беременности необходимо контролировать динамику антител IgM к цитомегаловирусной инфекции в крови методом иммуноферментного анализа. Рассмотрен механизм проникновения цитомегаловируса в клетку. Представлены доказательства индуцирующего действия цитомегаловирусной инфекции в отношении апоптоза. Даны рекомендации о необходимости обследования беременной на предмет инфицирования цитомегаловирусом, так как это может привести к заражению новорожденного в процессе родов и вызвать у него в последующем цитомегалический инфекционный процесс с повреждением центральной нервной системы, зрительных путей, легких, печени.

Ключевые слова: цитомегаловирус, беременность, плод.

SUMMARY

CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

M.T.Lutsenko

*Far Eastern Scientific Center of Physiology and
Pathology of Respiration of Siberian Branch RAMS,
22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000,
Russian Federation*

The article deals with the questions of cytomegalovirus infection symptoms in pregnant women at different stages of gestation. The danger to infect pregnant women was analyzed. It was shown that the most dangerous period for cytomegalovirus infection to affect the fetus is the first weeks of gestation, which

may lead to spontaneous miscarriage. The features of serologic methods of infection study were discussed. It was proven that during pregnancy it is necessary to control the dynamics of IgM antibody dynamics to cytomegalovirus infection in the blood by the method of immune-enzyme analysis. The mechanism of cytomegalovirus penetration into the cell was studied. The evidence of inducing influence of cytomegalovirus infection on apoptosis was given. The recommendation about the necessity to examine the pregnant woman upon the presence of cytomegalovirus infection is given as it may lead to newborn infecting during the labour and cause cytomegalic infectious process with the damaging of central nervous system, eyes, lungs and liver.

Key words: cytomegalovirus, pregnancy, fetus.

Цитомегаловирус был открыт в 1956 году. Возбудитель цитомегаловирусной инфекции относится к семейству вирусов герпеса, в настоящее время известно три штамма цитомегаловируса. Вирус развивается в культуре человеческих фибробластов. Обладает цитопатическим действием, трансформирует образование гигантских клеток. Геном вируса содержит ДНК.

Цитомегаловирус широко распространен среди людей. Инфицирование происходит через сперму, слюзу канала шейки матки, слюну, кровь, грудное молоко. Дети заражаются друг от друга в детских садах, особенно через слюну. Инфицирование взрослых может произойти при половых контактах и поцелуях. Для заражения обычно требуются длительные и многократные контакты [1]. Антитела к цитомегаловирусу выявляются у 15% подростков. К возрасту 35-40 лет антитела появляются у 50% людей [2].

Именно цитомегаловирус является частой причиной внутриутробной инфекции [12]. Внутриутробное инфицирование обычно происходит трансплацентарно, хотя возможна и восходящая инфекция из шейки матки [3, 6]. Около 5% всех новорожденных «получает» цитомегаловирус во время родов или позже – через грудное материнское молоко. При наличии у матери цитомегаловируса в половых путях на момент родов имеется вероятность заражения 40-50% новорожденных. Если же вирус обнаружен в молоке матери, то 75% новорожденных будут инфицированы в течение трех месяцев [4, 5]. При наличии у матери

антител к цитомегаловирусу врожденное инфицирование отмечается у 1,5-2% новорожденных. Если мать инфицирована цитомегаловирусом, то внутриутробно может быть заражено до 50% плодов.

Наиболее тяжелые последствия врожденной цитомегаловирусной инфекции наблюдаются при инфицировании плода в I триместре беременности. При заражении плода в III триместре новорожденный не имеет симптомов инфекции, но в его сыворотке крови обнаруживается IgM [5]. Отсутствие симптомов инфекции при рождении еще не означает дальнейшего благополучия. При заболевании плода во время беременности у ребенка возникают тяжелые поражения нервной системы. Цитомегаловирус – одна из причин выкидышей на ранних сроках беременности. При внутриутробном заражении впоследствии погибает 20-30% больных детей [7, 8]. При наличии симптомов цитомегаловирусной инфекции у новорожденных может наступить смерть в 20-30% случаев, а у 90% выживших появляются грозные осложнения: судороги, дисплегия, атрофия зрительного нерва, слепота, глухота, отставание в умственном развитии.

Важно знать, насколько поражен плод, внутриутробно инфицированный цитомегаловирусом. Пренатальный диагноз возможен с использованием УЗИ, амниоцентеза, кордоцентеза. При УЗИ наиболее часто можно обнаружить гидроцефалию, кистозные изменения или очаги кальцификации (некроз) в перивентрикулярной зоне мозга, ткани печени, плаценты, задержку роста плода, маловодие, асцит у плода [9, 10]. В крови плода, полученной путем кордоцентеза, возможно определение повышенного уровня специфического IgM (чувствительность до 70%). При неблагоприятном развитии плода могут появиться признаки анемии, гипербилирубинемия, повышение трансаминаз печени. В амниотической жидкости, куда вирус выделяется почками плода, проведение ПЦР-анализа помогает установить наличие возбудителя. При высоком риске инфицирования матери эти исследования нужно повторять через каждые четыре недели. В большинстве случаев наличие врожденной цитомегаловирусной инфекции регистрируется у женщин с присутствием антител к вирусу.

Цитомегаловирус поражает множество органов. Он вызывает воспаление печени, селезенки, надпочечников, органов мочеполовой системы, а также аллергические реакции, кожную сыпь, зуд. Снижается сопротивляемость организма, поэтому возникают частые простуды и бронхит. Характерным признаком цитомегаловирусной инфекции является повышенное слюноотделение. У взрослых цитомегаловирус часто путают с ОРЗ, ОРВИ, так как и в том, и другом случае появляются симптомы повышения температуры, слабости, головной боли. Но в дальнейшем при цитомегаловирусной инфекции могут появиться более тяжелые последствия: пневмония, артриты, энцефалит. Может возникнуть поражение глаз. У женщин вирус поражает матку, у мужчин повреждается уретра и ткань яичек.

Цитомегаловирус тропен к секреторному эпителию слюнных желез, куда он попадает гематогенно в результате вирусемии. Инфицированные вирусом клетки видоизменяются, приобретая характерный патоморфологический вид – гигантские клетки с включениями, представляющими собой скопления возбудителя. Репликация вируса происходит в лейкоцитах, клетках системы мононуклеарных фагоцитов. Процесс репликации заканчивается формированием дочерних вирусных частиц, которые, выходя из клетки, взаимодействуют с рецепторами соседних клеток, внедряются в клетки и поражают их.

В латентной форме возможна пожизненная персистенция вируса. Реактивация инфекции происходит при иммуносупрессии. Вторичная цитомегаловирусная инфекция сопровождается развитием различных клинических проявлений: лихорадкой, мононуклеозоподобным синдромом, аденитом. При тяжелом иммунодефиците развивается генерализованная инфекция, сопровождающаяся поражением различных органов: легких, печени, почек, желудочно-кишечного тракта, головного мозга.

Основными морфологическими признаками цитомегаловирусной инфекции являются гигантские клетки и узелковые инфильтраты. Крупные клетки можно встретить в эпителии почечных канальцев, мышечной и нервной ткани, а также в печени, глии, нейронах и других органах. Это приводит к нарушению основного метаболизма этих органов, подавляет или стимулирует их жизнедеятельность. Процесс может привести к развитию интерстициального фиброза, множественным кальцификатам или подавлению основной функции органа.

Цитомегаловирусную инфекцию можно отнести к оппортунистической инфекции, особенностью которой является обязательное состояние иммунодефицита. При первичном инфицировании специфические антитела IgM появляются в течение месяца и достигают максимума к двум-трем месяцам от начала болезни, а затем исчезают, уступая место IgG антителам. При реактивации процесса антитела класса М появляются вновь и циркулируют наряду с IgG антителами. Сохранение антител IgM или нарастание IgG свидетельствуют в пользу активной цитомегаловирусной инфекции.

Обнаружение специфических антител класса G у новорожденного и у ребенка в возрасте до одного года позволяет предполагать их трансплацентарную передачу от инфицированной матери. Внутриутробную цитомегаловирусную инфекцию подтверждает наличие антител IgM, обнаруженных сразу после рождения ребенка. Их выявление в более поздние сроки (спустя один месяц и позже) не позволяет дифференцировать врожденную и приобретенную инфекцию.

Для уточнения характера инфекционного процесса необходимы вирусологические исследования по выявлению вируса или его антигенов: определение ДНК вируса методом ПЦР, определение антигенов вируса методом моноклональных антител, цитоскопический

анализ. При этом необходимо помнить, что обследованию подлежат одновременно как ребенок, так и мать.

Инкубационный период инфекции, по-видимому, длится от двух до трех недель. Различают ее врожденную и приобретенную формы. Врожденная цитомегалия протекает как генерализованная форма с поражением различных органов и систем. Характер поражения зависит от сроков инфицирования. Различают эмбриопатии, ранние фетопатии, возникающие при инфицировании в I триместре гестации. Они характеризуются системной патологией, пороками развития или прерыванием беременности. Для поздних фетопатий (инфицирование в III триместре) характерно развитие манифестной формы с поражением различных органов: гепатит, энцефалит, пневмония, хориоретинит и др.

Проникновение цитомегаловируса в клетку и механизм его действия на нее

Проникновение вируса в клетку происходит в результате каскада взаимодействий между поверхностными белками вируса и рецепторами клетки. На первом этапе поверхностный гликопротеин-В связывается с гепаринсульфатом клетки, тем самым, иницируя взаимодействие вируса с клеточной поверхностью. После проникновения вируса в цитоплазму клетки идет быстрое перемещение нуклеокапсида, окруженного тегументом, в ядро клетки. Через 60 минут тегументный белок pp65 можно обнаружить в ядре инфицированной клетки.

ДНК вируса становится транскрипционно активной только при проникновении в ядро клетки. Синтез продуктов вирусных генов строго регулируется и представляет собой каскад событий, сходный с циклом репликации других герпес-вирусов [11].

Первыми синтезируются сверхранние белки – IE (*immediate early*) [18, 19]. Среди генов, кодируемых IE белками, наиболее охарактеризован главный IE locus – MIE. Промотор главного IE гена – MIEP обладает многочисленными нуклеотидными последовательностями, связывающими факторы транскрипции. IE кодирует четыре сверхранних белка: IE-p86, IE-p72, IE-p55 и IE-p56 [12]. Сверхранние белки координируют дальнейшую экспрессию генома и играют основную роль в развитии цитомегаловирусной инфекции. Затем происходит образование ранних белков E2F-1, для синтеза которых необходимо присутствие сверхранних белков [13].

Поздние белки L (*late*), или γ -транскрипты, образуются только при наличии вновь синтезированного вирусного генома: сверхранних и ранних белков. При наличии IE, E и L белков происходит сборка вирионов и выход частиц из клетки [20, 21].

Экспрессия IE генов цитомегаловируса инициируется в течение одного часа после его проникновения в клетку. Это требует синтеза белков *de novo* с участием РНК-полимеразы II. Активаторами транскрипции IE генов являются структурные вирусные белки, локализованные в тегументе, среди которых основным яв-

ляется белок pp71.

Репликация цитомегаловируса и упаковка генома происходит в ядре инфицированной клетки. Для полной репликации ДНК вируса необходима активация как вирусных, так и клеточных белков. При этом усиливается экспрессия клеточных ферментов, участвующих в репликации ДНК, включая тимидинкиназу, орнитиндекарбоксилазу, дегидрофолатредуктазу и др. В течение четырех часов после заражения клетки ДНК цитомегаловируса переходит в кольцевидную форму, а затем через шесть часов начинается ее репликация. Вновь синтезированная ДНК вируса проходит в ядре несколько этапов: разделение на UL и US, инверсия и упаковка. Выход С-капсида из клетки – последний этап образования вирионов, при котором нуклеокапсид «одевается» клеточной мембраной, модифицированной гликопротеинами вирусного происхождения.

Особенности серологических методов обнаружения цитомегаловируса

В настоящее время для определения анти-цитомегаловирусных антител разработаны и широко используются методы твердофазного иммуноферментного анализа. Накоплено много информации о недостоверности и ненадежности серологической идентификации цитомегаловирусной инфекции. Определяемый титр антител часто не согласуется с клиническими проявлениями инфекции: его высокие показатели обнаруживаются как у здоровых носителей, так и у пациентов в период острой инфекции. На основании выявления антител класса М и G часто невозможно дифференцировать первичную и вторичную инфекции, острую и хроническую стадии заболевания [23]. Показано, что тест на IgM может давать ложноотрицательный результат у новорожденных, а в случае реактивации латентного состояния цитомегаловируса антитела класса М и G могут не выявляться [23]. К тому же, повышенные титры специфических Ig часто проявляются только при наличии выраженных клинических симптомов, что осложняет проведение своевременной антивирусной терапии [23].

Согласно имеющимся данным, спектр антител и их avidность более полно характеризуют иммунный ответ организма на вирусную инфекцию и позволяют судить об активности инфекционного процесса и его продолжительности [11]. Выявление низкоavidных анти-цитомегаловирусных антител IgG свидетельствует о текущей и недавно перенесенной первичной цитомегаловирусной инфекции, а обнаружение высокоavidных антител позволяет констатировать ее латентную фазу или реактивацию [8].

Индукция апоптоза цитомегаловируса

Индукция апоптоза под влиянием цитомегаловирусной инфекции позволяет оценить многие стороны развития плода, если инфекция трансплацентарно проникла в развивающийся плод. Изучение процессов нарушения программированной гибели клеток может помочь раскрыть механизмы, лежащие в основе цито-

мегаловирус-ассоциированной патологии в эмбриональном развитии и неврологических дефектах новорожденных и детей раннего возраста.

Большая часть работ посвящена изучению устойчивости цитомегаловирус-инфицированных клеток к различным индукторам апоптоза. В связи с этим внимание исследователей направлено на выяснение механизмов повреждения, приводящих к апоптозу в инфицированных клетках, а также на поиск индивидуальных вирусных белков, способных подавлять апоптоз.

Наряду с этим очень важным является понимание того, как цитомегаловирусная инфекция индуцирует апоптоз в зараженных клетках, и какие белки принимают в этом участие [13, 15, 22]. Непосредственные доказательства индукции апоптоза под действием цитомегаловируса были получены при изучении мутантных вирусов с делениями по генам, кодирующим известные вирусы-супрессоры программированной гибели клеток – *vMIA* и *vICA*.

Апоптоз и деление клеток являются процессами, регуляция которых обусловлена изменением экспрессии и активности одних и тех же генов и кодируемых ими белков. Под контролем транскрипционных факторов, к которым относятся E2F-1 и NF- κ B, экспрессируются гены, белковые продукты которых участвуют как в апоптозе, так и в клеточной пролиферации [13, 17].

Повышенная экспрессия антионкогена p53 останавливает продвижение по клеточному циклу и индуцирует программированную гибель клеток. Антиапоптозный белок Bcl-2 препятствует выходу клеток из состояния покоя [16]. Циклин D1 является ключевым регулятором, способным контролировать развитие апоптоза.

Установлено, что цитомегаловирус приводит к остановке деления инфицированных клеток. При заражении «покоящихся» клеток цитомегаловирус стимулирует их вступление в S-фазу, но препятствует прохождению фазы синтеза и останавливает клетки в раннем S-периоде [14, 17]. Заражение клеток в S-периоде ингибирует синтез клеточной ДНК и приводит к увеличению продолжительности S-фазы. Клетки не способны завершить репликацию ДНК и вступить в митоз, после чего они необратимо блокируются в метафазе [14].

Первые признаки гибели клеток, инфицированных в состоянии покоя, отмечаются уже в течение первых суток после заражения цитомегаловирусом. Через 72 часа погибает около 50% зараженной популяции. При инфицировании пролиферирующих клеток они сохраняют свою жизнеспособность в течение 56 дней. Регуляция клеточной пролиферации связана с индукцией процессов апоптоза в инфицированных цитомегаловирусом клетках. Иными словами, активация программированной гибели клеток зависит от пролиферативного состояния клеток в момент заражения [15, 16, 18].

Эффективная экспрессия вирусных белков в покоя-

щихся клетках, у которых недостаточное количество компонентов, необходимых для синтеза вирусных белков и для репликации вирусной ДНК, связана со способностью цитомегаловируса активировать клеточные факторы, необходимые для осуществления белкового и нуклеинового синтеза, и индуцировать вхождение покоящихся клеток в S-фазу клеточного цикла [20]. Инициация репликации клеточной ДНК предотвращает экспрессию сверххраняемых генов цитомегаловируса. Отсроченный синтез IE-белков, необходимый для начала репликативного цикла вируса, влечет за собой отставание экспрессии ранних и поздних вирусных белков.

Таким образом, репликация цитомегаловируса зависит от пролиферативного состояния клеток в момент заражения. Максимальная продукция наблюдается в клетках, наиболее приближенных по внутриклеточным процессам к клеткам взрослого организма. Это заставляет предполагать, что данное явление, вероятно, зависит от клеточного окружения в той среде, где находятся клетки.

Гибель цитомегаловирус-инфицированных клеток может реализоваться через различные механизмы регуляции клеточных белков и может являться результатом подавления экспрессии проапоптозных белков или индукцией функциональной активности антиапоптозных белков. Так, в цитомегаловирус-инфицированных клетках Fas-индуцируемый апоптоз ингибируется посредством связывания вирусного белка *vICA* с прокаспазой-8 [23]. Возможно также, что цитомегаловирус может использовать другой путь для повреждения клетки.

Заключение

Цитомегаловирусная инфекция является грозным осложнением для человека. Наиболее опасным становится заражение женщины в период гестации. На ранних сроках гестации при активизации цитомегаловируса происходит нарушение процесса имплантации зародыша в слизистую оболочку матки. Недостаточность формирования эмбриотрофа приводит к гибели зародыша, что проявляется замершей беременностью и, как результат, выкидышем зародыша.

Если заражение цитомегаловирусом происходит в первые недели беременности, опасность для развития плода наступает в середине второго триместра, когда закончится инкубационный период вируса. Состояние плода в таком случае крайне опасное, так как вирус распространяется во многие органы и приводит к их гибели.

Если половые пути беременной были заражены цитомегаловирусом, это становится опасным для новорожденного ребенка, поскольку инфицирование может привести к повреждению центральной нервной системы, зрительного органа, легких, печени.

Поэтому, начиная с женской консультации и в течение всего периода гестации необходим постоянный контроль за течением беременности, основанный на применении метода иммуноферментного анализа для

определения антител IgM, использовании ультразвуковой диагностики для изучения состояния развития головного мозга развивающегося плода. Наконец, во втором триместре при подозрении на цитомегаловирусную инфекцию необходимо применять амниоцентез и проводить ПЦР-анализ для обнаружения вируса в амниотических водах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Применение методов нейровизуализации для этапной диагностики эмбриофетальных и перинатальных поражений головного мозга / Н.Н.Володин [и др.] // Рос. вестн. перинат. и педиатр. 2000. №4. С.13–16.
2. Выдумкина С.П., Зазимко Л.А., Кузенкова А.В. Частота острой цитомегаловирусной инфекции среди лиц разных возрастных групп // Вопр. вирусол. 1999. №1. С.19–20.
3. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ): классификация и варианты течения / Л.Н.Гусева [и др.] // Дет. инфекц. 2003. №1. С.57–61.
4. Клинико-лабораторные аспекты цитомегаловирусной инфекции у детей раннего возраста / Т.И.Долгих [и др.] // Педиатрия. 2001. №5. С.43–46.
5. Ковалева Т.А. Факторы риска инфицирования цитомегаловирусом плода, новорожденных и детей первого года жизни // Сиб. мед. журн. 1998. Т.13, №1-2. С.36–38.
6. Кузьмин В.Н., Музыкантова В.С., Штыкунова Е.В. Цитомегаловирусная инфекция в акушерстве и перинатологии. М., 2000. 40 с.
7. Лещинская И.В., Мартыненко И.Н., Демидова С.А. Поражение центральной нервной системы у детей при цитомегалии // Вопр. охраны материн. и дет. 1985. №5. С.61–65.
8. Клинико-иммунологические особенности активной цитомегаловирусной и смешанной с ней инфекции у детей грудного возраста / С.В.Мальцев [и др.] // Казан. мед. журн. 1998. Т.79, №6. С.411–415.
9. Диагностика, клиника и лечение цитомегаловирусной инфекции у детей / В.А.Таболлин [и др.] // Рос. вестн. перинат. и педиатр. 1994. №3. С.32–33.
10. Фарбер Н.А. Цитомегаловирусная инфекция и беременность // Акуш. и гин. 1989. №12. С.3–6.
11. Блок клеточной пролиферации и патология митоза в клетках, инфицированных цитомегаловирусом: роль периода клеточного цикла в момент заражения / Н.Е.Федорова [и др.] // Докл. Акад. наук. 2003. Т.392, №4. С.552–555.
12. Чешик С.Г., Малышев Н.А., Досев С.Д. Цитомегаловирусная инфекция у рожениц и внутриутробное инфицирование плода // Педиатрия. 1995. №3. С.33–36.
13. Cytomegalovirus cell death suppressor vMIA blocks Bax- but not Bak-mediated apoptosis by binding and sequestering Bax at mitochondria / D.Arnoult [et al.] // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 2004. Vol. 101, №21. P.7988–7993.
14. Castillo J.P., Kowalik T.F. HCNV infection: modulating the cell cycle and cell death // Int. Rev. Immunol. 2004. Vol. 23, №1-2. P.113–139.
15. Apoptosis of human retina and retinal pigment cells induced by human cytomegalovirus infection / S.H.Chiou [et al.] // Ophthalmic Res. 2002. Vol.34, №2. P.77–82.
16. Cory S., Huang D.C., Adams J.M. The Bcl-2 family: roles in cell survival and oncogenesis // Oncogene. 2003. Vol.22, №53. P.8590–8607.
17. Analysis of the protein-coding content of the sequence of human cytomegalovirus strain AD169 / M.S.Chee [et al.] // Curr. Top. Microbiol. Immunol. 1990. Vol.154. P. 125–169.
18. Honess R.W., Roizman B. Regulation of herpesvirus macromolecular synthesis. I. Cascade regulation of the synthesis of groups of three groups of viral proteins // J. Virol. 1974. Vol.14, №1. P.8–19.
19. Maeda-Takekoshi F., Takekoshi M., Tanaka S. Expression of the immediate early antigens of human cytomegalovirus is responsible for virus proliferation; an intracellular immunization approach // Tokai. J. Exp. Clin. Med. 1992. Vol. 17, №2. P.75–83.
20. Mocarski E.S. Cytomegalovirus biology and replication / In: B.Roizman, R.Whitley, C.Lopez (eds.). The Human Herpesviruses. New York: Raven Press Publishers, 1993. P.173–226.
21. Mocarski E.S., Courcelle C.T. Cytomegalovirus and their replication / In: D.Knipe, P.Howley (eds.). Fields Virology. Lippincott, Philadelphia: Williams and Wilkins, 2001. P.2629–2673.
22. A cytomegalovirus-encoded inhibitor of apoptosis that suppresses caspase-8 activation / A.Skaletskaya [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001. Vol.98, №14. P.7829–7834.
23. Humoral immune response to human cytomegalovirus infection: diagnostic potential of immunoglobulin in class and IgG subclass antibody response to human cytomegalovirus early and antigens / B.Weber [et al.] // Clin. Investig. 1993. Vol.71, №4. P.270–276.

REFERENCES

1. Volodin N.N., Korniyushin M.A., Medvedev M.I., Gorbunov A.V. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2000; 4:13–16.
2. Vydumkina S.P., Zazimko L.A., Kuzenkova A.V. *Voprosy virusologii* 1999; 1:19–20.
3. Guseva L.N., Rogova L.A., Egorova N.Yu., Balashova T.B. *Detskie infektsii* 2003; 1:57–61
4. Dolgikh T.I., Chereshev V.A., Dolgikh D.V., Gashina E.A. *Pediatriya* 2001; 5:43–46.
5. Kovaleva T.A. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* 1998; 13(1-2):36–38.
6. Kuz'min V.N., Muzykantova V.S., Shtykunova E.V. *Tsitomegalovirusnaya infektsiya v akusherstve i perinatologii* [Citomegalovirus infection in obstetrics and perinatology]. Moscow; 2000.
7. Leshchinskaya I.V., Martynenko I.N., Demidova S.A. *Voprosy okhrany materinstva i detstva* 1985; 5:61–65.
8. Mal'tsev S.V., Ozhegov A.M., Myakisheva L.S., Shakirova E.M. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* 1998;

79(6):411–415.

9. Tabolin V.A., Volodin N.N., Geras'kina I.D., Il'ina I.D., Tikhonov V.V. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 1994; 3:32–33.

10. Farber N.A. *Akusherstvo i ginekologiya* 1989; 12:3–6.

11. Fedorova N.E., Medzhidova A.A., Medzhidova M.G., Kushch A.A. *Doklady Akademii nauk* 2003; 392(4):552–555.

12. Cheshik S.G., Malyshev N.A., Dosev S.D. *Pediatrics* 1995; 3:33–36.

13. Arnoult D., Bartle L.M., Skaletskaya A., Poncet D., Zamzami N., Park P.U., Sharpe J., Youle R.J., Goldmacher V.S. Cytomegalovirus cell death suppressor vMIA blocks Bax- but not Bak-mediated apoptosis by binding and sequestering Bax at mitochondria. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 2004; 101(21):7988–7993.

14. Castillo J.P., Kowalik T.F. HCNV infection: modulating the cell cycle and cell death. *Int. Rev. Immunol.* 2004; 23(1-2):113–139.

15. Chiou S.H., Liu J.H., Chen S.S., Liu W.T., Lin J.C., Wong W.W., Tseng W.S., Chou C.K., Liu C.Y., Ho L.L., Hsu W.M. Apoptosis of human retina and retinal pigment cells induced by human cytomegalovirus infection. *Ophthalmic Res.* 2002; 34(2):77–82.

16. Cory S., Huang D.C., Adams J.M. The Bcl-2 family: roles in cell survival and oncogenesis. *Oncogene*. 2003; 22(53):8590–8607.

17. Chee M.S., Bankier A.T., Beck S., Bohni R., Brown C.M., Cerny R., Horsnell T., Hutchison C.A. 3rd, Kouzarides T., Martignetti J.A., et al. Analysis of the pro-

tein-coding content of the sequence of human cytomegalovirus strain AD169. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1990; 154:125–169.

18. Honess R.W., Roizman B. Regulation of herpesvirus macromolecular synthesis. I. Cascade regulation of the synthesis of groups of three groups of viral proteins *J. Virol.* 1974; 14(1):8–19.

19. Maeda-Takekoshi F., Takekoshi M., Tanaka S. Expression of the immediate early antigens of human cytomegalovirus is responsible for virus proliferation; an intracellular immunization approach Tokai. *J. Exp. Clin. Med.* 1992; 17(2):75–83.

20. Mocarski E.S. Cytomegalovirus biology and replication / In: Roizman B., Whitley R., Lopez C., editors. *The Human Herpesviruses*. New York: Raven Press Publishers; 1993: pp.173–226.

21. Mocarski E.S., Courcelle C.T. Cytomegalovirus and their replication. In: Knipe D., Howley P., editors. *Fields Virology*. Lippincott, Philadelphia: Williams and Wilkins; 2001: pp.2629–2673.

22. Skaletskaya A., Bartle L.M., Chittenden T., McCormick A.L., Mocarski E.S., Goldmacher V.S. A cytomegalovirus-encoded inhibitor of apoptosis that suppresses caspase-8 activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001; 98(14):7829–7834.

23. Weber B., Braun W., Cinatl J. Jr., Doerr H.W. Humoral immune response to human cytomegalovirus infection: diagnostic potential of immunoglobulin in class and IgG subclass antibody response to human cytomegalovirus early and antigens. *Clin. Invest.* 1993; 71(4):270–276.

Поступила 12.03.2012

Контактная информация

Михаил Тимофеевич Луценко,

доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН,

руководитель лаборатории механизмов этиопатогенеза и

восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ,

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН,

675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: Lucencomt@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Mikhail T. Lutsenko,

MD, PhD, Professor, Academician RAMS, Head of Laboratory of Etiopathogenesis Mechanisms and Recovery

Processes of the Respiratory System at Non-Specific Pulmonary Lung Diseases,

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration SB RAMS,

22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: Lucencomt@mail.ru