

ИММУНОЛОГИЯ

© ХАЛТУРИНА Е.О., МИРОНОВ А.Ю., 2023

Халтурина Е. О.¹, Миронов А. Ю.^{2,3}

ОСОБЕННОСТИ ПРОФИЛЯ СЫВОРОТОЧНЫХ ЦИТОКИНОВ У ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С АТИПИЧНЫМИ ХРОНИЧЕСКИМИ АКТИВНЫМИ ГЕРПЕСВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет), 125009, Москва, Россия;

²ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, 125212, Москва, Россия;

³Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, 115682, Москва, Россия

Изучение особенностей функционирования иммунной системы, цитокинового профиля у пациентов с атипичными хроническими активными герпесвирусными инфекциями (АХА-ГВИ) является актуальной задачей с точки зрения понимания механизмов нейроиммуновоспаления, оценки риска его развития, прогноза активации ко-инфекций. Цель работы: определение концентрации ряда про- и противовоспалительных цитокинов периферической крови пациентов, страдающих АХА-ГВИ, для уточнения особенностей иммунопатогенеза, лежащих в основе нарушений нейро-иммунно-эндокринной регуляции, определения диагностических критериев аМСИ (amnesic mild cognitive impairment), с возможностью последующей оценки эффективности персонализированных программ этиологической и иммуномодулирующей терапии. Под нашим наблюдением на базе КДЦ «Медси на Белорусской» (Москва) находились 126 пациентов обоих полов в возрасте от 23 до 68 лет, страдающих АХА-ГВИ. Группу сравнения составляли 30 условно здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами группы исследования (ГИ). В комплексе исследования помимо общепринятых методов (сбор анамнеза, методы физического обследования, ОАК и пр.) для детекции ГВИ и определения уровня сывороточных цитокинов использован метод ИФА; метод ПЦР – для обнаружения генома вирусов в биоматериалах. Исследование одобрено комиссией по вопросам этики, у всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании. Статистический анализ произведён при помощи адекватных методов статистических исследований. Полученные результаты определения уровня провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF α при ГВИ свидетельствуют о развившемся дисбалансе иммунной системы с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов на фоне атипичного хронического активного течения вирусного процесса. Показано, что изменения концентрации изученных цитокинов в сыворотке крови пациентов, страдающих этой формой ГВИ, зависят от степени тяжести патологического процесса, характера инфицирования: моно или микст-АХА-ГВИ. Определение содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных ГВИ может использоваться в клинической лабораторной диагностике как дополнительный диагностический маркёр тяжести и прогноза течения заболевания, в том числе и для определения диагностических критериев мягкого когнитивного снижения амнестического типа, выявляет определённые перспективы для его использования с целью выбора тактики иммуномодулирующей терапии у пациентов с АХА-ГВИ.

Ключевые слова: герпесвирусные инфекции (ГВИ); противовирусная защита; цитокины; иммунокомпрометированные пациенты.

Для цитирования: Халтурина Е. О., Миронов А. Ю. Особенности профиля сывороточных цитокинов у иммунокомпрометированных пациентов с атипичными хроническими активными герпесвирусными инфекциями. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68 (2): 88-94. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-2-88-94>

Для корреспонденции: Халтурина Евгения Олеговна, канд. мед. наук, доц., доц. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии им. академика А. А. Воробьева; e-mail: jane_k@inbox.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 18.01.2023

Принята к печати 20.01.2023

Опубликовано 00.02.2023

Khalturina E. O.¹, Mironov A. Yu.^{2,3}

FEATURES OF SERUM CYTOKINES PROFILE IN IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS WITH ATYPICAL CHRONIC ACTIVE HERPESVIRUS INFECTIONS

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 125009, Moscow, Russia;

²G. N. Gabrichevsky research institute for epidemiology and microbiology of the Rospotrebnadzor, 125212, Moscow, Russia;

³Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the FMBA of Russia, 115682, Moscow, Russia

The study of the immune system disorders, the cytokine profile in patients with atypical chronic active herpesvirus infections (ACA-HVI) is a very urgent task in terms of understanding the mechanisms of neuroinflammation, assessing the risk of its development, and predicting the activation of co-infections. Aim: study of serum pro- and anti-inflammatory cytokines level of patients suffering from ACA-HVI to clarify the features of immunopathogenesis underlying disorders of neuro-immune-endocrine

regulation, determine the diagnostic criteria for aMCI (amnesia mild cognitive impairment-mild cognitive decline of the amnesic type), with the possibility of subsequent evaluation of the effectiveness personalized programs of ethio, and immunotropic therapy. Under our supervision at the «Medsci CDC in Belorusskaya» (Moscow) there were 126 patients of both sexes aged 23 to 68 years suffering from ACA-HVI. The comparison group consisted of 30 conditionally healthy subjects comparable in sex and age to study group patients. In addition to traditional methods (history collection, physical examination methods, CBC, etc.), serodiagnostic methods with ELISA were used to detect herpes-viral infections, cytokine levels; PCR method for detecting the genome of viruses in biomaterials. The study was approved by the ethics committee, and all patients received informed consent to participate in the study. Statistical analysis was carried out using adequate methods of statistical research. Our results of determining the level of pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6 and TNF α in herpesvirus infection indicate that the immune system has developed an imbalance with the hyperproduction of pro-inflammatory cytokines against the background of an atypical chronic active course of the viral process. We have shown that changes in the concentration of studied cytokines in the serum of patients suffering from this form of herpes virus infections depended on the severity of the pathological process, the nature of infection: mono or mixed-ACA-HVI. Determination of pro-inflammatory cytokines profile in the serum of patients with herpesvirus infection can be used as an additional diagnostic marker of the severity and prognosis of the course of the disease, including for determining the diagnostic criteria for mild cognitive decline of the amnesic type, identifies certain prospects for its use in order to choose the tactics of immunomodulatory therapy in patients with ACA-HVI.

Key words: *herpesvirus infection; antiviral defence; cytokines; immunocompromised patients.*

For citation: Khalturina E. O., Mironov A. Yu. Features of serum cytokines profile in immunocomposed patients with atypical chronic active herpesvirus infections. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68 (2): 88-94 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-2-88-94>

For correspondence: *Khalturina E.O.*, Dr. Sci. Med., Associated Professor of Microbiology, Virology and Immunology Department named after A. A. Vorobiev; e-mail: jane_k@inbox.ru

Information about authors:

Khalturina E.O., <https://orcid.org/0000-0002-8948-8983>;
Mironov A.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-8544-5230>.

Conflict of interest. *The authors declare no conflict of interest.*

Acknowledgment. *The study had no sponsorship.*

Received 18.01.2023

Accepted 20.01.2023

Published 00.02.2023

Введение. Характерной особенностью последнего десятилетия является стремительно прогрессирующее увеличение количества факторов, влияющих на возникновение, развитие, течение и исход инфекционных заболеваний и, в частности, герпесвирусных инфекций (ГВИ) как наиболее распространённых в популяции людей, уступающих пальму первенства только возбудителям ОРВИ и гриппа [1]. Пациенты с атипичным хроническим активным течением ГВИ (АХА-ГВИ) представляют собой гетерогенную группу, требующую не только верификации диагноза, но уточнения причины атипичного течения инфекции, выявления провоцирующих факторов, детализации наследственной предрасположенности и особенностей анамнеза заболевания, клинических проявлений и характера течения, определения дефектов функционирования основных звеньев системы противовирусной защиты организма, системы интерферонов, цитокиновой сети [2–4].

Выявление особенностей функционирования иммунной системы, цитокинового профиля, системы интерферонов у пациентов с АХА-ГВИ является оптимальной точкой приложения воздействий профилактического характера, предотвращающих частые рецидивы, корректирующих дисрегуляторные изменения в иммунной, нервной и эндокринной системах, восстанавливающих качество жизни пациентов [5–7].

Структура дефектов системы иммунитета у пациентов с АХА-ГВИ полиморфна, наблюдаются нарушения различных звеньев как врождённого, так и адаптивного звеньев иммунитета [8–10].

В механизмы противовирусной иммунной защиты организма вовлечён широкий спектр цитокинов (IL-1 β , IL-2, TNF α , IL-12, IL-18), действие которых опосредуется через стимуляцию синтеза интерферонов, активацию НК-клеток, общую регуляцию цитокинового каскада [12–14]. У ряда цитокинов (TNF α , IL-1 β , IL-6 и IL-12) описан прямой противовирусный эффект [12, 16]. Нарушение баланса цитокиновой сети с доминированием цитокинов, продуцируемых Th₂-лимфоцитами (IL-4, IL-10, IL-13), рассматривается как предрасполагающий фактор повышенной восприимчивости к инфицированию вирусом простого герпеса 1 типа (ВПГ-1) [15, 16]. При хроническом рецидивирующем течении вирусной инфекции клетки-продуценты цитокинов, помимо патоген-ассоциированных иммуностимулирующих сигналов, подвержены различным иммуносупрессивным влияниям [17, 18]. Данные о профиле сывороточных цитокинов у пациентов с ГВИ, как одной из основных характеристик эффективности функционирования иммунной системы, разрозненны и неоднозначны. Проведённые ранее исследования посвящены изучению цитокинового профиля пациентов, страдающих острыми и хроническими ГВИ, в момент обострения и в межрецидивный период [19, 20]. Изучение профиля про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов, страдающих особыми формами ГВИ – атипичными хроническими активными – ранее не проводилось. Выявление профиля сывороточных цитокинов у пациентов, страдающих АХА-ГВИ, актуально с точки зрения расширения представлений о механизмах им-

мунопатогенеза, лежащих в основе формирования этих форм ГВИ, для последующей разработки критериев оценки и прогноза иммунологической эффективности этиотропной и иммуномодулирующей терапии [21–23].

Цель исследования: определение концентрации ряда про- и противовоспалительных цитокинов периферической крови пациентов, страдающих АХА-ГВИ.

Материал и методы. Под наблюдением находились 126 пациентов обоего пола в возрасте от 23 до 68 лет, страдающих моно- и микст АХА-ГВИ – группа исследования (ГИ). Критерии включения пациентов в ГИ: наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании; возраст старше 18 лет и младше 70 лет; подтверждённый диагноз АХА-ГВИ (моно- или микст- вариант течения), ассоциированный с частыми повторными ОРВИ (более 8 эпизодов в год), частыми вирусно-бактериальными заболеваниями ЛОР-органов, органов мочеполового тракта. В клинической картине у пациентов, страдающих моно-АХА-ГВИ, ведущим клиническим проявлением инфекционного процесса являлись везикулярные высыпания на кожных покровах и слизистых оболочках различной распространённости и локализации, соответствующей тропизму герпесвируса, вызывающего данную форму АХА-ГВИ. Среди преобладающих симптомов выявлены субфебрилитет, регионарная лимфоаденопатия, появление озноба, головной боли, гипер- и парестезий в определённых дерматомах, продромы, предшествующие и сопровождающие рецидив ГВИ, наличие когнитивных нарушений, расстройств сна, бессонницы, выраженное снижение работоспособности.

У пациентов, страдающих микст- АХА-ГВИ, имели место более выраженные жалобы и клинические проявления дисфункции со стороны ЦНС и ПНС, к которым относятся длительное ощущение выраженной слабости, хронической усталости (СХУ – синдром хронической усталости), плохая переносимость адекватной физической нагрузки. Пациентов беспокоили повышенная потливость, непостоянные боли в горле, в мышцах и суставах, головные боли, субфебрильная температура, лимфоаденопатия, нарушение сна, снижение памяти, внимания, интеллекта, различные когнитивные нарушения, которые классифицируются как мягкое когнитивное снижение амнестического типа (amnesic mild cognitive impairment, aMCI) [24–27], реже – психогенная депрессия.

Диагноз АХА-ГВИ устанавливался на основании наличия клинических и лабораторных критериев этой формы инфекции. В комплексе исследования помимо общепринятых методов (сбор анамнеза, методы физического обследования, общий анализ крови и др.) для детекции ГВИ использован метод серодиагностики: определение антител классов IgM и IgG к различным антигенам вируса Эпштейна-Барр (VCA-virus capsid antigen – антиген вирусного капсида), EBNA-Epstein Barr Virus nuclear antigen (ядерный антиген), NA-early nuclear antigen (ранний антиген), антител IgM и IgG к цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу про-

стого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ-1/2 тип) с помощью ИФА тест-систем НПО «Диагностические системы» (Россия). Для детекции генома вирусов в биоматериалах (кровь, слюна, моча, соскоб с миндалин и задней стенки глотки) использован метод ПЦР-РВ и тест-системы «АмплиСенс» (Россия). Для определения уровня сывороточных цитокинов (интерлейкинов IL1 β , IL6, IL17, фактора некроза опухоли α -TNF α , рецепторного антагониста IL1- IL-1RA,) использован ИФА (Labsystems Multiskan Ascent, Финляндия) с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) и ЗАО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург) в соответствии с инструкциями производителей.

Для оценки выраженности клинических симптомов/критериальных признаков МЭ (менингоэнцефалита)/СХУ использована разработанная нами 5-бальная шкала. Наличие или отсутствие симптомов в зависимости от тяжести их проявления оценивалось в баллах от 0 до 5: 0 баллов – отсутствие симптомов; 1 балл – минимальные симптомы; 2 балла – средняя выраженность симптомов; 3 балла – тяжёлая степень; 4 балла – очень тяжёлая степень; 5 баллов – крайняя степень выраженности [29]. Для оценки когнитивного функционирования использована шкала CGI (Clinical Global Impression – шкала общего впечатления), краткая шкала оценки психического статуса (MMSE, Mini- Mental State Examination), MoCA-test (Монреальская шкала оценки когнитивных функций).

Группу сравнения (ГС) составили 30 условно здоровых лиц сопоставимых по полу и возрасту с пациентами ГИ.

Исследование одобрено комиссией по вопросам этики, у всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013) и на обработку персональных данных.

Статистический анализ произведён при помощи программного пакета Microsoft Excel 2019 и Statistica с применением критериев Манна-Уитни и Вилкоксона для сравнения независимых и связанных выборок. Результаты представляли в виде медианы (верхний и нижний квартиль) – Me(Q₁; Q₃). Для обработки полученных результатов использованы методы вариационной статистики с расчётом средних арифметических величин (M), ошибок средних арифметических величин (m), среднеквадратичных отклонений (δ). Статистически значимыми приняты результаты с $p < 0,05$.

Результаты. Анализ полученных данных продемонстрировал, что моно- ГВИ страдают 26,4% пациентов, из них 29,4% составляют пациенты с ГВИ, вызываемой вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ); 39,3% с ГВИ, вызываемой вирусом простого герпеса 1 типа (ВПГ-1); 16,5% – ГВИ, вызываемой вирусом простого герпеса 2 типа (ВПГ-2); 12,5% – цитомегаловирусом (ЦМВ) (рис. 1).

Микст-ГВИ инфицировано 73,6% пациентов. В структуре микст-АХА-ГВИ доминируют сочетания ВПГ-1 и ВПГ-2 в 21,2% случаев; ВЭБ и ВЧГ-6 тип – в 23,2% случаев; ВЭБ и ВПГ-1 – в 16,5% случаев, ВЭБ

и ВПГ-2 – в 13,2% случаев; ВЭБ и ЦМВ – в 12,7% случаев (рис. 2).

Оценка системного цитокинового профиля у пациентов с АХА-ГВИ продемонстрировала неоднозначный характер изменений в обеих группах пациентов, страдающих как моно-, так и микст-АХА-ГВИ.

Выявлено повышение концентрации одного из основных провоспалительных цитокинов IL1 β , что напрямую связано с активацией иммунного ответа по Th₁-пути, взаимосвязано с процессами воспаления и деструкции, и является неблагоприятным прогностическим фактором развития, в том числе, и нейроиммуновоспаления, лежащего в основе аМСИ [27]. Такой эффект установлен в обеих группах пациентов, страдающих АХА-ГВИ. В группе пациентов с микст-АХА-ГВИ наблюдалось увеличение концентрации IL-1 β в 10 раз относительно референсных значений нормы ($p < 0,05$). При моно- АХА-ГВИ этот показатель увеличен в 7 раз ($p < 0,05$). Наиболее выраженными и однонаправленными для пациентов, страдающих моно- и микст-АХА-ГВИ, являлись изменения IL-6, высокая концентрация которого является маркером многих воспалительных процессов. Отмечено возрастание содержания IL-6 в периферической крови при микст-АХА-ГВИ – в 6 раз ($p < 0,05$), а при моно-АХА-ГВИ – в 4 раза ($p < 0,05$). В отношении провоспалительного TNF α выявлено статистически значимое повышение его сывороточной концентрации в обеих группах исследования. При анализе уровня IL-17A

статистически значимых различий не выявлено, как между группами пациентов, страдающих АХА-ГВИ, так и по сравнению с группой условно здоровых лиц (см. таблицу, рис. 3).

При оценке противовоспалительных цитокинов установлен однонаправленный характер изменений в виде достоверного их возрастания в обеих группах пациентов с АХА-ГВИ относительно группы сравнения: в группах микст- и моно- АХА-ГВИ увеличение IL-1RA в 2,5 раза ($p < 0,05$) (см. табл. 1, рис. 3.). Несмотря на увеличение содержания противовоспалительного IL-1RA характерным является сдвиг баланса цитокинов с преобладанием провоспалительного ответа за счёт существенного возрастания TNF α и особенно IL-1 β и IL-6. Способность IL-6 смещать баланс Th₁/Th₂ в сторону последних и подавлять продукцию других провоспалительных цитокинов (IL-1 и TNF α) при определённых обстоятельствах делает его роль двойственной у пациентов, страдающих АХА-ГВИ. Ранее описана взаимосвязь реактивации латентной ГВИ с хронической экспрессией IL-6 [30-32].

Полученные данные находятся в соответствии со сведениями научной литературы о том, что у пациентов с АХА-ГВИ имеются стойкие нарушения в системе иммунитета в виде гиперпродукции провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1 β , IL-6), что обуславливает высокую частоту активации ко-инфекций и риск развития нейроиммуновоспаления [30-32]. Соответствующая иммунокорректирующая терапия может

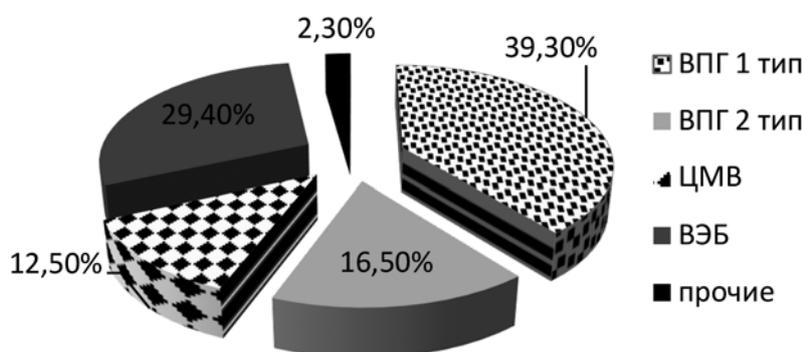


Рис. 1. Этиологическая структура моно-ГВИ.

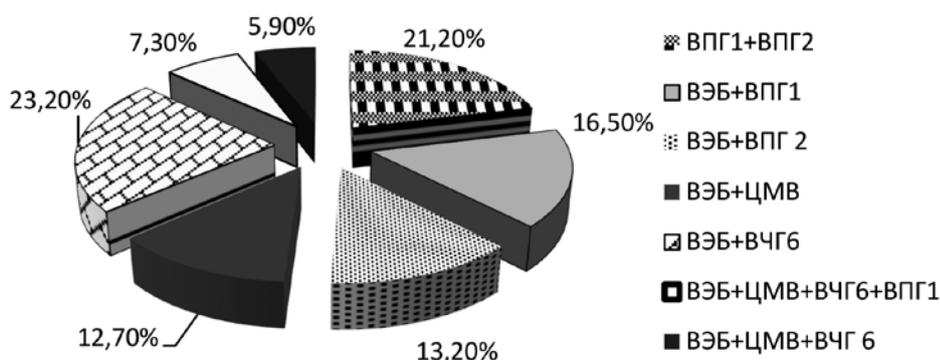


Рис. 2. Этиологическая структура микст-ГВИ.

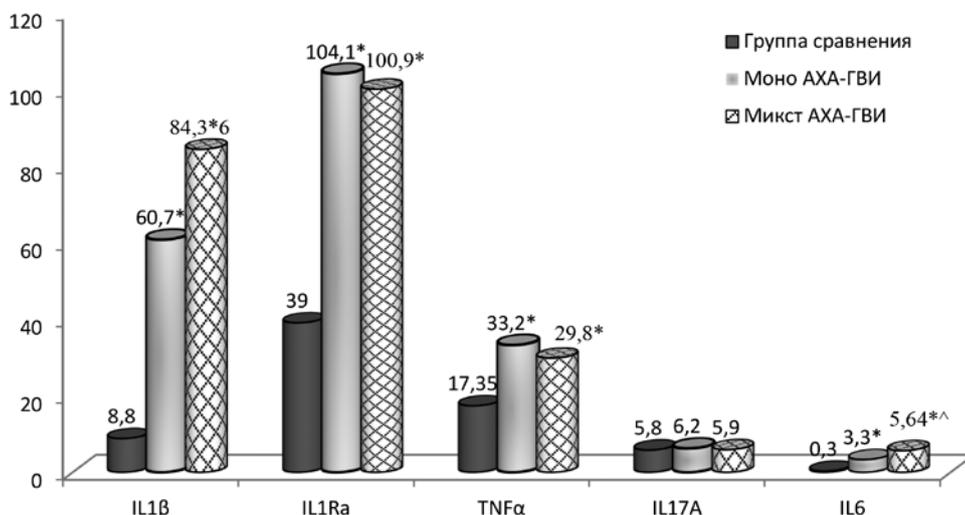


Рис. 3. Цитокиновый профиль у пациентов, страдающих моно- и микст- АХА-ГВИ (в пг/мл). * – Статистически значимые различия по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$); ^ – статистически значимые различия между клиническими группами ($p < 0,05$).

Профиль цитокинов периферической крови пациентов, страдающих моно- и микст АХА-ГВИ (в пг/мл) (Ме (Q1;Q3))

Показатели	IL-17A пг/мл	IL-1RA пг/мл	IL-6 пг/мл	TNFα пг/мл	IL-1β пг/мл
Группа сравнения	5,80 (5,35;6,0)	39,0 (37,2; 48,7)	0,30 (0,28;0,33)	17,35 (14,90;19,90)	8,8 (10,1;7,1)
Группа микст-АХА-ГВИ	5,9 (5,8;6,1)	100,98 (77,4;143,5)*	3,30 (2,92;3,98)*	29,84 (21,4;38,9)*	84,3 (73,1;96,1)*
Группа моно-АХА-ГВИ	6,2 (5,8;6,4)	104,1 (89,6;145,6)*^	5,64 (4,53;7,31)*^	33,3 (27,5;39,4)*	60,7 (51,9;64,9)*^

Примечание. * – Статистически значимые различия по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$); ^ -статистически значимые различия между клиническими группами ($p < 0,05$).

способствовать восстановлению нормального цитокинового баланса с увеличением выработки интерферона, и позволит снизить частоту ко-инфицирования и неблагоприятных исходов нейроиммуновоспаления со стороны ЦНС и ПНС у пациентов с АХА-ГВИ.

Обсуждение. Не вызывает сомнений тот факт, что иммунные механизмы так или иначе участвуют в развитии практически любых патологических состояний, являясь при этом либо их причиной, либо следствием, и ведут к хронизации основного заболевания и его осложнениям. Результаты определения уровня провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6, TNFα при ГВИ свидетельствуют о развившемся дисбалансе иммунной системы на фоне атипичного хронического активного течения ГВИ. Изменения концентрации изученных цитокинов в сыворотке крови пациентов, страдающих этой формой ГВИ, зависят от степени тяжести патологического процесса, характера инфицирования: моно- или микст-АХА-ГВИ. Возможно, что рецидивирующий характер течения ГВИ связан в той или иной степени с активацией гиперпродукции IL-6. Выявленные нарушения функционирования цитокиновой сети создают предпосылки для поддержания вялотекущего воспалительного процесса, при

кажущемся клиническом улучшении и повышают вероятность частых обострений хронических воспалительных заболеваний, рекуррентных вирусных инфекций, индуцируемых различными негативными факторами (действие стрессоров, переохлаждение, приём лекарственных препаратов и т. д.) Полученные данные об однотипности и стабильности нарушений цитокинового профиля у пациентов с моно- и микст АХА-ГВИ свидетельствуют не в пользу транзиторности функциональных дефектов иммунной системы, а подтверждают мнение о наличии вторичного иммунодефицита, что требует особого внимания к таким пациентам, поскольку именно они имеют высокий риск формирования соматической патологии, прежде всего инфекционно-воспалительного генеза.

Заключение. Определение содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных ГВИ может использоваться в клинической лабораторной диагностике как дополнительный диагностический маркер тяжести и прогноза течения заболевания, в том числе и для определения диагностических критериев аМСЛ, выявляет определенные перспективы для его использования с целью выбора тактики иммуномодулирующей терапии у пациентов с АХА-ГВИ.

Полученные данные обосновывают необходимость разработки новых подходов к проведению персонализированных программ интерфероно- и иммунотропной терапии, проводимых в рамках реализации интеграционной программы коррекции иммунной системы иммунокомпрометированных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 3, 19, 22, 24-28, 32
см. REFERENCES)

1. Баскакова Д.В., Халдин А.А., Бирко Н.И. Клинико-эпидемиологические характеристики заболеваний, вызванных вирусом простого герпеса. *Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение «Герпес»*. 2006; 2: 26-30.
2. Булгакова В. А., Балаболкин И. И., Катосова Л. К., Сенцова Т.Б., Зубкова И.В., Седова М.С. Персистирующая вирусная инфекция у детей с бронхиальной астмой. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2011; 2: 6-12.
4. Миронов А.Ю., ред. Основы клинической микробиологии и иммунологии: учебное пособие для студентов медицинских вузов. Ростов-на-Дону: Ростовский государственный медицинский университет; 2011. ISBN 978-5-7453-0365-4.
5. Ковтун Т.А., Тутельян А.В., Шабалина С.В. Современные представления об эпидемиологии и этиологии острых респираторных заболеваний дыхательных путей у детей. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2010;54 (5): 41-4.
6. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Леписева И.В. Современные возможности эффективной иммунопрофилактики острых респираторных инфекций в программах оздоровления часто болеющих детей. *Детские инфекции*. 2011;1:56-9.
7. Маркова Т.П. Часто болеющие дети. Взгляд иммунолога. М.: Торус Пресс; 2014.
8. Агапова Е.И. Состояние иммунного статуса у часто болеющих детей. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2015; 5(5):595.
9. Карпова Н.И. Врожденный и адаптивный иммунитет при острой респираторной патологии у часто болеющих детей. *Забайкальский медицинский вестник*. 2011; 2:66-9.
10. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология. М.: Медицинская литература; 2009.
11. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: Учебник для студентов медицинских вузов. Воробьев А.А., Быков А.С., Бойченко М.Н., ред. 3-е издание, исправленное. М.: Медицинское информационное агентство; 2022. ISBN 978-5-9986-0478-2.
12. Алфёрова Е.В., Дубовик О.Л. Охрана окружающей среды и качество жизни: правовые аспекты. Сборник научных трудов. М.: Издательство РАН; 2011.
13. Антипов М.О. Влияние интенсивности заболеваемости инфекционными болезнями на эпидемическую ситуацию по хроническим болезням желудочно-кишечного тракта. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2020; 19 (5):61-8.
14. Баранаева Е.А. Острые респираторные вирусные инфекции у детей: клинические особенности, современные возможности профилактики и лечения. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2016; 2:6-15.
15. Соминина А.А., Грудинин М.П., Еропкин М.Ю., Карпова Л.С., Писарева М.М., Комиссаров А.Б. и др. Анализ пандемии гриппа в России как части глобального процесса по материалам референс-центра по мониторингу гриппа. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2011; 3: 20-6.
16. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Камаев И.А. Часто болеющие дети. Нижний Новгород: Нижегородская государственная медицинская академия; 2003.
17. Баранаева Е.А. Острые респираторные вирусные инфекции у детей: клинические особенности, современные возможности профилактики и лечения. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2016; 2:6-15.
18. Горейко Т.В., Калинин Н.М., Дрыгина Л.Б. Современные представления об иммунопатогенезе инфекции, вызванной

- вирусом Эпштейна-Барр. *Инфекция и иммунитет*. 2011; 1 (2):121-30.
20. Новикова И.А., Романива О.А. Особенности продукции цитокинов при рецидивирующей герпетической инфекции. *Медицинская иммунология*. 2013; 15 (6): 571-6.
21. Марданлы С.С., Марданлы С.Г., Казаков А.А., Демкин В.В., Затевалов А.М., Миронов А.Ю. Разработка ПЦР тест-системы для детекции вируса герпеса человека 7 типа. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67(11):658-62. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-11-658-662.
23. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А., Халтурина Е.О., Малиновская В.В. Врожденные и приобретенные интерферонопатии, ассоциированные с нетипично протекающими вирусными инфекциями и с COVID-19 (монография). СПб: Диалог; 2022. ISBN: 978-8469-0157-5.
30. Халтурина Е.О., Нестерова И.В., Маркова Т.П. Оптимизированная программа таргетной комбинированной интерфероно- и иммунотерапии в лечении атипичных хронических активных герпесвирусных ко-инфекций. *Эффективная фармакотерапия*. 2022; 18 (1): 44-9.

REFERENCES

1. Baskakova D.V., Khaldin A.A., Birko N.I. Clinical and epidemiological characteristics of diseases caused by herpes simplex virus. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. Prilozhenie «Gerpes»*. 2006; 2: 26-30. (in Russian)
2. Bulgakova V.A., Balabolkin I.I., Katosova L.K., Sentsova T.B., Zubkova I.V., Sedova M.S. Persistent viral infection in children with bronchial asthma. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*. 2011; 2: 6-12. (in Russian)
3. Posfay-Barbe K.M., Barazzone-Argiroffo C., Siegrist C.A. Recurrent lower respiratory tract infection in children: when and how should they be investigated. *Revue médicale suisse*. 2005; 16.1(7):493-8.
4. Mironov A.Yu. Fundamentals of clinical microbiology and immunology: a textbook for medical students. [Osnovy` klinicheskoy mikrobiologii i immunologii: uchebnoe posobie dlya studentov meditsinskikh vuzov]. Rostov-na-Donu: Rostovskiy gosudarstvennyi meditsinskiy universitet; 2011. ISBN 978-5-7453-0365-4. (in Russian)
5. Kovtun T.A., Tutel'yan A.V., Shabalina S.V. Current insights into the epidemiology and etiology of acute respiratory airway diseases in children. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*. 2010; 54 (5): 41-4. (in Russian)
6. Korovina N.A., Zaplatnikov A.L., Lepiseva I.V. Current possibilities of effective immunoprophylaxis of acute respiratory infections in health programs for often ill children. *Detskie infektsii*. 2011; 1:56-9. (in Russian)
7. Markova T.P. Often sick children [Chasto boleyushhie deti. Vzglyad immunologa]. Moscow: Torus Press; 2014. (in Russian)
8. Agapova E.I. Immune status in frequently ill children. *Byulleten` meditsinskikh internet-konferentsiy*. 2015; 5(5):595. (in Russian)
9. Karpova N.I. Innate and adaptive immunity in acute respiratory pathology in frequently ill children. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik*. 2011; 2:66-9. (in Russian)
10. Novikov D.K., Novikov P.D. Clinical immunopathology. [Klinicheskaya immunopatologiya]. Moscow: Meditsinskaya Literatura; 2009. (in Russian)
11. Medical microbiology, virology and immunology: A textbook for medical students. [Meditsinskaya mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya: Uchebnik dlya studentov meditsinskikh vuzov]. Vorob'yov A.A., By'kov A.S., Boychenko M.N., eds. 3rd ed. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2022. ISBN 978-5-9986-0478-2. (in Russian)
12. Alfeyorova E.V., Dubovik O.L. Environmental protection and quality of life: legal aspects. [Okhrana okruzhayushchey sredy` i kachestvo zhizni: pravovye aspekty. Sbornik nauchnykh trudov]. Moscow: Izdatel'stvo Rossiyskoy akademii nauk; 2011. (in Russian)
13. Antipov M. O. Impact of infectious disease incidence intensity on the epidemic situation for chronic gastrointestinal diseases. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*. 2020; 19 (5):61-8. (in Russian)

IMMUNOLOGY

14. Baranaeva E. A. Acute respiratory viral infections in children: clinical features, modern possibilities for prevention and treatment. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e*. 2016; 2:6-15. (in Russian)
15. Sominina A. A., Grudinina M. P., Eroshkin M. Yu., Karpova L.S., Pisareva M.M., Komissarov A.B. et al. Analysis of the influenza pandemic in Russia as part of the global process based on the materials of the influenza monitoring reference center. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2011; 3: 20-6. (in Russian)
16. Al'bitskiy V.Yu., Baranov A. A., Kamaev I. A. Often sick children. [Chasto boleyushchie deti]. Nizhniy Novgorod: Nizhegorodskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya; 2003. (in Russian)
17. Baranaeva E. A. Acute respiratory viral infections in children: clinical features, modern possibilities for prevention and treatment. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e*. 2016; 2: 6-15. (in Russian)
18. Goreyko T.V., Kalinina N.M., Dry'gina L.B. Current insights into immunopathogenesis of Epstein-Barr virus infection. *Infektsiya i immunitet*. 2011; 1 (2):121-30. (in Russian)
19. Akmeeva A. S., Zhamborova R. B., Aloeva A., Kakhidov A.M., Abdulkadyrova I. D., Altamirova D. M. et al. Cytokine status in patients with recurrent herpes infection. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 66 (5-6): 35-9. DOI: 10.24411/0235-2990-2021-66-5-6-35-39.
20. Novikova I.A., Romanova O.A. Features of cytokine production in recurrent herpes infection. *Meditsinskaya immunologiya*. 2013; 15 (6): 571-6. (in Russian)
21. Mardanly S.S., Mardanly S.G., Kazakov A.A., Demkin V.V., Zatevalov A.M., Mironov A.Yu. Development of PCR test system for detection of human herpes virus type 7. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2022; 67(11):658-62. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-11-658-662. (in Russian)
22. Jiang J., Zhao M., Chang C., Wu H., Lu Q. Type I Interferons in the Pathogenesis and Treatment of Autoimmune Diseases. *Clin. Rev. Allergy Immunol*. 2020; 59(2):248-72. DOI: 10.1007/s12016-020-08798-2. PMID: 32557263 Review.
23. Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Chudilova G.A., Khalturina E.O., Malinovskaya V.V. Congenital and acquired interferonopathies associated with atypically occurring viral infections and with COVID-19 (monograph). [Vrozhdynny'e i priobretynny'e interferonopatii, assotsirovanny'e s netipichno protekayushchimi virusnymi infektsiyami i s COVID-19 (monografiya)]. St. Petersburg: Dialog; 2022. ISBN: 978-8469-0157-5. (in Russian)
24. Zilka N., Kazmerova Z., Jadhav S. Neradil P., Aladar Madari A., Obetkova D. et al. Who fans the flames of Alzheimer's disease brains? Misfolded tau on the crossroad of neurodegenerative and inflammatory pathways. *J. Neuroinflammation*. 2012; 9:47.
25. Li, X., Zhang Z.J. Neuropsychological and Neuroimaging Characteristics of Amnesic Mild Cognitive Impairment Subtypes: A Selective Overview. *CNS Neurosci. Ther.* 2015; 21(10):776-83.
26. Michaud, T.L. Su D., Siahpush M. Siahpush M., Murman D.L. The Risk of Incident Mild Cognitive Impairment and Progression to Dementia Considering Mild Cognitive Impairment Subtypes. *Dement. Geriatr. Cogn. Dis. Extra*. 2017; 7(1):15-29.
27. Gao Q., Gwee X., Feng L., Zin Nyunt M.S., Feng L., Collinson S.L. et al. Mild Cognitive Impairment Reversion and Progression: Rates and Predictors in Community-Living Older Persons in the Singapore Longitudinal Ageing Studies Cohort. *Dement. Geriatr. Cogn. Dis. Extra*. 2018; 8(2):226-37.
28. Pandya, S.Y., Lacritz L.H., Weiner M.F., Deschner M., Woon F.L. Predictors of Reversion from Mild Cognitive Impairment to Normal Cognition. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord*. 2017; 4(3-4):204-14.
29. Khalturina E.O., Nesterova I.V., Markova T.P. Optimized program of targeted combined interferon and immunotherapy in the treatment of atypical chronic active herpes co-infections. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2022; 18 (1): 44-9. (in Russian)
30. Zheng C., Zheng, Zhou X.W., Wang J.Z. The dual roles of cytokines in Alzheimer's disease: update on interleukins, TNF- α , TGF- β and IFN- γ . *Transl. Neurodegener.* 2016; 5: 7.
31. Magaki S., Mueller C., Dickson C., Kirsch W. Increased production of inflammatory cytokines in mild cognitive impairment. *Exp. Gerontol*. 2007; 42(3): 233-40.
32. Olson L., Humpel C. Growth factors and cytokines/chemokines as surrogate biomarkers in cerebrospinal fluid and blood for diagnosing Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Exp. Gerontol*. 2010; 45(1):41-6.