

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Ракитянская И.А.<sup>1</sup>, Рябова Т.С.<sup>1,2</sup>, Калашникова А.А.<sup>3</sup>

## ВЛИЯНИЕ ИНГАРОНА НА ДИНАМИКУ ПРОДУКЦИИ ИНТЕРФЕРОНА- $\alpha$ И - $\gamma$ И НА ПРОЯВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ВИРУСНОЙ ЭПШТЕЙНА-БАРР ИНФЕКЦИЕЙ

<sup>1</sup> Амбулаторное отделение аллергологии-иммунологии и клинической трансфузиологии ГБУЗ ГП 112, 195427, г. Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, 194044, г. Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup> ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, 194044, г. Санкт-Петербург, Россия

**Введение.** У больных с хронической герпесвирусной инфекцией развиваются нарушения продукции интерферона-альфа (TNF- $\alpha$ ) и - $\gamma$  вследствие вторичного иммунодефицита, что приводит к нарушению элиминации внутриклеточного вируса и развитию хронической рецидивирующей инфекции. Показано, что IFN- $\gamma$  является мощным иммунорегуляторным цитокином, оказывает противовирусный эффект. **Цель исследования** – изучение влияния терапии препаратом ингарон на динамику продукции IFN- $\alpha$  и - $\gamma$  и клиническую картину у больных хронической вирусной Эпштейна-Барр инфекцией (ХВЭБИ). **Материал и методы.** Обследованы 32 больных ХВЭБИ (22 женщины, 10 мужчин). Средний возраст больных 35,06  $\pm$  1,60 года. Определяли сывороточную, спонтанную и индуцированную продукцию цитокинов TNF- $\alpha$  и - $\gamma$  в сыворотке и в культуре лимфоцитов. В качестве индуктора продукции IFN- $\alpha$  использовали вирус болезни Ньюкасла (NDV), полученный в ГИСК им. Л.А. Тарасевича (Санкт-Петербург), с инфекционным титром 8 Ig ЭИД/0,2 мл в объеме 8 мкл на лунку, в качестве индуктора продукции IFN- $\gamma$  применяли фитогемагглютинин («ПанЭко», Россия) в дозе 10 мкг/мл. Содержание цитокинов определяли в сыворотке и надосадочной жидкости 24-часовой культуры цельной крови с помощью твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем («Вектор Бест», Россия). **Результаты.** Показано, что после терапии ингароном у больных с исходно высоким уровнем индуцированного IFN- $\gamma$  (4435,64  $\pm$  1343,50 пг/мл) содержание IFN- $\gamma$  снизилось ( $p = 0,013$ ), а с исходно низким уровнем индуцированного IFN- $\gamma$  (234,25  $\pm$  34,31 пг/мл) – увеличилось ( $p = 0,002$ ). Также ингарон приводит к повышению спонтанной и сывороточной продукции IFN- $\gamma$  у больных. **Выводы.** Применение ингарона при ХВЭБИ показано независимо от исходной продукции индуцированного TNF- $\gamma$  в культуре лимфоцитов. Ингарон рекомендован для терапии больных ХВЭБИ в дозе 500 000 МЕ при курсовой дозе 10 инъекций и более.

**Ключевые слова:** вирус Эпштейна-Барр; Т- и В-клетки; иммунитет; интерферон- $\gamma$ ; терапия.

**Для цитирования:** Ракитянская И.А., Рябова Т.С., Калашникова А.А. Влияние ингарона на динамику продукции интерферона- $\alpha$  и - $\gamma$  и на проявление клинических симптомов у больных хронической вирусной Эпштейна-Барр инфекцией. *Вопросы вирусологии.* 2019; 64(1):23-29. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2019-64-1-23-29>

Rakityanskaya I.A.<sup>1</sup>, Ryabova T.S.<sup>1,2</sup>, Kalashnikova A.A.<sup>3</sup>

## INFLUENCE OF INGARON ON THE DYNAMICS OF INTERFERON- $\alpha$ AND - $\gamma$ PRODUCTION AND ON THE MANIFESTATION OF CLINICAL SYMPTOMS IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRUS EPSTEIN-BARR INFECTION

<sup>1</sup> Outpatient Department of Allergology-Immunology and Clinical Transfusiology City Ambulant Department №112, St. Petersburg, 195427, Russian Federation;

<sup>2</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, 194044, Russian Federation;

<sup>3</sup> The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, 194044, Russian Federation

**Introduction.** Patients with chronic herpes virus infection develop impaired IFN- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  products due to secondary immunodeficiency, which leads to impaired elimination of the intracellular virus and the development of chronic recurrent infection. It has been shown that IFN- $\gamma$  is a potent immunoregulatory cytokine and has an antiviral effect. The **aim** of the study is to study the effect of Ingaron therapy on the dynamics of IFN- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  production and the clinical picture in patients with chronic Epstein-Barr virus infection (ChEBVI). **Material and methods.** 32 patients with ChEBVI were examined. The average age of patients was 35.06  $\pm$  1.60 years. There were 22 women, 10 men. Serum IFN- $\alpha$  and IFN- $\gamma$ , spontaneous and induced cytokine production in blood lymphocyte cultures were determined. As an inducer of IFN- $\alpha$  products, the Newcastle disease virus was used (obtained in the LA Tarasevich State Medical Institute, St. Petersburg) with an infectious titer of 8 Ig EID / 0.2 ml in a volume of 8  $\mu$ l per well, as an inducer of IFN- $\gamma$  products, phytohemagglutinin (PanEco, Russia) was used at a dose of 10  $\mu$ g / ml. The quantitative content of cytokines was determined in the serum and supernatant of a 24-hour whole blood culture using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using test systems (Vector Best, Russia). **Results.** It was shown that the content of IFN- $\gamma$  decreased ( $P = 0.013$ ) after Ingaron therapy in patients with initially high levels of induced IFN- $\gamma$  (4435.64  $\pm$  1343.50 pg/ml). In patients with initially low levels of induced IFN- $\gamma$  (234.25  $\pm$  34, 31 pg / ml) the content of IFN- $\gamma$  increased ( $P = 0.002$ ). Ingaron leads to an increase in spontaneous and serum IFN- $\gamma$  production in patients. **Conclusions.** Conducting Ingaron therapy with ChEBVI is shown independently of the initial production of IFN- $\gamma$ -induced lymphocyte culture. Ingaron is recommended for the treatment of patients with ChEBVI at a dose of 500,000 IU with a course dose of 10 or more injections.

**Keywords:** Epstein-Barr virus; T and B cells; immunity; interferon-gamma; therapy.

**For citation:** Rakityanskaya I.A., Ryabova T.S., Kalashnikova A.A. Influence of ingaron on the dynamics of interferon- $\alpha$  and - $\gamma$  production and on the manifestation of clinical symptoms in patients with chronic virus Epstein-Barr infection. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal).* 2019; 64(1): 23-29. (In Russ.).

**Для корреспонденции:** Ракитянская Ирина Анисимовна, д-р мед. наук, профессор амбулаторного отделения аллергологии-иммунологии и клинической трансфузиологии ГБУЗ ГП 112, 195427, г. Санкт-Петербург. E-mail: [tat-akyla@inbox.ru](mailto:tat-akyla@inbox.ru)

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2019-64-1-23-29>

**For correspondence:** Irina A. Rakityanskaya, doctor of medical sciences, professor of outpatient department of allergology-immunology and clinical transfusiology of the City Polyclinic 112 of St. Petersburg, 195427, Russian Federation.  
E-mail: [tat-akyla@inbox.ru](mailto:tat-akyla@inbox.ru)

**Information about authors:**Rakityanskaya I.A., <https://orcid.org/0000-0003-2524-4602>Riabova T.S., <https://orcid.org/0000-0001-9543-9646>**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 05 June 2018

Accepted 19 June 2018

Первичная вирусная Эпштейна–Барр (ВЭБ) инфекция обычно протекает бессимптомно, но иногда приводит к развитию инфекционного мононуклеоза, который спонтанно разрешается после формирования специфического ВЭБ-иммунитета. У иммунокомпетентных лиц иногда (возможно, при первичном инфицировании) ВЭБ вызывает рецидивирующие инфекционные мононуклеозоподобные симптомы, которые сопровождаются повышенными титрами вирус-специфических анти-ВЭБ-антител [1]. В анамнезе у этих больных нет предшествующих иммунологических нарушений или каких-либо других недавно перенесенных инфекций, которые могут объяснить их состояние [2]. В 1983 г. D. Hellmann и соавт. впервые предложили аббревиатуру для этого синдрома «хроническая активная ВЭБ-инфекция» (Chronic Active EBV infection – CAEBV) – ХА ВЭБИ [3]. В работе J.H. Jopcas и соавт. [4] описано благоприятное течение и хороший прогноз этого заболевания.

После первичной инфекции развивается латентная стадия и вирус сохраняется в ядре покоящихся В-клеток памяти в скрытой эписомальной форме, экспрессируя только ограниченный набор генов, включая ядерный антиген ВЭБ (EBNA-1). Таким образом, В-клетки памяти представляют собой место долговременной вирусной персистенции, где ВЭБ может сохраняться длительное время не являясь патогенным для человека, так как не экспрессирует гены, которые способствуют пролиферации клеток, а иммунологическая память сохраняется всю жизнь. Эти клетки используют программу транскрипции, которая называется программой латентности и отражает их роль в латентной персистенции [5]. Латентное течение может переходить в стадию реактивации ВЭБ и вхождение в литический активный цикл, который включает репликацию вирусного генома и экспрессию вирусных генов. Биологическое поведение ВЭБ заключается в том, что он инициирует, устанавливает и поддерживает персистирующую инфекцию путем использования различных аспектов нормальной биологии В-клеток и эволюционирует, нарушая нормальное поведение инфицированных В-клеток. У иммунокомпетентных лиц иммунный ответ способен контролировать ВЭБ-инфекцию, при этом центральным медиатором клеточно-опосредованного иммунитета признан интерферон-гамма (TNF- $\gamma$ ) [6]. Показано, что реактивация и генерализация ВЭБ-инфекции предположительно индуцирует экспрессию гомологичного вирусного интерлейкина-10 (IL-10) литического цикла, который подобен человеческому IL-10, ингибирует синтез TNF- $\gamma$  и подавляет активность цитотоксических клеток, которые могут способствовать нарушению цитокиновой реакции [7].

У больных ВЭБ-инфекцией повышен иммунный ответ за счет взаимодействия между эпителиальными клетками, дендритными клетками, НК-клетками и В-лимфоцитами.

Вирус, находясь в латентной форме, приводит к развитию хронической низкоуровневой активации иммунной системы, что сопровождается продукцией IFN- $\gamma$  и фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) в ответ на частую, но субклиническую реактивацию вируса [8]. По-видимому, активация иммунной системы может быть обусловлена либо хронической презентацией вирусных антигенов, либо трансактивацией суперантигена, кодируемого эндогенным ретровирусом человека HERV-K18, более того, трансактивация зависит от белков латентного цикла ВЭБ [9]. А активность суперантигена зависит от основного транскрибирующего ВЭБ-латентного гена EBNA-2, который активирует большинство других латентных генов ВЭБ. ВЭБ-специфический ответ Т-лимфоцитов формируется через 90–180 дней после начала заболевания (цитотоксичность, ограниченная антигенами лейкоцитов против ВЭБ-инфицированных В-клеток). Таким образом, развитие специфического цитотоксического ответа является постепенным и медленным процессом.

При хронической ВЭБ-инфекции (ХВЭБИ) происходит клональная экспансия ВЭБ-инфицированных Т- или НК-клеток, которые экспрессируют ограниченный спектр вирусных антигенов. ВЭБ-инфицированные В-клетки экспрессируют не менее 9 антигенов, некоторые из них обладают выраженной иммуногенностью и презентированы цитотоксическим Т-лимфоцитам. При анализе экспрессии вирусного генома в ВЭБ-ассоциированных опухолях было выделено 3 типа латентной инфекции. При 1-м типе экспрессируются только кодируемые ВЭБ РНК (EBER-1 и EBER-2), а также BART и EBNA1, экспрессии других латентных белков нет. При 2-м типе, кроме вирусных РНК (EBER, BART) и EBNA1, дополнительно экспрессируются 3 мембранных белка: LMP1, LMP2A, LMP2B. 3-й тип характеризуется экспрессией практически всех белков латентной инфекции, ядерных и мембранных: EBNA-2, EBNA-3A, EBNA-3B, EBNA-3C и LMP1, LMP2. ВЭБ-инфицированные клетки могут уклоняться от иммунного ответа с помощью цитотоксических Т-лимфоцитов, поэтому клетки могут пролиферировать и способствовать развитию хронической инфекции [10].

При снижении вирусной нагрузки параллельно происходит уменьшение содержания субпопуляций CD8<sup>+</sup>, в частности HLA-DR<sup>+</sup>, CD45RO<sup>+</sup> и ВЭБ-специфических Т-клеток. Показано, что именно 60% субпопуляции CD45RO<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-клеток способны продуцировать INF- $\gamma$  [11]. У больных Т- или НК-клеточной ХА ВЭБИ в плазме повышено содержание INF- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-10. А у больных с В-клеточной ХА ВЭБИ – повышено содержание INF- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ . Эти данные свидетельствуют о развитии у больных неустойчивого цитокинового профиля [11].

IFN- $\gamma$  плейотропный цитокин, который участвует в регуляции почти всех фаз иммунновоспалительных реакций, включая активацию и дифференцировку Т-, В- и

НК-клеток, макрофагов и других, организует множественные клеточные программы посредством транскрипционного контроля над большим количеством генов [12, 13]. При активации почти все CD8<sup>+</sup> Т-клетки, НК-клетки и Th1-лимфоциты продуцируют INF- $\gamma$ . НК-клетки лизируют ВЭБ-инфицированные клетки и продуцируют INF- $\gamma$ , в результате активируются макрофаги. INF- $\gamma$  активирует нейтрофилы и стимулирует цитокиновую активность НК-клеток. Эффекты, индуцированные INF- $\gamma$ , приводят к усилению иммунного надзора.

Биологическая активность INF- $\gamma$  начинается со связывания с его рецептором, который состоит из 2 лиганд-связывающих цепей INF- $\gamma$ R1, экспрессия которых постоянно высокая и 2 сигнально-трансформирующих цепей INF- $\gamma$ R2, уровень экспрессии которых определяется типом клетки и активационным статусом клетки. Первоначально INF- $\gamma$  связывается с INF- $\gamma$ R1, а образованный комплекс INF- $\gamma$ /INF- $\gamma$ R1 облегчает его связывание с INF- $\gamma$ R2, далее инициируются события сигнального нисходящего пути [14]. Формирование лиганд-рецепторного комплекса позволяет Janus активированной киназе 1 (janus activated kinase – JAK1) конститутивно связывать INF- $\gamma$ R1, а JAK2 связывает INF- $\gamma$ R2 через N-концевые домены для трансактивации друг друга. Далее JAK1 в каждой цепи INF- $\gamma$ R1s фосфорилирует остаток тирозина, образуя участок стыковки с преобразователем сигнала и активатором транскрипции 1 (signal transducer and activator of transcription – STAT1), который затем фосфорилирует JAK и формирует димер STAT1 $\alpha$ . Фосфорилированный STAT1 $\alpha$  (pSTAT1 $\alpha$ ) диссоциирует из INF- $\gamma$ R1, транслицируется в ядро клетки через собственную ядерную локализационную последовательность (nuclear localization sequence – NLS), инициирует транскрипцию генов-мишеней, вовлеченных в клеточный ответ на данный стимул [15].

В результате активации генов начинается формирование клеточного иммунного ответа на вирусную инфекцию. Путь JAK/STAT является основным сигнальным путем, инициированным стимуляцией INF- $\gamma$ . Однако классическая модель JAK/STAT не объясняет основы или механизм движения JAK2 от INF- $\gamma$ R2 до INF- $\gamma$ R1 за пределами взаимодействия INF- $\gamma$  с внеклеточным доменом INF- $\gamma$ R1. Рецепторная субъединица INF- $\gamma$  INF- $\gamma$ R1 и STAT1 $\alpha$  были связаны с элементом INF- $\gamma$ -активированной последовательности (INF-gamma activated sequence - GAS) в промоторе 2 генов, стимулированных INF- $\gamma$ . В случае ингибирования функций молекул STAT1 вирусами, INF- $\gamma$  сам может индуцировать неканонический путь передачи сигналов. Таким образом, INF- $\gamma$  вместе с одной из его рецепторных субъединиц INF- $\gamma$ R1 и pSTAT1 транслицируется в цитоплазматический домен в сочетании с эндоцитозом и индуцирует экспрессию гена путем связывания с элементами GAS в промоторной области индуцируемых генов INF [16].

При вирусной инфекции INF- $\gamma$  включает клеточный антивирусный механизм, индуцируя экспрессию нескольких противовирусных белков. INF- $\gamma$  может индуцировать апоптоз, регулируя Fas-лиганд для устранения вирусинфицированных клеток. Кроме того, INF- $\gamma$  усиливает экспрессию INF I типа, которая дополнительно увеличивает антивирусное состояние клеток. INF- $\gamma$  может индуцировать экспрессию провоспалительных цитокинов и хемокинов эндотелиальными, эпителиальными клетками и фибробластами для привлечения макрофагов, нейтрофилов и Т-клеток в места инфицирования [17]. INF- $\gamma$  играет критическую роль в передаче противовирусных сигналов от врожденного до адаптивного иммунного от-

вета, с целью активации противовирусного иммунитета хозяина. В результате идентификации вируса Toll-like рецепторами происходит продукция INF- $\gamma$ , которая индуцирует секрецию IL-12 макрофагами и дендритными клетками. INF- $\gamma$  регулирует презентацию антигена с помощью HLA (major histocompatibility complex) I и II класса за счет увеличения экспрессии субъединиц, а также путем увеличения экспрессии и активности протеасом. Увеличение экспрессии HLA повышает чувствительность хозяина к патогену и увеличивает способность идентифицировать и реагировать на этот патоген. Кроме этого, INF- $\gamma$  усиливает экспансию лимфоцитов и приводит к их длительной активации в тканях, индуцирует активацию каскада компонента и острофазовую реакцию, играет роль в переключении синтеза иммуноглобулинов на IgG и оказывает прямые антивирусные эффекты [18]. INF- $\gamma$  также играет ключевую роль в контроле дифференцировки naive CD4<sup>+</sup> Т-клеток в Th1 клетки-медиаторы клеточного иммунитета против ВЭБ-инфекции. INF- $\gamma$  участвует в активации макрофагов с целью продукции TNF- $\alpha$ , который вместе с INF- $\gamma$  воздействует на усиление фагоцитоза и микробической активности макрофагов, образование активных форм азота и кислорода, включая супероксидные радикалы – оксид азота и перекись водорода [19].

Макрофаги и дендритные клетки также могут секретировать INF- $\gamma$ . Макрофаги реагируют на внутриклеточный INF- $\gamma$  посредством механизма, при котором нагруженные INF- $\gamma$  эндосомы доставляются в фагоцитарные вакуоли или аутофагосомы, несущие INF- $\gamma$  рецепторы. Позднее было показано, что макрофаги способны потенциально продуцировать и отвечать на INF- $\gamma$  в аутокринной/паракринной манере [20].

За последние годы проведены многочисленные исследования у больных герпесвирусной инфекцией, которые показали нарушение продукции INF- $\alpha$  и - $\gamma$ , что является одним из признаков вторичного иммунодефицита, приводит к затруднению элиминации внутриклеточного вируса, что создает благоприятные условия для формирования хронической рецидивирующей инфекции [21]. В 1993 г. были опубликованы положительные результаты лечения тяжелой ВЭБ-инфекции введением рекомбинантного INF- $\gamma$  [22]. В 1996 г. были опубликованы результаты эффективности терапии рекомбинантным INF- $\gamma$  в сочетании с введением иммуноглобулинов и ацикловира у больных ВЭБ-инфекцией [23]. В литературе описан положительный эффект терапии рекомбинантным INF- $\gamma$  у больных с варицелла-зостер герпесвирусной инфекцией [24]. В проведенном ранее двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было показано, что введение рекомбинантного INF- $\gamma$  3 раза в неделю подкожно уменьшает частоту тяжелых инфекций у больных с различными генетическими типами хронического гранулематозного заболевания. INF- $\gamma$  является мощным иммунорегуляторным цитокином и непосредственно ингибирует репликацию вирусов гепатита В, кори и мышинового цитомегаловируса *in vivo* [25]. В 2002 г. опубликованы результаты исследования, показавшие, что рекомбинантный INF- $\gamma$  способен напрямую ингибировать репликацию вируса простого герпеса 1 типа (HSV-1) с такой же эффективностью, как и INF- $\beta$  [26]. Авторы работы предположили, что высокий уровень ингибирования, достигаемый введением экзогенного INF- $\gamma$ , является результатом синергичного взаимодействия с эндогенным INF- $\alpha$  / $\beta$ , который локально продуцируется в ответ на инфекцию HSV-1.

В Российской Федерации зарегистрирован единствен-

ный препарат IFN- $\gamma$  под торговым названием «Ингарон», разработанный ООО «НПП «Фармаклон»» путем микробиологического синтеза в рекомбинантном штамме *E. coli* и очищен колоночной хроматографией. Ингарон состоит из 144 аминокислотных остатков, лишен первых 3 из них (Cys-Tyr-Cys), замененных на Met.

В литературе мы не нашли данных о динамике показателей продукции эндогенного IFN- $\alpha$  и - $\gamma$  у больных ХВЭБИ после окончания терапии ингароном. Поэтому целью проведенного нами исследования было изучение влияния терапии препаратом Ингарон на динамику продукции IFN- $\alpha$  и - $\gamma$  и клиническую картину у больных, страдающих ХВЭБИ.

### Материал и методы

Обследованы 32 больных ХВЭБИ: 22 женщины и 10 мужчин. Средний возраст больных составлял  $35,06 \pm 1,60$  года. Длительность ХВЭБИ от появления первых жалоб у больного до лабораторного подтверждения ВЭБ-инфекции и постановки диагноза составила  $2,14 \pm 0,26$  года. У 26 (81,25%) больных в детские годы часто обострялся хронический тонзиллит, не поддающийся терапии антибиотиками, а 10 (31,25%) больных перенесли инфекционный мононуклеоз. Всем больным была проведена дифференциальная диагностика ХВЭБИ с другими вирусными инфекциями (ВИЧ, вирусные гепатиты, цитомегаловирусная инфекция, токсоплазмоз), глистными инвазиями, аутоиммунными заболеваниями, ассоциированными с ВЭБ-инфекцией. Клинические методы исследования больных включали сбор анамнеза, данные о ранее проводимой иммуно- или противовирусной терапии, наличии сопутствующих заболеваний. Клиническое состояние пациентов оценивали по общепринятой методике, включающей объективные данные и регистрацию жалоб пациента на момент осмотра. Выраженность жалоб пациента регистрировали с использованием шкалы субъективной оценки по 3-балльной шкале (0 – отсутствие симптомов, 1 – слабая выраженность симптомов, 2 – умеренная выраженность симптомов, 3 – значительная выраженность симптомов).

Диагностика ХВЭБИ основывалась на клинических данных и положительных результатах исследований слюны на наличие ВЭБ. ДНК вируса Эпштейна–Барр в образцах слюны определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени. Использовали тест-системы «АмплиСенс EBV/CMV/HHV6-скрин-FL» (ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии», Россия). Единицы измерения, используемые для оценки вирусной нагрузки при экстракции ДНК из слюны, рассчитывали по формуле из инструкции к набору:

$$КП_{\text{днк}} = K_{\text{днк}} \cdot 100 \text{ (копий/мл)},$$

где  $K_{\text{днк}}$  – количество копий ДНК ВЭБ в пробе ДНК. Аналитическая чувствительность тест-системы составляет 400 копий/мл.

Известно, что ВЭБ распространяется при контакте со слюной и проникает через эпителий, который выстилает носоглотку. Лимфоидная система, которая окружает носоглоточный регион, включает аденоиды и миндалины и называется кольцом Вальдейера. Показано, что уровень инфицированных В-клеток в популяции варьирует от 5 до 3000 для каждых  $10^7$  В-клеток памяти как в периферической крови (в среднем  $110/10^7$ ), так и в кольце Вальдейера (среднее значение  $175/10^7$ ), т.е. вирус равномерно распределяется по всему кольцу [27]. Таким образом, уровень инфицированных клеток аналогичен между пе-

риферической кровью и кольцом Вальдейера и только 1% этих клеток находится в периферической крови. Вирус постоянно просачивается в полость рта, где он смешивается со слюной в течение примерно 2 мин перед каждым актом глотания. Таким образом, полость рта является резервуаром потока ВЭБ. Около 250 клеток в любой момент начинают реплицировать в кольце Вальдейера.

Также была изучена динамика продукции IFN- $\alpha$  и - $\gamma$  до начала терапии ингароном и через 1 мес после окончания курса. Определяли содержание IFN- $\alpha$  и - $\gamma$  в сыворотке, а также спонтанную и индуцированную продукцию этих цитокинов в культуре лимфоцитов крови. В качестве индуктора продукции IFN- $\alpha$  использовали вирус болезни Ньюкасла (получен в ГИСК им. Л.А. Тарасевича, Санкт-Петербург) с инфекционным титром  $8 \lg$  ЭИД/0,2 мл в объеме 8 мкл на лунку, в качестве индуктора продукции IFN- $\gamma$  использовали фитогемагглютинин («ПанЭко», Россия) в дозе 10 мкг/мл. Количественное содержание цитокинов определяли в сыворотке и надосадочной жидкости 24-часовой культуры цельной крови с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем альфа-Интерферон-ИФА-БЕСТ и гамма-Интерферон-ИФА-БЕСТ (Вектор Бест, Россия). Референтные значения спонтанной, сывороточной и индуцированной продукции IFN- $\alpha$  и - $\gamma$  предоставлены производителем тест-систем.

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью статистического пакета программного обеспечения IBM SPSS Statistics, версия 26. Групповые результаты представлены в виде средней  $\pm$  стандартная ошибка от средней ( $M \pm$  Standard Error). Статистическую обработку результатов проводили с использованием параметрических (метод Пирсона) и непараметрических (тау ( $\tau$ ) Кендалла) критериев. Критический уровень значимости различия показателей принимали равным 0,05.

### Результаты

У всех больных наличие ВЭБ-инфекции было подтверждено выявлением ДНК ВЭБ в образцах слюны. Средняя концентрация ДНК ВЭБ составляла  $282464,56 \pm 92106,90$  копий/мл. Ингарон вводили в дозе 500 000 МЕ внутримышечно 1 раз в сутки через день на протяжении 20 дней (всего 10 инъекций). До начала терапии ингароном и через 1 мес после ее окончания определяли продукцию IFN- $\alpha$  и - $\gamma$  (спонтанную, сывороточную и индуцированную). В табл. 1 представлены полученные данные.

Из данных табл. 1 следует, что в общей группе больных после терапии ингароном достоверно увеличилась спонтанная ( $p = 0,002$ ) и сывороточная ( $p = 0,024$ ) продукция IFN- $\gamma$ . Индуцированная продукция IFN- $\gamma$  также имела тенденцию к увеличению без достоверной динамики ( $p = 0,396$ ). Однако анализ исходных данных содержания индуцированного IFN- $\gamma$  в культуре лимфоцитов показал, что эти значения резко отличались у больных, т.е. были ниже или выше показателей здоровых доноров ( $281\text{--}4335$  пг/мл, референтные значения предоставлены производителем тест-систем). В связи с этим общая группа больных была разделена на 2 группы в соответствии с исходной индуцированной продукцией IFN- $\gamma$  до начала терапии: 1-я группа ( $n = 13$ ) – уровень индуцированного IFN- $\gamma$   $4435,64 \pm 1343,50$  пг/мл и 2-я группа ( $n = 19$ ) –  $234,25 \pm 34,31$  пг/мл. В табл. 2 приведены данные по исследованию индуцированной продукции IFN- $\gamma$  в этих группах больных.

Результаты исследования индуцированной продукции IFN- $\gamma$  после курса терапии ингароном показали, что

Таблица 1

**Динамика продукции IFN- $\gamma$  до и после терапии ингазоном у больных ХВЭБИ**

Показатель	Уровень IFN- $\gamma$ , пг/мл		<i>p</i>
	до начала терапии	через 1 мес после терапии	
Спонтанный IFN- $\gamma$	2,24 ± 0,16	4,84 ± 0,72	0,002
Сывороточный IFN- $\gamma$	2,15 ± 0,15	6,45 ± 1,75	0,024
Индукцированный IFN- $\gamma$	2072,40 ± 716,94	2776,92 ± 483,39	0,396

Таблица 2

**Динамика индуцированной продукции IFN- $\gamma$  до и после терапии ингазоном у больных ХВЭБИ 1-й и 2-й групп**

Группа больных	Уровень IFN- $\gamma$ , пг/мл		<i>p</i>
	до начала терапии	через 1 мес после терапии	
1-я ( <i>n</i> = 13)	4435,64 ± 1343,50	2934,27 ± 771,91	0,013
2-я ( <i>n</i> = 19)	234,25 ± 34,31	2431,25 ± 579,39	0,002

Таблица 3

**Динамика спонтанной продукции IFN- $\gamma$  до и после терапии ингазоном у больных в 1-й и 2-й группах ХВЭБИ**

Группа больных	Уровень IFN- $\gamma$ , пг/мл		<i>p</i>
	до начала терапии	через 1 мес после терапии	
1-я ( <i>n</i> = 13)	2,23 ± 0,231	5,46 ± 1,08	0,013
2-я ( <i>n</i> = 19)	2,18 ± 0,18	7,24 ± 2,42	0,054

Таблица 4

**Продукция сывороточного IFN- $\gamma$  до и после терапии ингазоном у больных в 1-й и 2-й группах ХВЭБИ**

Группа больных	Уровень IFN- $\gamma$ , пг/мл		<i>p</i>
	до начала терапии	через 1 мес после терапии	
1-я ( <i>n</i> = 13)	2,00 ± 0,20	5,20 ± 2,15	0,171
2-я ( <i>n</i> = 19)	2,40 ± 0,27	8,33 ± 2,17	0,019

Таблица 5

**Динамика продукции IFN- $\alpha$  до и после терапии ингазоном в общей группе больных ХВЭБИ**

Показатель	Уровень IFN- $\alpha$ , пг/мл		<i>p</i>
	до начала терапии	через 1 мес после терапии	
Спонтанный IFN- $\alpha$	3,39 ± 0,63	8,28 ± 0,471	0,330
Сывороточный IFN- $\alpha$	6,06 ± 1,72	4,17 ± 0,57	0,343
Индукцированный IFN- $\alpha$	626,11 ± 145,40	863,31 ± 171,91	0,285

у больных в 1-й группе содержание индуцированного IFN- $\gamma$  достоверно снизилось ( $p = 0,013$ ), а во 2-й группе введение ингазома привело к резкому достоверному увеличению продукции индуцированного IFN- $\gamma$  ( $p = 0,002$ ). При этом уровни IFN- $\gamma$  в обеих группах достигли референтных значений. Таким образом, введение ингазома показано при любой исходной индуцированной продукции IFN- $\gamma$  в культуре лимфоцитов, так как способствует его нормализации у больного.

В табл. 3 представлены результаты динамики спонтанной продукции IFN- $\gamma$  до и после терапии ингазоном.

После терапии ингазоном в 1-й группе больных отмечено достоверное увеличение спонтанной продукции IFN- $\gamma$  ( $p = 0,013$ ), а во 2-й группе – увеличение продукции IFN- $\gamma$  было недостоверным ( $p = 0,054$ ). Полученные значения не имели достоверного различия с референтными значениями

(0–6 пг/мл, референтные значения предоставлены производителем тест-системы). В табл. 4 приведены результаты динамики продукции сывороточного IFN- $\gamma$  до и после терапии ингазоном у больных в обеих группах.

Результаты полученных исследований показали, что в 1-й группе увеличение продукции сывороточного IFN- $\gamma$  было недостоверным ( $p = 0,171$ ), изменения во 2-й группе носили такой же характер, но были достоверными ( $p = 0,019$ ) через 1 мес после окончания терапии ингазоном. Полученные данные не отличались от референтных значений, предоставленных производителем тест-системы (0–10 пг/мл).

Таким образом, введение препарата ингазон способствует повышению спонтанной и сывороточной продукции IFN- $\gamma$  у больных, независимо от исходного уровня индуцированного IFN- $\gamma$ .

Далее были проанализированы изменения продукции IFN- $\alpha$  (спонтанной и индуцированной) до начала терапии ингазоном и через 1 мес после её окончания. Результаты представлены в табл. 5.

Из представленных данных видно, что ингазон не оказывает достоверного влияния на продукцию IFN- $\alpha$ , т.е. терапия ингазоном может быть начата у больных независимо от его исходной продукции.

Для ХВЭБИ характерны длительное течение и частые рецидивы с клиническими и лабораторными признаками вирусной активности [28]. Больных беспокоят длительный субфебрилитет (37,1–37,3 °C), слабость, немотивируемая утомляемость, повышенная потливость (особенно в ночное время), чувство дискомфорта и/или боли в области горла, скудный кашель и отек слизистой носа с обильным стеканием слизи по задней стенке глотки, стоматит, возможны кожные высыпания, артралгии, боли в мышцах туловища и конечностей, лимфаденит. Часто развиваются неврологические расстройства – головные боли, нарушения памяти и сна, раздражительность, плаксивость, склонность к депрессиям. Возможно увеличение внутренних органов (по данным ультразвукового исследования, гепато- или сплено-мегалия) и чувство тяжести в правом подреберье. Кроме того, больные жалуются на частые простудные заболевания за последние 6–12 мес и присоединение других герпесвирусных инфекций. В клиническом анализе крови у больных наблюдаются относительный и абсолютный лимфо- и моноцитоз, реже могут быть лимфо- и лейкопения. В анамнезе достаточно часто отмечаются длительные стрессовые ситуации, психоэмоциональные и физические перегрузки, на фоне которых ухудшается состояние больных.

Исходя из вышеперечисленного мы проанализировали частоту описанных клинических жалоб у больных отдельно в каждой группе до начала и через 1 мес после терапии ингазоном (табл. 6).

Из представленных в табл. 6 данных следует, что пациенты 1-й группы, с исходно высокой индуцированной продукцией IFN- $\gamma$ , имели более выраженные клинические проявления. Поскольку обе группы пациентов были сопоставимы по длительности и активности заболевания и по вирусной нагрузке в образцах слюны, то связь выраженности клинических проявлений и высокой индуцированной продукции IFN- $\gamma$ , возможно, обусловлена системными эффектами IFN- $\gamma$  как провоспалительного цитокина, гиперэкспрессия которого инициируется при реактивации вируса.

Как следует из данных табл. 6, выраженность клинических жалоб у больных 1-й группы после терапии ингазоном имела незначительную положительную ди-

Таблица 6

**Частота клинических жалоб (в %) до начала терапии ингароном и через 1 мес после ее окончания лечения у больных ХВЭБИ**

Клинические жалобы	1-я группа (n = 13)		2-я группа (n = 19)		Общая группа (n = 32)	
	до терапии	после терапии	до терапии	после терапии	до терапии	после терапии
Субфебрильная температура	84,61	30,76 ( <i>p</i> = 0,004)	57,89	31,58 ( <i>p</i> = 0,073)	75,0	18,75 ( <i>p</i> = 0,05)
Лимфаденит	53,85	30,76 ( <i>p</i> = 0,082)	68,42	15,79 ( <i>p</i> = 0,002)	53,85	15,62 ( <i>p</i> = 0,02)
Боли в горле	92,30	46,15 ( <i>p</i> = 0,001)	36,84	31,57 ( <i>p</i> = 0,001)	89,61	31,25 ( <i>p</i> = 0,001)
Слабость	76,92	70,82 ( <i>p</i> = 0,001)	63,16	52,63 ( <i>p</i> = 0,073)	96,90	46,88 ( <i>p</i> = 0,001)
Озноб	69,23	7,68 ( <i>p</i> = 0,008)	47,37	31,58 ( <i>p</i> = 0,001)	68,75	46,88 ( <i>p</i> = 0,001)
Потливость	92,30	53,85 ( <i>p</i> = 0,001)	63,16	52,63 ( <i>p</i> = 0,029)	90,63	9,38 ( <i>p</i> = 0,001)
Стекание слизи по задней стенке глотки	30,76	7,69 ( <i>p</i> = 0,082)	21,05	10,52 ( <i>p</i> = 0,029)	84,38	3,13 ( <i>p</i> = 0,012)
Стоматит	23,08	15,38 ( <i>p</i> = 0,054)	15,78	10,52 ( <i>p</i> = 0,004)	43,80	6,26 ( <i>p</i> = 0,017)
Боли в суставах	23,08	7,69 ( <i>p</i> = 0,054)	15,78	10,52 ( <i>p</i> = 0,004)	31,25	28,13 ( <i>p</i> = 0,056)
Раздражительность и плаксивость	69,23	58,67 ( <i>p</i> = 0,058)	42,11	21,05 ( <i>p</i> = 0,054)	81,25	74,87 ( <i>p</i> = 0,054)
Высыпания на коже	61,54	54,68 ( <i>p</i> = 0,058)	42,11	26,31 ( <i>p</i> = 0,056)	34,38	28,13 ( <i>p</i> = 0,031)

намику: субфебрильная температура тела сохранялась у 30,76% больных (*p* = 0,004), жалобы на боли в горле – у 46,15% (*p* = 0,001), испытывали слабость 70,82% (*p* = 0,001), жаловались на озноб 7,68% (*p* = 0,008), сохранялась потливость у 53,85% (*p* = 0,001). Остальные жалобы остались без изменения.

Во 2-й группе больных после терапии ингароном наблюдалась более выраженная положительная динамика клинических жалоб и достоверное уменьшение частоты лимфаденита с 68,42 до 15,79% (*p* = 0,002), боли в горле – 31,57% (*p* = 0,001), озноба 31,58% (*p* = 0,001), потливости – 52,63% (*p* = 0,029). На стекание слизи по задней стенке глотки жаловались только у 10,52% больных (*p* = 0,029), на проявления стоматита у 15,38% (*p* = 0,004), на боли в суставах – 7,69% больных (*p* = 0,004). Таким образом, из полученных данных следует, что у больных с исходно сниженной продукцией индуцированного IFN- $\gamma$  более выраженный ответ на терапию ингароном. Возможно, пациенты 2-й группы, с исходно сниженным уровнем индуцированной продукции IFN- $\gamma$ , т.е. с истощенными резервными возможностями продукции этого цитокина, до начала терапии не имели возможности осуществлять полноценный противовирусный иммунный ответ. Введение ингарона способствовало элиминации вируса, нормализации синтеза IFN- $\gamma$  и снижению клинических проявлений ХВЭБИ.

В общей группе больных после курса терапии ингароном была наиболее выражена положительная динамика клинических жалоб. Жалобы на субфебрильную температуру сохранялись у 18,75% больных (*p* = 0,05), лимфаденит – у 15,62% (*p* = 0,02), боли в горле – у 31,25% (*p* = 0,001), слабость и озноб – у 46,88% (*p* = 0,001), потливость – у 9,38% (*p* = 0,001), стекание слизи по задней стенке глотки – только у 3,13% (*p* = 0,012), стоматит – у 6,26% (*p* = 0,017), высыпания на кожных покровах – у 28,13% (*p* = 0,031).

Без достоверной положительной динамики оставались клинические жалобы на боли в суставах, раздражительность и плаксивость.

Следующим этапом работы был корреляционный анализ с целью изучения влияния исходной продукции индуцированного IFN- $\gamma$  на клиническую картину заболевания. Достоверно было показано, что продукция индуцированного IFN- $\gamma$  в общей группе ХВЭБИ влияет на развитие у больных только слабости и утомляемости ( $\tau$  = -0,336, *p* = 0,022; *r* = -0,421, *p* = 0,016). В 1-й группе исходная продукция индуцированного IFN- $\gamma$  влияет на развитие отека слизистой носа и обильное стекание слизи по задней стенке глотки ( $\tau$  = 0,613, *p* = 0,007; *r* = 0,762, *p* = 0,002). Других значимых корреляционных связей выявить не удалось.

### Обсуждение

В отечественной литературе описаны результаты исследования препарата ингарон и представлены доказательства его высокой эффективности в лечении герпесвирусных инфекций [29, 30]. Авторы работ показали, что препарат оказывает прямое противовирусное воздействие, а клинический эффект проявляется за счет активации клеточного иммунитета. Е.Г. Гайнанова и соавт. в 2010 г. опубликовали положительные

результаты лечения больных с варицелла-зостер герпесвирусной инфекцией с использованием схемы терапии ингароном по сравнению с ацикловиром [29]. Авторы пришли к выводу, что ингарон является активным провоспалительным цитокином и обладает противовирусной активностью, уменьшая длительность интоксикации, способствуя разрешению местного процесса и нормализации лабораторных показателей в более короткие сроки терапии, что обосновывает его применение при варицелла-зостер герпесвирусной инфекции. В 2009 г. Ф.И. Ершов и соавт. опубликовали результаты лечения простого герпеса с выраженной положительной динамикой клинической картины, нормализацией продукции интерферонов и содержания CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в крови [30].

В результате проведенного нами исследования показано, что терапия ингароном может быть начата у больных ХВЭБИ независимо от исходной продукции IFN- $\alpha$ , так как достоверных изменений спонтанного, сывороточного и индуцированного IFN- $\alpha$  после терапии не выявлено.

Были получены результаты выраженной положительной динамики продукции IFN- $\gamma$  через 1 мес после окончания курса терапии ингароном. Таким образом, ингарон приводит к нормализации индуцированной продукции IFN- $\gamma$ , независимо от ее исходного уровня у больных. Аналогичная положительная динамика была получена и по уровню спонтанного и сывороточного IFN- $\gamma$  у больных ХВЭБИ. Таким образом, терапия ингароном при ХВЭБИ показана независимо от исходной индуцированной продукции IFN- $\gamma$  в культуре лимфоцитов (низкий или высокий). Ранее в работе М. Okano и соавт. показано, что терапия рекомбинантным IFN- $\gamma$  у больного с острым инфекционным мононуклеозом и X-связанным лимфопролиферативным синдромом с выявленной ВЭБ-инфекцией в тканях приводит к линейному увеличению

продукции эндогенного IFN- $\gamma$  [31]. Выявленная нами тенденция к увеличению содержания сывороточной и спонтанной продукции IFN- $\gamma$  может быть следствием увеличения продукции эндогенного IFN- $\gamma$ .

Необходимо отметить, что через 1 мес после терапии отмечена более выраженная положительная динамика клинических жалоб у больных со сниженной продукцией индуцированного IFN- $\gamma$  до начала терапии. Но если оценивать динамику жалоб в общей группе больных ХВЭБИ, независимо от исходного значения индуцированного IFN- $\gamma$ , выявляется выраженная положительная динамика всех клинических жалоб у больных (за исключением артралгий и раздражительности) через 1 мес после курса терапии инганоном. Таким образом, полученные нами результаты подтверждают ранее опубликованные данные других исследователей о наличии выраженного противовирусного эффекта препарата Ингарон в отношении герпесвирусов.

Все больные хорошо переносили терапию инганоном, у 9 из 32 человек было усиление выделения слизи из носа, более обильное стекание слизи по задней стенке глотки и дискомфорт в горле. После окончания терапии инганоном, описанные жалобы проходили через 2–3 дня. Показатели клинических и биохимических анализов крови после курса терапии находились в пределах возрастных норм.

### Выводы

Ингарон оказывает положительный эффект на продукцию эндогенного IFN- $\gamma$  у больных ХВЭБИ.

Терапия инганоном при ХВЭБИ показана независимо от продукции индуцированного IFN- $\gamma$  в культуре лимфоцитов (низкий или высокий) до начала терапии.

Терапия инганоном приводит к выраженному уменьшению клинических жалоб у больных ХВЭБИ через 1 мес после ее окончания.

Терапию инганоном можно начинать у больных ХВЭБИ независимо от исходного уровня продукции IFN- $\alpha$ .

Ингарон может быть рекомендован для проведения монотерапии у больных ХВЭБИ в дозе 500 000 МЕ через день при курсовой дозе 10 инъекций и более.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1-20, 22-28, 31 см. REFERENCES)

21. Сологуб Т.В., Цветков В.В., Деева Э.Г. Интерферон гамма-цитокин с противовирусной, иммуномодулирующей и противоопухолевой активностью. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2014; (3): 56-60.
29. Гайнанова Е.Г., Фазылов В.Х., Скороходкина О.В. Клиническая эффективность цитокинотерапии гамма-интерфероном при варицелла-зостер герпесвирусной инфекции. *Журнал инфектологии*. 2010; 2(4): 56.
30. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н., Чистик О.В., Халдин А.А., Орехов Д.В., Гетия Т.Б. Гамма-Интерферон: новые возможности современной профилактики обострений простого герпеса. *Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение «Герпес»*. 2009; (2): 11-3.

### REFERENCES

1. Straus S.E. The chronic mononucleosis syndrome. *J. Infect. Dis.* 1988; 157(3): 405-12.
2. Rickinson A.B. Chronic, symptomatic Epstein-Barr virus infection. *Immunol. Today*. 1986; 7(1): 13-4. doi: 10.1016/0167-5699(86)90183-0
3. Hellmann D., Cowan M.J., Ammann A.J., Wara D.W., Chudwin D., Chang R.S. Chronic active Epstein-Barr virus infections in two immunodeficient patients. *J. Pediatr.* 1983; 103(4): 585-8.
4. Joncas J.H., Ghibu F., Blagdon M., Montplaisir S., Stefanescu I., Menezes J. A familial syndrome of susceptibility to chronic active Epstein-Barr virus infection. *Can. Med. Assoc. J.* 1984; 130(3): 280-4.

5. Hochberg D., Middeldorp J.M., Catalina M., Sullivan J.L., Luzuriaga K., Thorley-Lawson D.A. Demonstration of the Burkitt's Lymphoma Epstein-Barr virus phenotype in dividing latently infected memory cells in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003; 101(1): 239-44.
6. Niller H.H., Wolf H., Minarovits J. Regulation and dysregulation of Epstein-Barr virus latency: implications for the development of autoimmune diseases. *Autoimmunity*. 2008; 41(4): 298-328.
7. Kanegane H., Wakiguchi H., Kanegane C., Kurashige T., Tosato G. Viral interleukin-10 in chronic active Epstein-Barr virus infection. *J. Infect. Dis.* 1997; 176(1): 254-7.
8. Amyes E., Hatton C., Montamat-Sicotte D., Gudgeon N., Rickinson A.B., McMichael A.J., et al. Characterization of the CD4<sup>+</sup> T Cell Response to Epstein-Barr Virus during Primary and Persistent Infection. *J. Exp. Med.* 2003; 198(6): 903-11.
9. Marrão G., Habib M., Paiva A., Bicout D., Fallecker C., Franco S., et al. Epstein-Barr virus infection and clinical outcome in breast cancer patients correlate with immune cell TNF- $\alpha$ /IFN- $\gamma$  response. *BMC Cancer*. 2014; 14: 665. doi: 10.1186/1471-2407-14-665
10. Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343(7): 481-92.
11. Kimura H., Hoshino Y., Kanegane H., Tsuge I., Okamura T., Kawa K., et al. Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection. *Blood*. 2001; 98(2): 280-6.
12. Ohga S., Nomura A., Takada H., Ihara K., Kawakami K., Yanai F., et al. Epstein-Barr virus (EBV) load and cytokine gene expression in activated T cells of chronic active EBV infection. *J. Infect. Dis.* 2001; 183(1): 1-7.
13. Gattoni A., Parlato A., Vangieri B., Bresciani M., Derna R. Interferon-gamma: biologic functions and HCV therapy (type I/II) (1 of 2 parts). *Clin. Ter.* 2006; 157(4): 377-86.
14. Schroder K., Hertzog P.J., Ravasi T., Hume D.A. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J. Leukoc. Biol.* 2004; 75(2): 163-89.
15. Saha B., Jyothi Prasanna S., Chandrasekar B., Nandi D. Gene modulation and immunoregulatory roles of interferon gamma. *Cytokine*. 2010; 50(1): 1-14. doi: 10.1016/j.cyt.2009.11.021
16. Johnson H.M., Noon-Song E.N., Dabelic R., Ahmed C.M. IFN signaling: how a non-canonical model led to the development of IFN mimetics. *Front. Immunol.* 2013; 4: 202. doi: 10.3389/fimmu.2013.00202
17. Roff S.R., Noon-Song E.N., Yamamoto J.K. The Significance of Interferon-gamma in HIV-1 Pathogenesis, Therapy, and Prophylaxis. *Front. Immunol.* 2014; 4: 498. doi: 10.3389/fimmu.2013.00498
18. Smith N.L., Denning D.W. Clinical implications of interferon- $\gamma$  genetic and epigenetic variants. *Immunology*. 2014 Dec; 143(4): 499-511. doi: 10.1111/imm.12362
19. Watford W.T., Moriguchi M., Morinobu A., O'Shea J.J. The biology of IL-12: coordinating innate and adaptive immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003; 14(5): 361-8.
20. Robinson C.M., O'Dee D., Hamilton T., Nau G.J. Cytokines involved in interferon- $\gamma$  production by human macrophages. *J. Innate Immunol.* 2010; 2(1): 56-65. doi: 10.1159/000247156
21. Sologub T.V., Tsvetkov V.V., Deeva E.G. Interferon gamma - cytokine with antiviral, immunomodulating and antitumor activity. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2014; (3): 56-60. (in Russian)
22. Fujisaki T., Nagafuchi S., Okamura T. Gamma-interferon for severe chronic active Epstein-Barr virus. *Ann. Intern. Med.* 1993; 118(6): 474-5.
23. Andersson J. Clinical and immunological considerations in Epstein-Barr virus-associated diseases. *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* 1996; 100: 72-82.
24. Balachandra K., Thawaranantha D., Ayuthaya P.I., Bhumisawasdi J., Shiraki K., Yamanishi K. Effects of human alpha, beta and gamma interferons on varicella zoster virus in vitro. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*. 1994; 25(2): 252-7.
25. Patterson C.E., Lawrence D.M., Echols L.A., Rall G.F. Immune-mediated protection from measles virus-induced central nervous system disease is noncytolytic and gamma interferon dependent. *J. Virol.* 2002; 76(9): 4497-506.
26. Schultzn U., Chisari F.V. Recombinant duck interferon gamma inhibits duck hepatitis B virus replication in primary hepatocytes. *J. Virol.* 1999; 73(4): 3162-8.
27. Laichalk L.L., Hochberg D., Babcock G.J., Freeman R.B., Thorley-Lawson D.A. The dispersal of mucosal memory B cells: evidence from persistent EBV infection. *Immunol.* 2002; 16(5): 745-54.
28. Kraggsbjerg P. Chronic active mononucleosis. *Scand. J. Infect. Dis.* 1997; 29(5): 517-8.
29. Gaynanova E.G., Fazylov V.Kh., Skorokhodkina O.V. Clinical efficacy of cytokinotherapy with gamma-interferon in varicella-zoster herpesvirus infection. *Zhurnal infektologii*. 2010; 2(4): 56. (in Russian)
30. Ershov F.I., Narovlyanskiy A.N., Chistik O.V., Khaldin A.A., Orekhov D.V., Getia T.B. Gamma-Interferon: new opportunities for modern prevention of exacerbations of herpes simplex. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. Supplement «Gerpes»*. 2009; (2): 11-3. (in Russian)
31. Okano M., Thiele G.M., Kobayashi R.H., Davis J.R., Synovec M.S., Grierson H.L., et al. Interferon-gamma in a family with X-linked lymphoproliferative syndrome with acute Epstein-Barr virus infection. *J. Clin. Immunol.* 1989; 9(1): 48-54.

Поступила 05.06.18

Принята в печать 19.06.18