



ДИСКУССИЯ

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-170>

© СОЛОМАЙ Т.В., СЕМЕНЕНКО Т.А., АКИМКИН В.Г., 2023



Особенности саморегуляции эпидемического процесса инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр (Herpesviridae: *Lymphocryptovirus*, HHV-4)

Соломай Т.В.^{1,2}, Семенов Т.А.^{3,4}, Акимкин В.Г.¹¹ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, г. Москва, Россия;²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова» Минобрнауки России, 105064, г. Москва, Россия;³ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва, Россия;⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119048, г. Москва, Россия

Введение. В доступной научной литературе отсутствуют работы, описывающие процессы саморегуляции в системе популяций «паразит–хозяин» для инфекций, имеющих хроническое течение, к которым в том числе относится инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ-инфекция).

Цель работы – оценить проявления эпидемического процесса хронической ВЭБ-инфекции с позиции основных положений теории саморегуляции паразитарных систем.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили данные научных публикаций, поиск которых осуществляли по базам данных Scopus, Web of Science, The Cochrane Library, PubMed, CyberLeninka, РИНЦ и др. В перечень проанализированных работ вошли ранее опубликованные статьи авторов настоящего исследования, в том числе описывающие результаты ретроспективного эпидемиологического анализа заболеваемости инфекционным мононуклеозом в Российской Федерации в целом и Москве в частности и данные проведенных лабораторных исследований, отражающие частоту выявления специфических антител к белкам ВЭБ.

Результаты. Хроническое течение ВЭБ-инфекции способствует тесному длительному взаимодействию возбудителя и хозяина. Генетическая вариабельность патогена и особенности функционирования систем специфической и неспецифической иммунной защиты человека определяют взаимодействие двух гетерогенных популяций и лежат в основе их фазовой самоперестройки. Отдельные социальные и природные факторы (неблагоприятные химические, физические, биологические, климатические воздействия и др.) являются триггерами реактивации хронической ВЭБ-инфекции, что обеспечивает постоянное наличие в популяции хозяина дополнительных источников инфекции.

Заключение. Оценка проявлений хронической ВЭБ-инфекции с позиций теории саморегуляции паразитарных систем способствует пониманию причин неравномерности течения ее эпидемического процесса. Полученные данные могут быть аппроксимированы на другие инфекции со сходным механизмом передачи и аналогичным жизненным циклом возбудителя (в т.ч. иные герпетические заболевания), что позволит определить возможные направления контроля за эпидемическим процессом хронических инфекций с аэрозольным механизмом передачи возбудителя.

Ключевые слова: вирус Эпштейна–Барр; эпидемический процесс; теория саморегуляции; В.Д. Беляков; гетерогенность популяции паразита и хозяина; динамическая изменчивость; регулирующая роль условий

Для цитирования: Соломай Т.В., Семенов Т.А., Акимкин В.Г. Особенности саморегуляции эпидемического процесса инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр (Herpesviridae: *Lymphocryptovirus*, HHV-4). Вопросы вирусологии. 2023; 68(4): 343–354. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-170> EDN: <https://elibrary.ru/nnwnbs>

Для корреспонденции: Соломай Татьяна Валерьевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, г. Москва, Россия. E-mail: solomay@gambler.ru

Участие авторов: Соломай Т.В. – сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка текста; Семенов Т.А. – концепция и дизайн исследования, редактирование текста; Акимкин В.Г. – концепция и дизайн исследования, одобрение окончательного варианта статьи для публикации.

Финансирование. Исследование выполнено за счет Государственного бюджета.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциальных конфликтов интересов.

Поступила 21.05.2023
Принята в печать 19.07.2023
Опубликована 31.08.2023

ORIGINAL STUDY ARTICLE

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-170>

Characteristics of self-regulation of the epidemic process of infection caused by the Epstein–Barr virus (Herpesviridae: *Lymphocryptovirus*, HHV-4)

Tatiana V. Solomay^{1,2}, Tatiana A. Semenenko^{3,4}, Vasilii G. Akimkin¹¹Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, 111123, Moscow, Russia;²I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums, Ministry of Education and Science of Russia, 105064, Moscow, Russia;³National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamalei of the Ministry of Health of Russia, 123098, Moscow, Russia;⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), 119048, Moscow, Russia

Introduction. Among the available scientific literature, there are no publications addressing processes of self-regulation in the parasite-host population systems with reference to chronic infections, including the infection caused by the Epstein–Barr virus (EBV infection).

The aim of the study is to assess manifestations of the epidemic process of chronic EBV infection through the lens of the basic tenets of the theory of self-regulation of parasitic systems.

Materials and methods. The study was performed using data from scientific publications selected from such database sources as Scopus, Web of Science, Cochrane Library, PubMed, CyberLeninka, RSCI, etc. The list of analyzed publications included published articles of the authors of this study, reporting the results of the retrospective epidemiological analysis of the incidence of infectious mononucleosis in Russia in general and in Moscow in particular, as well as the results of the laboratory tests regarding the detection frequency of specific antibodies to EBV proteins.

Results. The chronic course of EBV infection promotes a close long-term interaction between the pathogen and the host. The genetic variability of the pathogen and the functions of specific and nonspecific human immune defense systems play a key role in the interaction between two heterogeneous populations and underlie their phasal self-transformation. A variety of social and natural factors (adverse chemical, physical, biological, climatic impacts, etc.) trigger the reactivation of chronic EBV infection, thus providing the continuous existence of additional sources of infection in the host population.

Conclusion. The analysis of the manifestations of chronic EBV infection in the context of the theory of self-regulation of parasitic systems promotes the understanding of the factors underlying the unevenness of its epidemic process. The obtained data can be adjusted for other infections having similar transmission mechanisms and virus life cycles (including other herpes infections) to map out strategies to control the epidemic process of chronic infections spread by aerosol transmission of the pathogen.

Keywords: *Epstein–Barr virus; epidemic process; theory of self-regulation; V. Belyakov; heterogeneity of parasite and host populations; dynamic variability; regulatory role of factors*

For citation: Solomay, T.V., Semenenko, T.A., Akimkin, V.G. Characteristics of self-regulation of the epidemic process of infection caused by the Epstein–Barr virus (Herpesviridae: *Lymphocryptovirus*, HHV-4). *Voprosy Virusologii*. 2023; 68(4): 343–354. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-170> EDN: <https://elibrary.ru/nnwbns>

For correspondence: Tatiana V. Solomay, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher at the Laboratory of Healthcare-Associated Infections, Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, 111123, Moscow, Russia. E-mail: solomay@rambler.ru

Information about the authors:Solomay T.V., <https://orcid.org/0000-0002-7040-7653>Semenenko T.A., <https://orcid.org/0000-0002-6686-9011>Akimkin V.G., <https://orcid.org/0000-0001-8139-0247>

Contribution: Solomay T.V. – data collection, analysis and interpretation, text preparation; Semenenko T.A. – research concept and design, text editing; Akimkin V.G. – research concept and design, approval of the final version of the article for publication.

Funding. The research was funded by the State budget.

Conflict of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Received 21.05.2023

Accepted 19.07.2023

Published 31.08.2023

Введение

Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) относится к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Gammaherpesvirinae*, его строение и жизненный цикл достаточно хорошо изучены. Заражение человека инфекцией, вызванной ВЭБ (ВЭБ-инфекцией), происходит, как правило, в детском возрасте. Основным механизмом передачи возбудителя – аэрозольный. Первичная инфекция может протекать бессимптомно, а также с выраженными клиническими проявлениями, характерными для инфекционного мононуклеоза [1]. В последующем вирус пожизненно сохраняется в организме человека, а инфекционный процесс приобретает хронический характер. При этом фазы латентного течения периодически сменяются фазами реактивации [2].

Несмотря на то что варианты клинического течения ВЭБ-инфекции подробно описаны в современной научной литературе, эффективные средства этиотропной терапии до настоящего времени не разработаны [3–5]. Свойство патогена уклоняться от иммунного ответа хозяина порождает объективные трудности в создании вакцин [6]. Отсутствие эффективных мер лечения и специфической профилактики способствует убиквитарному распространению ВЭБ в популяции человека. В настоящий момент до 90% населения всего мира инфицированы ВЭБ [7].

Большинство научных исследований, касающихся проблемы ВЭБ-инфекции, посвящены анализу клинических особенностей и иммунологических аспектов заболевания. Работы, отражающие вопросы эпидемиологии в Российской Федерации, ограничены оценкой заболеваемости инфекционным мононуклеозом в отдельных регионах [8, 9]. При этом этиологическая расшифровка диагноза при регистрации этой нозологической формы не предусмотрена, что приводит к искажению и некорректной трактовке данных [10].

За рубежом статистический учет заболеваний, вызванных ВЭБ, как правило, не осуществляется. Единичные статьи, посвященные эпидемиологическим особенностям ВЭБ-инфекции, основаны на анамнестических данных или результатах лабораторных исследований отдельных когорт населения. Так, анализ частоты выявления инфекционного мононуклеоза в разных возрастных группах в Дании был проведен на основе опроса доноров крови о наличии у них в анамнезе этого заболевания. Полученные результаты, свидетельствующие о более высокой частоте заражения детей младшего возраста и подростков, нельзя считать достоверными, поскольку для сбора информации не была использована медицинская документация, включающая данные лабораторных исследований [11].

Более детальный анализ был проведен в Великобритании, где изучали случаи госпитализации по поводу инфекционного мононуклеоза, частота которых в 2002–2013 гг. имела тенденцию к росту. Для оценки серологических маркеров инфицирования ВЭБ исследовали 2366 сывороток крови от лиц в возрасте от 1 года до 25 лет, среди которых в 85,3% случаев установлена хроническая латентная ВЭБ-инфекция.

Авторы сделали вывод о наличии прямой зависимости между частотой выявления маркеров инфицирования вирусом и возрастом обследованных [12].

Вышеизложенное определяет необходимость исследования основных характеристик эпидемического процесса ВЭБ-инфекции с позиции фундаментальных теоретических обобщений [13–15]. Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) заставила мировое сообщество взглянуть на процессы, происходящие в двух взаимодействующих между собой популяциях паразита и хозяина, через призму теории саморегуляции паразитарных систем, предложенной в 80-х годах XX века отечественным эпидемиологом Виталием Дмитриевичем Беляковым. Эта теория рассматривает механизмы, лежащие в основе саморегуляции, а именно: гетерогенность взаимодействующих популяций по признакам отношения друг к другу; их динамическую изменчивость; фазность развития паразита; регулируемую роль социальных и природных факторов в фазовых изменениях паразитарных систем [13].

Состоятельность теории В.Д. Белякова неоднократно была проиллюстрирована на примере инфекций, течение которых носит острый характер, когда по завершении инфекционного процесса возбудитель покидает организм хозяина [14]. Теория саморегуляции эпидемического процесса была разработана на примере острых антропонозных воздушно-капельных инфекций, таких как ОРЗ, стрептококковая инфекция, дифтерия и др. [16, 17]. К настоящему времени с точки зрения теории саморегуляции паразитарных систем описан эпидемический процесс гриппа и других острых инфекций респираторного тракта [18, 19]. Особое внимание уделяется изучению характера взаимодействия возбудителя новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 с организмом человека на популяционном уровне [20–23]. В то же время отсутствуют научные работы, описывающие с позиции теоретической эпидемиологии процессы взаимодействия в системе «паразит–хозяин» для инфекций с аэрозольным механизмом передачи, имеющих хроническое течение.

Цель работы – оценить проявления эпидемического процесса хронической ВЭБ-инфекции с позиции основных положений теории саморегуляции паразитарных систем.

Для достижения поставленной цели планировалось определить наличие или отсутствие фазовой перестройки с учетом изменчивости биологических свойств популяций хозяина и возбудителя при их взаимодействии, а также роль социальных и природных факторов, обуславливающих неравномерность и интенсивность развития эпидемического процесса и его саморегуляции.

Материалы и методы

Работа носила научно-теоретический характер. Объектом исследования являлся эпидемический процесс ВЭБ-инфекции, анализ которого проводили с позиции основных положений теории саморегуляции паразитарных систем В.Д. Белякова.

Материалом для исследования послужили данные научных публикаций, поиск которых осуществляли по базам данных Scopus, Web of Science, The Cochrane Library, PubMed, CyberLeninka, РИНЦ и др. Дополнительно проводили поиск в Researchgate и ручной поиск по спискам литературы обзорных статей. Были использованы следующие ключевые слова: вирус Эпштейна–Барр, ВЭБ, инфекционный мононуклеоз, саморегуляция эпидемического процесса, эпидемический процесс ВЭБ-инфекции. В результате поиска по ключевым словам было найдено 5562 работы, из них было отобрано 183 резюме. После независимой оценки резюме на соответствие цели исследования производили поиск полнотекстовых статей. Окончательный список полнотекстовых статей, включенных в исследование, составил 48 публикаций. Географию поиска не ограничивали каким-либо регионом. Глубина поиска составила 50 лет. Дата начала поиска – 07 апреля 2023 г. Последняя дата поиска – 21 июня 2023 г.

В перечень проанализированных работ вошли ранее опубликованные статьи авторов настоящего исследования, в том числе описывающие результаты ретроспективного эпидемиологического анализа заболеваемости инфекционным мононуклеозом в Российской Федерации в целом и Москве в частности и данные проведенных лабораторных исследований, отражающие частоту выявления специфических антител к белкам ВЭБ: иммуноглобулинов М к капсидному антигену (IgM VCA) и иммуноглобулинов G к раннему, капсидному и нуклеарному антигенам (IgG EA, IgG VCA и IgG EBNA). Использование вышеуказанных данных позволило обеспечить наглядную иллюстрацию положений теории саморегуляции на примере исследуемой инфекции и выдвинуть ряд предположений, касающихся фазовой изменчивости популяции хозяина при взаимодействии с ВЭБ.

Для обработки материала применяли метод формальной логики. Графические изображения оформляли с использованием электронных таблиц Excel для Windows. Все диаграммы являются цитируемыми из ранее опубликованных работ.

Результаты

Гетерогенность популяций ВЭБ и человека и их взаимодействие

ВЭБ – вирус герпеса человека 4-го типа, обладающий тропностью к различным лимфоидным и эпителиальным клеткам организма хозяина, вызывает хронический инфекционный процесс, в ходе которого фазы латентного течения сменяются фазами реактивациями.

Геном ВЭБ кодирует более 85 белков. Популяция вируса неоднородна: выделяют два типа по гену *EBNA2* и несколько вариантов по гену, кодирующему латентный мембранный белок (*LMP1*) [24]. Описана вариабельность других генов, в том числе гена, кодирующего поверхностный гликопротеин *gp350*,

участвующий в проникновении вируса в клетку [25]. В научной литературе приводятся данные о гетерогенности ВЭБ у одного хозяина, существенно повышающейся в периоды реактивации хронической инфекции и, напротив, снижающейся при переходе в фазу латенции [24]. Поскольку степень полиморфизма определяет устойчивость любой биологической системы, применительно к ВЭБ целесообразно рассматривать полиморфизм популяции возбудителя одновременно в двух аспектах – гетерогенность патогенов, циркулирующих среди населения, и их гетерогенность внутри одного индивидуума в зависимости от фазы развития инфекционного процесса. Пожизненное пребывание ВЭБ в организме хозяина в латентном состоянии невозможно. Для сохранения биологического вида необходимо периодическое воспроизводство вирусного потомства [13]. При этом отсутствие гетерогенности возбудителя в периоды реактивации привело бы к его оперативному распознаванию и уничтожению иммунной системой хозяина. Таким образом, гетерогенность ВЭБ является обязательным условием реактивации и, как следствие, эффективной циркуляции в популяции хозяина.

Полиморфизм популяции хозяина определяется функционированием систем, обеспечивающих специфическую и неспецифическую восприимчивость к ВЭБ. Исследования показали, что у пациентов с инфекционным мононуклеозом, вызванным ВЭБ, выявляется снижение индуцированной продукции ИНФ- α и - γ [26, 27]. На фоне первичной ВЭБ-инфекции и реактивации ее хронической формы происходят изменения в клеточном звене иммунитета – рост числа цитотоксических CD8⁺-Т-лимфоцитов, способных распознавать и уничтожать инфицированные вирусом клетки хозяина и выраженный дефицит В-лимфоцитов, являющихся основными мишенями ВЭБ. У пациентов с клиническими проявлениями инфекционного мононуклеоза, вне зависимости от возраста, число В-лимфоцитов с фенотипами «CD19⁺ CD21⁺ CD81⁺», «CD19⁺ CD21⁻ CD81⁺» и «CD19⁺ CD21⁺ CD81⁻» достоверно снижено по сравнению со здоровыми лицами [28, 29].

Гуморальный иммунный ответ заключается в выработке специфических иммуноглобулинов к белкам ВЭБ. В диагностике серологического статуса пациентов общепринятой считается качественная и количественная идентификация IgM VCA, IgG VCA, IgG EA и IgG EBNA. При этом обнаружение IgM VCA и IgG EA соотносится с разными фазами первичной или реактивацией хронической ВЭБ-инфекции, а наличие IgG VCA и IgG EBNA свидетельствует о хроническом латентном процессе [30]. В ходе ранее проведенного исследования установлена достоверная сильная обратная корреляционная связь между изменением уровня серопревалентности IgG VCA и IgG EBNA и внутригодичной динамикой заболеваемости инфекционным мононуклеозом. При этом в месяцы с высокой частотой выявления указанных маркеров заболеваемость не превышает верхнюю границу расчетного порогового уровня [31].

Динамическая изменчивость и фазы развития взаимодействующих популяций

Согласно теории саморегуляции, сформулированной В.Д. Беляковым, в основе взаимодействия популяций паразита и хозяина лежит их изменчивость, которая определяет неравномерность развития эпидемического процесса. К охарактеризованным фазам, которые претерпевает популяция возбудителя, относятся следующие: резервации, эпидемического преобразования, эпидемического распространения и резервационного преобразования [13]. Результатирующим взаимодействием всех элементов системы является не только возникновение инфекционного процесса, но и развитие иммунитета населения. Таким образом, популяция хозяина также проходит несколько фаз, которые не получили ранее конкретных наименований и могут быть обозначены как фазы «высокого уровня популяционного иммунитета», «снижения уровня популяционного иммунитета», «низкого уровня популяционного иммунитета», «нарастания уровня популяционного иммунитета». При взаимодействии определенное состояние одной популяции будет соответствовать таковому, имеющему заданные характеристики, другой. Сопоставление изменений в ходе реализации эпидемического процесса ВЭБ-инфекции представлено в **таблице**.

Необходимо отметить, что понятие «популяционный иммунитет», как правило, сопряжено с применением средств специфической иммунопрофилактики. Вакцинация является высокоэффективным методом, позволяющим существенно снизить бремя инфекционных болезней, заболеваемость и смертность [15]. Однако на сегодняшний день в мире не разработаны вакцины против ВЭБ-инфекции, а уровень иммунной защиты, оптимальный для отсутствия эпидемического распространения возбудителя, не определен [6, 32]. Таким образом, в настоящей работе речь идет исключительно о постинфекционном иммунитете без использования количественной оценки его уровня, для определения которого требуется проведение отдельного исследования.

Из данных таблицы следует, что в фазу высокого уровня популяционного иммунитета среди населения накоплен резерв функциональных механизмов гуморальной и клеточной защиты, не позволяющий возбудителю перейти от латентного существования к репродукции вируса (реактивации) при хронической ВЭБ-инфекции. При этом данная фаза характеризуется высокой распространенностью возбудителя среди населения, что определяет минимальный удельный вес лиц, подверженных риску первичного инфицирования. Поскольку превалирующее большинство индивидуумов имеют высокий уровень иммунной защиты, популяция хозяина обладает низкой гетерогенностью и низкой восприимчивостью по отношению к ВЭБ.

Отсутствие интенсивной циркуляции возбудителя приводит к тому, что с течением времени иммунная система человека постепенно его «забывает», уровень настроенности к нему падает. Увеличивает-

ся доля детей, рожденных от неиммунных матерей [32]. На фоне снижения восприимчивости к ВЭБ у части индивидуумов создаются условия для реактивации хронической ВЭБ-инфекции. Гетерогенность популяции хозяина повышается. Происходит накопление источников инфекции, характерное для фазы снижения уровня популяционного иммунитета. Согласно теории саморегуляции, изменения, происходящие на этом фоне в популяции возбудителя, соответствуют фазе эпидемического преобразования и характеризуются ростом гетерогенности и вирулентности вируса [13].

В фазу низкого уровня популяционного иммунитета среди населения создаются идеальные условия для реализации механизма передачи: имеет место достаточное число источников инфекции и восприимчивых лиц. При этом и те и другие характеризуются минимальным уровнем иммунной защиты по отношению к ВЭБ, что определяет низкую гетерогенность и высокую восприимчивость популяции хозяина. Происходит инфицирование индивидуумов, ранее не имевших встречи с ВЭБ, и суперинфицирование лиц с хронической ВЭБ-инфекцией (эпидемическое распространение возбудителя).

Развитие первичной ВЭБ-инфекции, суперинфекции или реактивации хронической ВЭБ-инфекции у отдельных индивидуумов приводит к нарастанию уровня популяционного иммунитета. Несмотря на то что в этот период число источников инфекции велико, распространение возбудителя происходит исключительно до тех пор, пока не пройден пик гетерогенности. После чего доля восприимчивых лиц интенсивно падает, а ВЭБ постепенно утрачивает вирулентность и переходит к латентному существованию.

Подтверждением изложенному являются результаты ранее проведенного ретроспективного эпидемиологического анализа [31]. На **рисунке 1** представлен фрагмент многолетней динамики заболеваемости инфекционным мононуклеозом в Москве, в котором период между двумя минимумами (2004 и 2015 гг.) составил 11 лет. Наиболее низкие показатели заболеваемости (2003–2005 и 2015–2017 гг.) соответствуют фазам резервации в популяции возбудителя и высокого уровня популяционного иммунитета населения. Рост заболеваемости в 2006–2008 гг. является следствием повышения гетерогенности взаимодействующих популяций (фазы эпидемического и инфекционного преобразования). Максимальные показатели приходятся на 2009–2012 гг. и соответствуют фазам эпидемического распространения и низкого уровня популяционного иммунитета. Снижение вирулентности возбудителя и восприимчивости к нему популяции хозяина определяет спад заболеваемости в 2013–2014 гг. (фазы резервационного преобразования и нарастания уровня популяционного иммунитета).

Сходные тенденции имеют место и во внутригодовой динамике заболеваемости инфекционным мононуклеозом, для которой характерен слабо выраженный сезонный подъем в холодный период года (**рис. 2**). Средние многолетние значения показателя,

Таблица. Фазовая изменчивость популяции ВЭБ и человека в результате взаимодействия

Table. Interaction-induced phase variability of the EBV and human populations

Популяция ВЭБ EBV population		Область взаимодействия Interaction range	Популяция человека Human population	
фаза phase	характеристика description	проявления эпидемического процесса на примере динамики заболеваемости manifestations of the epidemic process through the incidence dynamics	характеристика description	фаза phase
Резервации Reservations	Гетерогенность и вирулентность низкая Low heterogeneity and virulence	Межэпидемический период (показатели заболеваемости низкие) Interepidemic period (low incidence rates)	Гетерогенность и восприимчивость низкая (максимальный уровень специфической иммунной защиты в отношении ВЭБ у лиц с хронической инфекцией – латентная фаза болезни; минимальная доля серонегативных лиц в общей популяции – низкий риск инфицирования) Low heterogeneity and susceptibility (the highest level of specific immune protection against EBV in individuals with chronic infection – the latent phase of the disease; the lowest proportion of seronegative individuals in the total population – low risk of infection)	Высокого уровня популяционного иммунитета High level of herd immunity
Эпидемического преобразования Epidemic transformation	Рост гетерогенности и вирулентности Increasing heterogeneity and virulence	Подъем заболеваемости Increasing incidence	Рост гетерогенности и восприимчивости (Снижение уровня специфической иммунной защиты в отношении ВЭБ у лиц с хронической инфекцией – реактивация; рост удельного веса серонегативных лиц) Increasing heterogeneity and susceptibility (Decreasing level of specific immune protection against EBV in people with chronic infection – reactivation; increase in the proportion of seronegative individuals)	Снижения уровня популяционного иммунитета Decreasing level of herd immunity
Эпидемического распространения Epidemic spread	Снижение гетерогенности на фоне высокой вирулентности Decreasing heterogeneity and high virulence	Стагнация показателей заболеваемости на высоком уровне Persistent high incidence	Снижение гетерогенности на фоне высокой восприимчивости (Минимальный уровень специфической иммунной защиты в отношении ВЭБ у лиц с хронической инфекцией; максимальная доля серонегативных лиц в популяции) Decreasing heterogeneity and high virulence (The lowest level of specific immune protection against EBV in people with chronic infection; the highest proportion of seronegative individuals in the population)	Низкого уровня популяционного иммунитета Low level of herd immunity
Резервационного преобразования Reservation transformation	Рост гетерогенности на фоне снижающейся вирулентности и численности Increasing heterogeneity along with decreasing virulence and the number	Спад заболеваемости Decline in the incidence	Рост гетерогенности и снижение восприимчивости (Повышение уровня специфической иммунной защиты в отношении ВЭБ у лиц с хронической инфекцией; снижение удельного веса серонегативных лиц) Increasing heterogeneity and decreasing susceptibility (Increasing level of specific immune protection against EBV in people with chronic infection; a decrease in the proportion of seronegative individuals)	Нарадания уровня популяционного иммунитета Increasing level of herd immunity

превышающие верхний предел фонового уровня, зарегистрированы с сентября по май месяц. Незначительное снижение заболеваемости в январе может быть обусловлено как разобщением популяции хозяина, так и снижением регистрации случаев инфекционного мононуклеоза в период новогодних праздников [31, 33, 34]. На рисунке 2 показатели заболеваемости инфекционным мононуклеозом сопоставлены с превалентностью IgG VCA среди жителей столицы. С июня по сентябрь месяц частота выявления IgG VCA является максимальной, что определяет низкий уровень заболеваемости населения. В октябре–ноябре имеет место выраженное снижение превалентности,

соответствующее росту заболеваемости. В апреле–мае, напротив, на фоне постепенного снижения числа случаев заболевания инфекционным мононуклеозом частота выявления исследуемого маркера постепенно увеличивается. Представленные данные являются наглядным примером, иллюстрирующим фазовые преобразования, происходящие в популяции хозяина при взаимодействии с ВЭБ.

Регулирующая роль условий (социальных и природных факторов)

В соответствии с положениями теории саморегуляции, все социальные и природные факторы можно

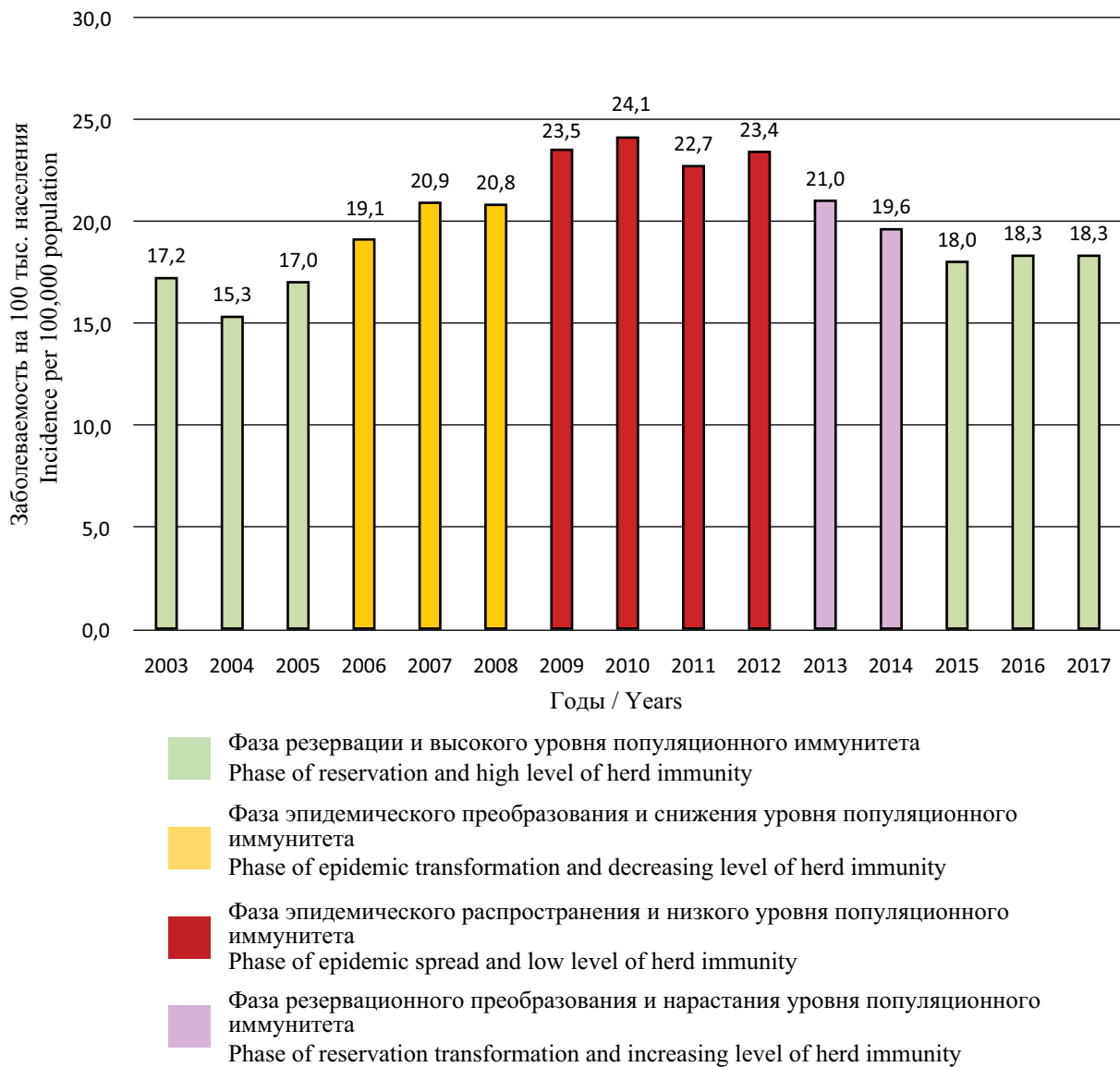


Рис. 1. Многолетняя динамика заболеваемости инфекционным мононуклеозом в Москве в 2003–2017 гг. (на 100 тыс. населения)
Fig. 1. Multi-year dynamics of the infectious mononucleosis incidence in Moscow in 2003–2017 (per 100,000 population)

разделить на три группы в зависимости от характера их влияния на фазность развития эпидемического процесса [13]:

- факторы, определяющие «вертикальное» (за счет смены поколений) и «горизонтальное» (миграция, формирование новых коллективов) «перемешивание» людей;
- факторы, определяющие активизацию механизма передачи возбудителя;
- факторы, снижающие иммунитет и резистентность.

Под «перемешиванием» необходимо понимать взаимодействие индивидуумов, не имевших ранее встречи с ВЭБ (или с одним из его геновариантов), с инфицированными лицами. При этом важно учитывать, что максимальный удельный вес не иммунных в отношении ВЭБ лиц отмечается в возрастной группе де-

тей до 2 лет [32]. С увеличением возраста показатель серопревалентности увеличивается, достигая максимума к 30–40 годам, а к 50–60 годам незначительно снижается [7]. Описанные особенности определяют роль демографических изменений в структуре населения как одного из факторов регуляции интенсивности эпидемического процесса [14].

На частоту и интенсивность контактов между индивидуумами влияет их социальная активность, которая является наиболее низкой среди детей младшей возрастной группы и лиц пожилого возраста. К социальным процессам, способствующим «горизонтальному перемешиванию», следует отнести миграцию населения, включая маятниковые суточные миграции с использованием общественного транспорта, формирование новых организованных коллективов (например, призыв на военную службу), и обновление ранее

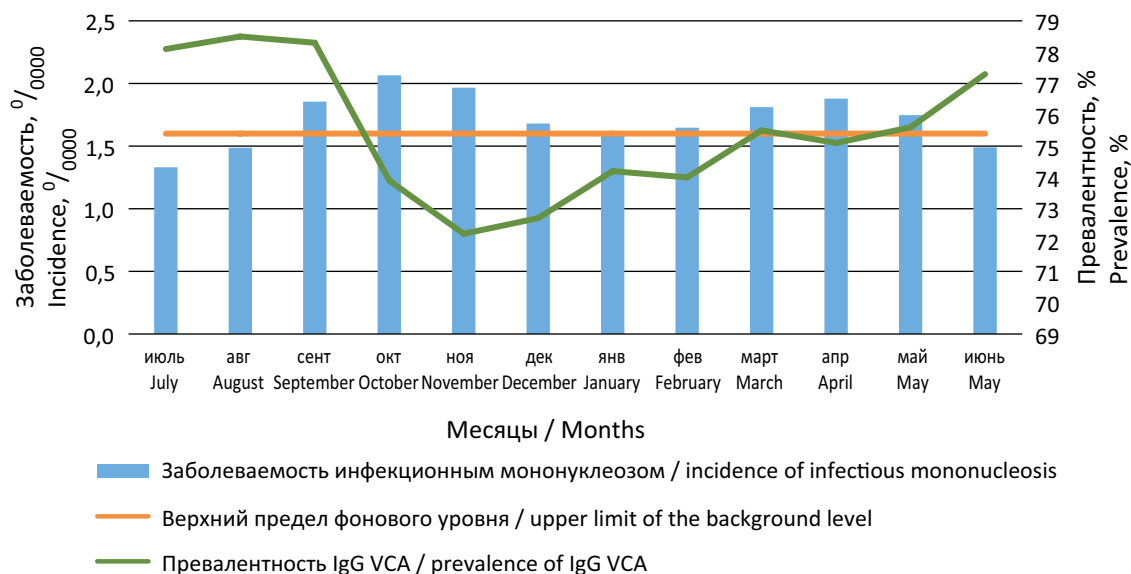


Рис. 2. Внутригодовая динамика заболеваемости инфекционным мононуклеозом и превалентность IgG VCA в Москве: средние многолетние уровни за период 2010–2022 гг.

Fig. 2. Intra-annual dynamics of the infectious mononucleosis incidence and VCA IgG prevalence in Moscow: The multi-year average rates in 2010–2022.

сложившихся, в том числе после перерыва на летний отдых (дошкольные и школьные образовательные организации) [35, 36]. Основной предпосылкой для «горизонтального перемешивания» применительно к ВЭБ является наличие территориальных особенностей распространения его геновариантов [24].

Помимо перечисленного, роль «горизонтального перемешивания» в регуляции эпидемического процесса может определяться плотностью населения территории. Для ВЭБ-инфекции выявлено отсутствие какой-либо значимой корреляционной связи между частотой выявления IgM VCA и IgG EA и плотностью населения территорий Российской Федерации. В то же время связь между средними многолетними уровнями заболеваемости инфекционным мононуклеозом и плотностью населения была достоверной прямой средней силы. Объяснением может являться тот факт, что теснота контактов между индивидуумами оказывает влияние на распространение ВЭБ среди не иммунных к нему лиц и не играет значимой роли в реактивации хронической инфекции, триггерами которой являются иные факторы [37]. Так, анализ причин изменения заболеваемости инфекционным мононуклеозом в 2020 г. позволил установить, что ограничительные мероприятия, направленные на разобщение населения и снижение риска аэрозольной передачи SARS-CoV-2, привели к уменьшению интенсивности эпидемического процесса ВЭБ-инфекции [38].

Немаловажную роль в эпидемическом распространении возбудителя играет формирование условий, способствующих активизации механизмов передачи. Ведущим механизмом передачи ВЭБ является аэрозольный, для реализации которого необходимы наличие патогена в верхних дыхательных путях и факторы, способствующие образованию аэрозоля.

Ранее было установлено, что частота выявления ДНК ВЭБ в слюне обследованных лиц не имеет достоверных различий в теплый и холодный периоды года, в то время как для заболеваемости инфекционным мононуклеозом характерно наличие осенне-весеннего сезонного подъема [33], совпадающего с таковым для других инфекций верхних дыхательных путей [34]. Необходимо отметить, что при инфекционном мононуклеозе отсутствуют выраженные катаральные проявления, которые, в свою очередь, способствуют образованию инфекционного аэрозоля. В период сезонного подъема ВЭБ циркулирует в популяции хозяина совместно с другими патогенами, вызывающими инфекции верхних дыхательных путей. Результаты ранее проведенных исследований показали, что в холодный период года ВЭБ выделяется в мазках из носо- и ротоглотки у 33,7–37,1% лиц, обследованных в рамках мониторинга гриппа и ОРВИ, при этом в 16,3–18,6% случаев – в сочетании с другими возбудителями. Наличие насморка и кашля при сочетанных инфекциях приводит к образованию инфекционного аэрозоля, содержащего ВЭБ в числе прочих патогенов [39, 40].

Необходимо отметить, что возбудители других инфекционных болезней не только играют важное значение в активизации аэрозольного механизма передачи, но и являются триггерными факторами реактивации хронической ВЭБ-инфекции, поскольку существенно изменяют иммунологическую реактивность и могут вступать в конкурентные взаимоотношения с ВЭБ, обладая с ним тропностью к одним и тем же клеткам. В научных публикациях описаны случаи реактивации ВЭБ-инфекции на фоне ВИЧ-инфекции [41, 42], гепатита В [43], туберкулеза [44, 45], COVID-19 [46].

Помимо патогенных микроорганизмов, описана реактивация ВЭБ под воздействием различных видов ионизирующих излучений, в том числе при совершении астронавтами полетов в космос [47]. В эксперименте на культуре клеток проводили облучение инфицированных ВЭБ клеточных линий отдельно 4 разными типами излучения: гамма-излучением ^{137}Cs , протонным излучением 150 МэВ, ионами углерода 600 МэВ/н и ионами железа 600 МэВ/н в дозах 0,1, 0,5, 1,0 и 2,0 Гр. Установлено, что реактивация ВЭБ, проявляющаяся в транскрипции литических генов, происходила при всех типах и дозах излучения уже через четверо суток после воздействия. Наиболее эффективно реактивацию вызывало гамма-излучение. Еще одним важным выводом данного исследования явился тот факт, что реактивация ВЭБ может происходить за счет воздействия разных видов излучения на латентно инфицированные клетки без взаимодействия с иммунной системой макроорганизма [48].

В числе прочих факторов, оказывающих непосредственное влияние на систему «паразит-хозяин», можно выделить климатическое воздействие. Было показано, что в Российской Федерации территории с высокими уровнями серопревалентности у взрослых по IgG EBNA расположены в неблагоприятных климатических зонах. Так, для Республики Калмыкия, Астраханской и Оренбургской областей (зона степей, полупустынь и пустынь) характерен континентальный климат с большими колебаниями температуры как в течение суток, так и в разные сезоны года. Для Мурманской области и Республики Саха (Якутия), расположенных в тундре, свойственно сочетание низких температур и высокой влажности воздуха [37].

Таким образом, различные природные и социальные факторы являются основным рычагом, регулирующим эпидемический процесс, влияющим на его интенсивность и динамику, и как следствие – на гетерогенность популяций паразита и хозяина. В.Д. Беляков считал, что управление этими факторами должно лежать в основе профилактических и противоэпидемических мероприятий [13]. При этом наиболее эффективным представляется воздействие, направленное на повышение иммунной защиты хозяина [14].

На настоящий момент в мире отсутствуют зарегистрированные вакцины для профилактики ВЭБ-инфекции. За рубежом ведется разработка кандидатных препаратов, ни один из которых пока не дал желаемого результата [6]. В этих условиях в перечне мероприятий, направленных на повышение иммунной защиты, следует рассматривать вакцинопрофилактику против других патогенов, играющих триггерную роль в развитии реактивации хронической ВЭБ-инфекции, а также неспецифическую иммунопрофилактику. Немаловажное значение играет снижение влияния иных факторов, способствующих реактивации, которое должно заключаться в профилактике и своевременном лечении сопутствующих соматических болезней, минимизации негативных бытовых, производственных и иных воздействий, ведении здорового образа жизни.

Для предотвращения активизации механизма передачи необходимо предусмотреть комплекс дезинфекционно-стерилизационных мероприятий (дезинфекция воздуха, предметов обихода, посуды, поверхностей, дезинфекция, предстерилизационная очистка и стерилизация изделий медицинского назначения, дезинфекция эпидемиологически опасных медицинских отходов), а также использование средств защиты органов дыхания в местах большого скопления людей, особенно в период сезонного подъема заболеваемости инфекциями верхних дыхательных путей.

Факторы, определяющие перемешивание людей, в меньшей степени подвержены искусственному влиянию. В то же время запрет на перемещение между странами и регионами, введенный в момент развития пандемии COVID-19, сыграл решающую роль в подготовке органов здравоохранения противодействию новой инфекции и может быть использован в экстренных случаях при болезнях иной этиологии.

Заключение

Проведенный анализ показал, что хроническое течение ВЭБ-инфекции способствует тесному длительному взаимодействию возбудителя и хозяина. Генетическая вариабельность патогена и особенности функционирования систем специфической и неспецифической иммунной защиты человека определяют взаимодействие двух гетерогенных популяций и лежат в основе их фазовой самоперестройки. Отдельные социальные и природные факторы (неблагоприятные химические, физические, биологические, климатические воздействия и др.) являются триггерами реактивации хронической ВЭБ-инфекции, что обеспечивает постоянное наличие в популяции хозяина дополнительных (помимо больных первичной инфекцией) источников инфекции.

Оценка проявлений хронической ВЭБ-инфекции с позиций теории саморегуляции паразитарных систем способствует пониманию причин неравномерности течения ее эпидемического процесса. Полученные данные могут быть аппроксимированы на другие инфекции со сходным механизмом передачи и аналогичным жизненным циклом возбудителя (в т.ч. иные герпетические заболевания), что позволит определить возможные направления контроля за эпидемическим процессом хронических инфекций с аэрозольным механизмом передачи возбудителя.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаева М.И., Агаева З.А. Характерные особенности течения герпесвирусных инфекций во время беременности. *Клинический разбор в общей медицине*. 2022; (1): 49–55. <https://doi.org/10.47407/kr2022.3.1.00118>
2. Соломай Т.В., Семенов Т.А., Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н., Корниенко М.Н., Бошняк Р.Е. и др. Оценка риска инфицирования герпесвирусами при переливании донорской крови и ее компонентов. *Анализ риска здоровью*. 2020; (2): 136–42. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.2.15> <https://elibrary.ru/hrzyly>
3. Федорова И.М., Котелева С.И., Капустин И.В., Бляхер М.С., Тульская Е.А., Зверева Н.Н. и др. Влияние гормонотерапии на состояние интерфероновой защиты у детей, больных инфекционным мононуклеозом. *Инфекция и иммунитет*. 2021; 11(5):

DISCUSSION

- 943–50. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-TSC-1350> <https://elibrary.ru/dnyuor>
4. Иванов А.А., Куличенко Т.В. Полипрагмазия при лечении инфекционного мононуклеоза: серия клинических случаев. *Педиатрическая фармакология*. 2022; 19(5): 412–6. <https://doi.org/10.15690/pf.v19i5.2462> <https://elibrary.ru/zxqiuu>
 5. Викулов Г.Х., Орадовская И.В., Колобухина Л.В. Герпесвирусные инфекции у детей: распространенность, заболеваемость, клинические формы и алгоритм ведения. *Вопросы практической педиатрии*. 2022; 17(6): 126–41. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-6-126-140>
 6. Соломай Т.В., Семенов Т.А., Филатов Н.Н., Костинов М.П., Ильина Н.И. Вирус Эпштейна–Барр: разработка вакцин. *Иммунология*. 2020; 41(4): 381–90. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-3-381-390> <https://elibrary.ru/kmmvgr>
 7. Соломай Т.В., Семенов Т.А., Блох А.И. Распространённость антител к вирусу Эпштейна–Барр в разных возрастных группах населения Европы и Азии: систематический обзор и метаанализ. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2021; 65(3): 276–86. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2021-65-3-276-286> <https://elibrary.ru/sljiyb>
 8. Бурмагина И.А., Поздеева М.А., Агафонов В.М. Инфекционный мононуклеоз в северном регионе. *Санитарный врач*. 2014; (11): 38–41. <https://elibrary.ru/szoiyb>
 9. Соломай Т.В., Семенов Т.А. Эпштейна–Барр вирусная инфекция – глобальная эпидемиологическая проблема. *Вопросы вирусологии*. 2022; 67(4): 265–77. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-122> <https://elibrary.ru/cnyvgi>
 10. Соломай Т.В. Многолетняя динамика заболеваемости и территориальное распространение инфекционного мононуклеоза. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2019; 63(4): 186–92. <https://doi.org/10.18821/0044-197X-2019-63-4-186-192> <https://elibrary.ru/aymphv>
 11. Rostgaard K., Balfour H.H. Jr., Jarrett R., Erikstrup C., Pedersen O., Ullum H., et al. Primary Epstein–Barr virus infection with and without infectious mononucleosis. *PLoS One*. 2019; 14(12): e0226436. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226436>
 12. Kuri A., Jacobs V.M., Vickaryous N., Pakpoor J., Middeldorp J., Giovannoni G., et al. Epidemiology of Epstein–Barr virus infection and infectious mononucleosis in the United Kingdom. *BMC Public Health*. 2020; 20(1): 912. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09049-x>
 13. Беляков В.Д. Общие закономерности функционирования паразитарных систем (механизмы саморегуляции). *Паразитология*. 1986; 20(4): 249–55.
 14. Брико Н.И., Миндлина А.Я., Полибин Р.В. Универсальность изменений в проявлениях эпидемического процесса антропонозных инфекций за последние десятилетия. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2015; 55(5): 12–20. <https://elibrary.ru/zqjyud>
 15. Брико Н.И. Теоретические обобщения в эпидемиологии: от истории к современности. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018; 17(5): 5–16. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-5-5-16> <https://elibrary.ru/pkownv>
 16. Беляков В.Д., Яфаев Р.Х. *Эпидемиология*. М.: Медицина; 1989.
 17. Семенов Т.А., Акимкин В.Г., Бурцева Е.И., Ноздрачева А.В., Симонова Е.Г., Тутельян А.В. и др. Особенности эпидемической ситуации по острым респираторным вирусным инфекциям с учетом пандемического распространения COVID-19. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2022; 21(4): 4–15. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-4-4-15> <https://elibrary.ru/zovvqr>
 18. Редненко В.В., Семенов В.М., Коробов Г.Д. Эпидемиологический анализ годовой динамики заболеваемости респираторными инфекциями в закрытом коллективе. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2011; (1): 24–8. <https://elibrary.ru/qjkhkt>
 19. Колесин И.Д. Анализ механизма вытеснения пандемическим штаммом своих предшественников. *Биофизика*. 2016; 61(6): 1190–3. <https://elibrary.ru/xknvov>
 20. Акимкин В.Г., Семенов Т.А., Углева С.В., Дубоделов Д.В., Кузин С.Н., Яцышина С.Б. и др. COVID-19 в России: эпидемиология и молекулярно-генетический мониторинг. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2022; 77(4): 254–60. <https://doi.org/10.15690/vramn2121> <https://elibrary.ru/dozijs>
 21. Билёв А.Е., Билёва Н.А., Чупахина Л.В., Вандышева Т.В., Арипкина М.А. Приемлема ли теория саморегуляции эпидемического процесса для новой коронавирусной инфекции COVID-19? *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье*. 2022; (4): 12–8. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.4.COVID.2>
 22. Акимкин В.Г., Кузин С.Н., Семенов Т.А., Плоскирева А.А., Дубоделов Д.В., Тиванова Е.В. и др. Характеристика эпидемиологической ситуации по COVID-19 в Российской Федерации в 2020 г. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021; 76(4): 412–22. <https://doi.org/10.15690/vramn1505> <https://elibrary.ru/zmowbe>
 23. Акимкин В.Г., Попова А.Ю., Плоскирева А.А., Углева С.В., Семенов Т.А., Пшеничная Н.Ю. и др. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение I: проявления эпидемического процесса COVID-19. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2022; 99(3): 269–86. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-276> <https://elibrary.ru/xzgtfd>
 24. Попкова М.И., Уткин О.В. Генетическое разнообразие вируса Эпштейна–Барр: современный взгляд на проблему. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2022; 99(1): 93–108. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-228> <https://elibrary.ru/kbfbkkm>
 25. Соломай Т.В., Малахова М.В., Шитиков Е.А., Беспятовых Д.А., Веселовский В.А., Семенов Т.А. и др. Вирус Эпштейна–Барр: оценка варибельности генов gp350 и EBNA2. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2022; 40(3): 32–40. <https://doi.org/10.17116/molgen20224003132> <https://elibrary.ru/dmfxl>
 26. Кукушкина Е.А., Котелева С.И., Бляхер М.С., Федорова И.М., Рамазанова З.К., Зверева Н.Н. и др. Изменение состояния интерфероновой защиты у детей, больных инфекционным мононуклеозом, в динамике заболевания. *Инфекция и иммунитет*. 2021; 11(1): 157–64. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-TIP-1349> <https://elibrary.ru/asboym>
 27. Ершов Ф.И., Оспельникова Т.П., Наровлянский А.Н. Интерфероновый статус как метод определения неспецифических биомаркеров иммунопатологии человека. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2019; (3): 91–9. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-3-91-99> <https://elibrary.ru/jmogdb>
 28. Триско А.А., Колесникова Н.В., Авдеева М.Г., Чудилова Г.А., Ломтагидзе Л.В. Особенности клеточного иммунитета при острой инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015; 20(4): 13–5. <https://elibrary.ru/uhyuv>
 29. Чуйкова К.И., Попова О.А. Совершенствование терапии инфекционного мононуклеоза у детей. *Детские инфекции*. 2012; 11(4): 48–51. <https://elibrary.ru/phgfzl>
 30. Наговицына Е.Б. Современные подходы к диагностике и лечению инфекционного мононуклеоза Эпштейна–Барр-вирусной этиологии. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2016; (3): 45–50. <https://elibrary.ru/wmwfkx>
 31. Соломай Т.В., Семенов Т.А., Тутельян А.В., Боброва М.В. Эпидемиологические особенности инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2021; 98(6): 685–96. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-139> <https://elibrary.ru/cyuyrd>
 32. Соломай Т.В., Семенов Т.А., Никитина Г.Ю., Шувалов А.Н. Прогнозные сценарии развития эпидемического процесса инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр, на этапе отсутствия мер специфической профилактики и при их внедрении. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2023; 13(1): 60–9. <https://doi.org/10.18565/epidem.2023.13.1.60-9>
 33. Соломай Т.В., Филатов Н.Н. Сезонность инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр. *Журнал инфектологии*. 2020; 12(4): 93–100. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-4-93-100> <https://elibrary.ru/dshwpx>
 34. Соломай Т.В., Филатов Н.Н., Каира А.Н., Лавров В.Ф., Кузин А.А., Ланцов Е.В. Сходство проявлений эпидемических процессов инфекционного мононуклеоза и инфекций верхних дыхательных путей. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2020; (3): 46–51. <https://elibrary.ru/fwoegg>
 35. Коротченко С.И. Проблемы иммунопрофилактики лиц, подлежащих призыву на военную службу. *Санитарный врач*. 2016; (12): 8–13. <https://elibrary.ru/xrmzgv>

36. Готвянская Т.П., Мукашева Е.А., Ноздрачева А.В., Сипачева Н.Б., Семененко А.В., Игнатьева А.В. и др. Заболеваемость и популяционный иммунитет к гриппу и ОРВИ в условиях пандемии COVID-19. *Санитарный врач*. 2023; (3): 153–63. <https://doi.org/10.33920/med-08-2303-03>
37. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Кузин С.Н., Акимкин В.Г. Территориальные особенности эпидемического процесса инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2021; 10(4): 81–9. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-4-81-89> <https://elibrary.ru/zsblzm>
38. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Исаева Е.И., Ветрова Е.Н., Чернышова А.И., Роменская Э.В. и др. COVID-19 и риск реактивации герпесвирусной инфекции. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2021; 11(2): 55–62. <https://doi.org/10.18565/epidem.2021.11.2.55-62> <https://elibrary.ru/rgixoj>
39. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Филатов Н.Н., Колбутова К.Б., Олейникова Д.Ю., Каражас Н.В. Роль детей и взрослых как резервуара возбудителей в период сезонного подъема заболеваемости инфекциями верхних дыхательных путей. *Детские инфекции*. 2020; 19(3): 5–11. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-3-5-11> <https://elibrary.ru/zchylf>
40. Gralton J., Tovey E., McLaws M.L., Rawlinson W.D. The role of particle size in aerosolised pathogen transmission: a review. *J. Infect.* 2011; 62(1): 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2010.11.010>
41. Fariysi M.A., Sufiawati I. Detection of Epstein–Barr virus DNA in saliva of HIV-1-infected individuals with oral hairy leukoplakia. *Oral Dis.* 2020; 26(Suppl. 1): 158–60. <https://doi.org/10.1111/odi.13400>
42. Koshy E., Mengting L., Kumar H., Jianbo W. Epidemiology, treatment and prevention of zoster: A comprehensive review. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2018; 84(3): 251–62. https://doi.org/10.4103/ijdv.IJVDL_1021_16
43. Suarez F., Lortholary O., Hermine O., Lecuit M. Infection-associated lymphomas derived from marginal zone B cells: a model of antigen-driven. *Blood*. 2006; 107(8): 3034–44. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-09-3679>
44. Снитцын М.В., Богородская Е.М., Родина О.В., Кубракова Е.П., Романова Е.Ю., Бугун А.В. Поражение центральной нервной системы у больных туберкулезом в современных эпидемиологических условиях. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2018; 7(1): 111–20. <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2018-00015> <https://elibrary.ru/yshtny>
45. Мордык А.В., Ситникова С.В., Пузырева Л.В., Назарова О.И., Фурсевич Л.Н. Оценка проявлений ВИЧ-инфекции и результатов лечения пациентов от туберкулеза в специализированном стационаре. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2015; 7(1): 69–75. <https://elibrary.ru/tnbset>
46. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Филатов Н.Н., Ведунова С.Л., Лавров В.Ф., Смирнова Д.И. и др. Реактивация инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр (*Herpesviridae: Lymphocryptovirus*, HHV-4), на фоне COVID-19: эпидемиологические особенности. *Вопросы вирусологии*. 2021; 66(2): 152–61. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-40> <https://elibrary.ru/nhbzyr>
47. Rooney B.V., Crucian B.E., Pierson D.L., Laudenslager M.L., Mehta S.K. Herpes virus reactivation in astronauts during spaceflight and its application on earth. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 16. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00016>
48. Mehta S.K., Bloom D.C., Plante I., Stowe R., Feiveson A.H., Renner A., et al. Reactivation of latent Epstein–Barr virus: a comparison after exposure to gamma, proton, carbon, and iron radiation. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(10): 2961. <https://doi.org/10.3390/ijms19102961>
49. *munitet*. 2021; 11(5): 943–50. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-TSC-1350> <https://elibrary.ru/dnyuor> (in Russian)
50. Ivanov A.A., Kulichenko T.V. Polypharmacy in infectious mononucleosis management: case series. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2022; 19(5): 412–6. <https://doi.org/10.15690/pf.v19i5.2462> <https://elibrary.ru/zxqiuy> (in Russian)
51. Vikulov G.Kh., Oradovskaya I.V., Kolobukhina L.V. Herpesvirus infections in children: prevalence, incidence, clinical forms, and management algorithm. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2022; 17(6): 126–41. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-6-126-140> (in Russian)
52. Solomay T.V., Semenenko T.A., Filatov N.N., Kostinov M.P., Il'ina N.I. Epstein–Barr virus: vaccine development. *Immunologiya*. 2020; 41(4): 381–90. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-3-381-390> <https://elibrary.ru/kmmvgr> (in Russian)
53. Solomay T.V., Semenenko T.A., Blokh A.I. Prevalence of Epstein–Barr virus antibodies in different age groups in Europe and Asia: a systematic review and meta-analysis. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii*. 2021; 65(3): 276–86. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2021-65-3-276-286> <https://elibrary.ru/slyeb> (in Russian)
54. Burmagina I.A., Pozdeeva M.A., Agafonov V.M. Infectious mononucleosis in the northern region. *Sanitarnyy vrach*. 2014; (11): 38–41. <https://elibrary.ru/szojrb> (in Russian)
55. Solomay T.V., Semenenko T.A. Epstein–Barr viral infection is a global epidemiological problem. *Voprosy virusologii*. 2022; 67(4): 265–77. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-122> <https://elibrary.ru/cnyvgi> (in Russian)
56. Solomay T.V. Dynamics of morbidity and territorial spread of infectious mononucleosis. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii*. 2019; 63(4): 186–92. <https://doi.org/10.18821/0044-197X-2019-63-4-186-192> <https://elibrary.ru/aymphv> (in Russian)
57. Rostgaard K., Balfour H.H. Jr., Jarrett R., Erikstrup C., Pedersen O., Ullum H., et al. Primary Epstein–Barr virus infection with and without infectious mononucleosis. *PLoS One*. 2019; 14(12): e0226436. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226436>
58. Kuri A., Jacobs B.M., Vickaryous N., Pakpoor J., Middeldorp J., Giovannoni G., et al. Epidemiology of Epstein–Barr virus infection and infectious mononucleosis in the United Kingdom. *BMC Public Health*. 2020; 20(1): 912. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09049-x>
59. Belyakov V.D. General laws of functioning of parasitic systems (mechanisms of self-regulation). *Parazitologiya*. 1986; 20(4): 249–55. (in Russian)
60. Briko N.I., Mindlina A.Ya., Polibin R.V. Universality of changes in epidemic process manifestations of anthroponosis infections in recent decades. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2015; 55(5): 12–20. <https://elibrary.ru/zqjycd> (in Russian)
61. Briko N.I. Theoretical generalizations in epidemiology: from history to the present. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2018; 17(5): 5–16. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-5-5-16> <https://elibrary.ru/pkowvr> (in Russian)
62. Belyakov V.D., Yafaev R.Kh. *Epidemiology [Epidemiologiya]*. Moscow: Meditsina; 1989. (in Russian)
63. Semenenko T.A., Akimkin V.G., Burtseva E.I., Nozdracheva A.V., Simonova E.G., Tutel'yan A.V., et al. Characteristics of the epidemic situation associated with acute respiratory viral infections in the Russian Federation during the pandemic spread of COVID-19. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2022; 21(4): 4–15. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-4-4-15> <https://elibrary.ru/zovuqr> (in Russian)
64. Rednenko V.V., Semenov V.M., Korobov G.D. Epidemiological analysis of the annual dynamics of respiratory infections in a closed group. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh*. 2011; (1): 24–8. <https://elibrary.ru/qjhktx> (in Russian)
65. Kolesin I.D. An analysis of the displacement mechanism of predecessors by a pandemic strain. *Biofizika*. 2016; 61(6): 985–8. <https://doi.org/10.1134/S0006350916060105> <https://elibrary.ru/vyhdgd> (in Russian)
66. Akimkin V.G., Semenenko T.A., Ugleva S.V., Dubodelov D.V., Kuzin S.N., Yatsyshina S.B., et al. COVID-19 in Russia: epidemiology and molecular genetic monitoring. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2022; 77(4): 254–60. <https://doi.org/10.15690/vramn2121> <https://elibrary.ru/dozijs> (in Russian)

REFERENCES

1. Agaeva M.I., Agaeva Z.A. Characteristic features of the course of herpesvirus infections during pregnancy. *Klinicheskii razbor v obshchey meditsine*. 2022; (1): 49–55. <https://doi.org/10.47407/kr2022.3.1.00118> (in Russian)
2. Solomay T.V., Semenenko T.A., Karazhas N.V., Rybalkina T.N., Kormienko M.N., Bosh'yan R.E., et al. Assessing risks of infection with herpes viruses during transfusion of donor blood and its components. *Analiz riska zdorov'yu*. 2020; (2): 135–42. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.2.15> <https://elibrary.ru/mjiicr>
3. Fedorova I.M., Koteleva S.I., Kapustin I.V., Blyakher M.S., Tul'skaya E.A., Zvereva N.N., et al. Hormone therapy affecting interferon defense in children with infectious mononucleosis. *Infektsiya i im-*

DISCUSSION

21. Bilev A.E., Bileva N.A., Chupakhina L.V., Vandysheva T.V., Ariskina M.A. Is the theory of self-regulation of the epidemic process acceptable for the new coronavirus infection COVID-19? *Vestnik meditsinskogo instituta «REAVIZ». Reabilitatsiya, Vrach i Zdorov'e*. 2022; (4): 12–8. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.4.COVID.2> (in Russian)
22. Akimkin V.G., Kuzin S.N., Semenenko T.A., Ploskireva A.A., Dubodelov D.V., Tivanova E.V., et al. Characteristics of the COVID-19 epidemiological situation in the Russian Federation in 2020. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2021; 76(4): 412–22. <https://doi.org/10.15690/vramn1505> <https://elibrary.ru/zmowbe> (in Russian)
23. Akimkin V.G., Popova A.Yu., Ploskireva A.A., Ugleva S.V., Semenenko T.A., Pshenichnaya N.Yu., et al. COVID-19: the evolution of the epidemic in Russia. Report I: Manifestations of the COVID-19 epidemic process. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2022; 99(3): 269–86. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-276> <https://elibrary.ru/zxgtfd> (in Russian)
24. Popkova M.I., Utkin O.V. Genetic diversity of the Epstein–Barr virus: a modern view of the problem. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2022; 99(1): 93–108. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-228> <https://elibrary.ru/kbfbkm> (in Russian)
25. Solomay T.V., Malakhova M.V., Shitikov E.A., Bespyatykh D.A., Veselovskiy V.A., Semenenko T.A., et al. Epstein–Barr virus: evaluation of gp350 and EBNA2 gene variability. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya*. 2022; 40(3): 32–40. <https://doi.org/10.17116/molgen20224003132> <https://elibrary.ru/dmfrxl> (in Russian)
26. Kukushkina E.A., Koteleva S.I., Blyakher M.S., Fedorova I.M., Ramazanova Z.K., Zvereva N.N., et al. Altered interferon defense in children with dynamically changed infectious mononucleosis. *Infektsiya i immunitet*. 2021; 11(1): 157–64. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-TIP-1349> <https://elibrary.ru/asboym> (in Russian)
27. Ershov F.I., Ospel'nikova T.P., Narovlyanskiy A.N. Interferon status as a method of determination of nonspecific biomarkers of human immunopathology. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2019; (3): 91–9. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-3-91-99> <https://elibrary.ru/jmogdb> (in Russian)
28. Trisko A.A., Kolesnikova N.V., Avdeeva M.G., Chudilova G.A., Lomtadize L.V. Peculiarities of cellular immunity in acute Epstein–Barr virus infection. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 2015; 20(4): 13–5. <https://elibrary.ru/uhyrav> (in Russian)
29. Chuykova K.I., Popova O.A. Improvement of treatment of infectious mononucleosis in children. *Deitskie infektsii*. 2012; 11(4): 48–51. <https://elibrary.ru/phgfzl> (in Russian)
30. Nagovitsyna E.B. Modern approaches to diagnostics and treatment of Epstein–Barr virus infectious mononucleosis. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*. 2016; (3): 45–50. <https://elibrary.ru/wmwfxx> (in Russian)
31. Solomay T.V., Semenenko T.A., Tutel'yan A.V., Bobrova M.V. Epidemiological features of infection caused by the Epstein–Barr virus. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii*. 2021; 98(6): 685–96. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-139> <https://elibrary.ru/cyuyrd> (in Russian)
32. Solomay T.V., Semenenko A.V., Nikitina G.Yu., Shuvalov A.N. Predictive scenarios for the development of the epidemic process of Epstein–Barr virus infection in the absence of specific prevention measures and their implementation. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2023; 13(1): 60–9. <https://doi.org/10.18565/epidem.2023.13.1.60-9> (in Russian)
33. Solomay T.V., Filatov N.N. Seasonality of infection caused by the Epstein–Barr virus. *Zhurnal infektologii*. 2020; 12(4): 93–100. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-4-93-100> <https://elibrary.ru/dshwpx> (in Russian)
34. Solomay T.V., Filatov N.N., Kaira A.N., Lavrov V.F., Kuzin A.A., Lantsov E.V. Similarity of manifestations of epidemic processes of infectious mononucleosis and upper respiratory tract infections. *Vestnik Rossiyskoy Voенno-meditsinskoy akademii*. 2020; (3): 46–51. <https://elibrary.ru/fwocgg> (in Russian)
35. Korotchenko S.I. Problems of immunization of persons subject to military conscription. *Sanitarnyy vrach*. 2016; (12): 8–13. <https://elibrary.ru/xrmzgv> (in Russian)
36. Gotvyanskaya T.P., Mukasheva E.A., Nozdracheva A.V., Sipacheva N.B., Semenenko A.V., Ignat'eva A.V., et al. Incidence and population immunity to influenza and ARVI in the context of the COVID-19 pandemic. *Sanitarnyy vrach*. 2023; (3): 153–63. <https://doi.org/10.33920/med-08-2303-03> (in Russian)
37. Solomay T.V., Semenenko T.A., Kuzin S.N., Akimkin V.G. Territorial features of the epidemic process of infection caused by the Epstein–Barr virus. *Epshteyna-Barr. Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*. 2021; 10(4): 81–9. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-4-81-89> <https://elibrary.ru/zsblzm> (in Russian)
38. Solomay T.V., Semenenko T.A., Isaeva E.I., Vetrova E.N., Chernyshova A.I., Romenskaya E.V., et al. COVID-19 and the risk of herpesvirus reactivation. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2021; 11(2): 55–62. <https://doi.org/10.18565/epidem.2021.11.2.55-62> <https://elibrary.ru/rgixoj> (in Russian)
39. Solomay T.V., Semenenko T.A., Filatov N.N., Kolbutova K.B., Oleynikova D.Yu., Karazhas N.V. The role of children and adults as a reservoir of pathogens during the seasonal rise in the incidence of upper respiratory tract infections. *Deitskie infektsii*. 2020; 19(3): 5–11. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-3-5-11> <https://elibrary.ru/zchylf> (in Russian)
40. Gralton J., Tovey E., McLaws M.L., Rawlinson W.D. The role of particle size in aerosolised pathogen transmission: a review. *J. Infect*. 2011; 62(1): 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2010.11.010>
41. Farisyi M.A., Sufiawati I. Detection of Epstein–Barr virus DNA in saliva of HIV-1-infected individuals with oral hairy leukoplakia. *Oral Dis*. 2020; 26(Suppl. 1): 158–60. <https://doi.org/10.1111/odi.13400>
42. Koshy E., Mengting L., Kumar H., Jianbo W. Epidemiology, treatment and prevention of zoster: A comprehensive review. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol*. 2018; 84(3): 251–62. https://doi.org/10.4103/ijdv.IJDVL_1021_16
43. Suarez F., Lortholary O., Hermine O., Lecuit M. Infection-associated lymphomas derived from marginal zone B cells: a model of antigen-driven. *Blood*. 2006; 107(8): 3034–44. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-09-3679>
44. Sinityn M.V., Bogorodskaya E.M., Rodina O.V., Kubrakova E.P., Romanova E.Yu., Bugun A.V. The damage of the central nervous system in the patients with tuberculosis in modern epidemiological conditions. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*. 2018; 7(1): 111–20. <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2018-00015> <https://elibrary.ru/yshtny> (in Russian)
45. Mordyk A.V., Sitnikova S.V., Puzyreva L.V., Nazarova O.I., Fursevich L.N. Manifestations of HIV infection associated with the results of treatment of tuberculosis in patients admitted to a specialized hospital. *VICH-infektsiya i immunosupressii*. 2015; 7(1): 69–75. <https://elibrary.ru/tnbset> (in Russian)
46. Solomay T.V., Semenenko T.A., Filatov N.N., Vedunova S.L., Lavrov V.F., Smirnova D.I., et al. Reactivation of Epstein–Barr virus (Herpesviridae: Lymphocryptovirus, HHV-4) infection during COVID-19: epidemiological features. *Voprosy virusologii*. 2021; 66(2): 152–61. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-40> <https://elibrary.ru/nhbzyr> (in Russian)
47. Rooney B.V., Crucian B.E., Pierson D.L., Laudenslager M.L., Mehta S.K. Herpes virus reactivation in astronauts during spaceflight and its application on earth. *Front. Microbiol*. 2019; 10: 16. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00016>
48. Mehta S.K., Bloom D.C., Plante I., Stowe R., Feiveson A.H., Renner A., et al. Reactivation of latent Epstein–Barr virus: a comparison after exposure to gamma, proton, carbon, and iron radiation. *Int. J. Mol. Sci*. 2018; 19(10): 2961. <https://doi.org/10.3390/ijms19102961>