

ИММУНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Халтурина Е.О.^{1,5}, Нестерова И.В.^{2,4,5}, Миронов А.Ю.^{3,4}

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ИНТЕРФЕРОНОПАТИЙ У ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С АТИПИЧНЫМИ ХРОНИЧЕСКИМИ АКТИВНЫМИ ГЕРПЕСВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

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

²ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов Министерства науки и высшего образования РФ, 117198, Москва, Россия;

³ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, 125212, Москва, Россия;

⁴Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, 115682, Москва, Россия;

⁵Клинико-диагностический центр «Медси на Белорусской», 123056, Москва, Россия

Изучение особенностей функционирования, выявление дисрегуляторных нарушений в системе интерферонов, как одной из важнейших составляющих системы противовирусной защиты, у пациентов с АХА-ГВИ необходимо для понимания молекулярных механизмов иммунопатогенеза и создания основы персонализированных программ таргетной иммунотерапии, с последующей разработкой лабораторных критериев оценки их эффективности. Цель: изучение особенностей функционирования системы IFN у пациентов, страдающих АХА-ГВИ, с возможностью последующего проведения лабораторной оценки эффективности персонализированных программ интерфероно- и иммунотропной терапии. Под нашим наблюдением на базе КДЦ «Медси на Белорусской» (г. Москва) находились 56 пациентов обоих полов в возрасте от 18 до 70 лет, страдающих АХА-ГВИ. Группу сравнения составляли 30 условно здоровых лиц сопоставимых по полу и возрасту с пациентами ГИ. В программу обследования помимо общепринятых методов (сбор жалоб, анамнеза, осмотр, ОАК, ОАМ и пр.) включен метод серодиагностики (детекция ГВИ и определение уровня сывороточного IFN, спонтанной и индуцированной продукции IFN α и IFN γ методом ИФА); молекулярно-генетические исследования (метод ПЦР-РВ – 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. У всех пациентов с АХА-ГВИ выявлены различные дефекты функционирования системы интерферонов (интерферопатии): показано достоверное снижение уровня сывороточного IFN α в 1,6 раза у 100% пациентов ГИ и IFN γ в 0,8 раза у 87,3%, снижение продукции индуцированного IFN α в 4, 7 раз зафиксировано в 100% случаев, в то время как снижение индуцированной продукции IFN γ в 5,5 раз зафиксировано у 48%. Полученные результаты свидетельствуют о развившемся дисбалансе в системе IFN на фоне атипичного хронического активного течения вирусного процесса. Определение концентрации сывороточных IFN α и IFN γ , спонтанной и индуцированной продукции IFN α и IFN γ у пациентов с АХА-ГВИ может быть использовано в клинической лабораторной диагностике для диагностики интерферопатий и с целью выбора тактики иммуномодулирующей терапии и последующей лабораторной оценки её эффективности.

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

Для цитирования: Халтурина Е.О., Нестерова И.В., Миронов А.Ю. Клиническая лабораторная диагностика интерферопатий у иммунокомпрометированных пациентов с атипичными хроническими активными герпесвирусными инфекциями. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68 (5): 266-271. DOI: <https://doi.org/10.51620.0869-2084-2023-68-5-266-271>

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 27.03.2023

Принята к печати 05.04.2023

Опубликовано 15.05.2023

Khalturina E.O.^{1,5}, Nesterova I.V.^{2,4,5}, Mironov A.Yu.^{3,4}

CLINICAL LABORATORY DIAGNOSTICS OF INTERFERONOPATHIES IN IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS WITH ATYPICAL CHRONIC ACTIVE HERPESVIRUS INFECTIONS

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

²The Peoples' Friendship University of Russia, 117198, Moscow, Russia;

³G. N. Gabrichevsky research institute for epidemiology and microbiology of the Rospotrebnadzor, 125212, Moscow, Russia;

⁴Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the FMBA of Russia, 115682, Moscow, Russia;

⁵Clinical Diagnostic Center «Medsi on Belorusskaya», 123056, Moscow, Russia

Studying the peculiarities of functioning, identifying dysregulatory disorders in the interferon system, as one of the most important components of the antiviral protection system, in patients with ACA-HVI is necessary for understanding the molecular mechanisms of immunopathogenesis and creating the basis for personalized targeted immunotherapy programs, with the subsequent development of laboratory criteria for assessing their effectiveness. Aim. studying the functioning characteristics of the IFN system in patients suffering from ACA-HVI with the possibility of subsequent laboratory assessment of the effectiveness of personalized interferon and immunotropic therapy programs. Material and methods. Under our supervision at the Medsi on Belorusskaya CDC (Moscow) there were 56 patients of both sexes aged 18 to 70 years suffering from ACA-HVI (SG). The comparison group (CG) consisted of 30 conditionally healthy subjects comparable in sex and age to SG patients. In addition to traditional methods (collection of complaints, history, examination, hemogram, etc.), the examination program used methods of serodiagnosis (detection of HVI and determination of serum IFN α level, spontaneous and induced IFN α production and IFN γ by ELISA); molecular genetic studies (PCR-RT – 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 is carried out using adequate methods of statistical research. Results. All patients with ACA-HVI showed various defects in the functioning of the interferon system (interferonopathy): showed a significant decrease in serum IFN α by 1.6 times in 100.0% of patients with CG and IFN γ by 0.8 times in 87.3%, a decrease in induced IFN α production by 4, 7 times was recorded in 100.0% of cases, while a decrease in induced IFN γ production by 5.5 times was recorded in 48.0%. The obtained results indicate the developed imbalance in the IFN system against the background of the atypical chronic active course of the viral process. Conclusion: Determination of the concentration of serum IFN α and IFN γ , as well as spontaneous and induced production of IFN α and IFN γ in patients with ACA-HVI can be used in clinical laboratory diagnostics to detection of interferonopathies, as well as to choose the tactics of immunomodulatory therapy in these patients.

Key words: herpesvirus infection; antiviral defence; interferon; interferonopathies; immunocompromised patients.

For citation: Khalturina E.O., Nesterova I.V., Mironov A.Yu. Clinical laboratory diagnostics of interferonopathies in immunocompromised patients with atypical chronic active herpesvirus infections. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68 (5): 266-271 (in Russ.). DOI: https://doi.org/10.51620.0869-2084-2023-68-5-266-271

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>;

Nesterova I.V., <https://orcid.org/0000-0002-5339-4504>;

Mironov A.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-8544-5230>.

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

Funding. The study had no sponsorship.

Received 27.03.2023

Accepted 05.04.2023

Published 15.05.2023

Введение. Интерфероны типа I (IFN) играют важную роль в развитии и модуляции противовирусного иммунного ответа, осуществляемого посредством экспрессии генов, стимулируемых IFN (ISG), через янус-киназу (JAK) и преобразователь сигналов и активатор транскрипции сигнального пути (STAT) – канонический путь активации [1]. IFN типа I может активировать передачу сигналов через STAT-независимые пути – неканоническая активация: через MAPK-митоген-активируемые протеинкиназы и PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназы [1,2]. Многочисленные клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы IFN координируют посттрансляционную модификацию (PTM) сигнальных молекул и эпигенетическую модификацию программ экспрессии генов, являющихся двумя важными механизмами регуляции передачи сигналов IFN и имеющих решающее значение для развития IFN-опосредованного иммунного ответа. Интервенция вирусов, и, в част-

ности, вирусов семейства *Herpesviridae*, нарушает функциональную активность системы IFN, что лежит в основе иммунопатогенеза, как самого инфекционного заболевания, так и развивающихся сопутствующих аутовоспалительных синдромов, ассоциированных с aberrантной активацией воспалительных реакций или неадекватным контролем над течением вирусной инфекции [2, 3].

Дисбаланс в работе системы IFN, отсутствие адекватного реагирования этой системы на вирусные стимулы рассматриваются как предрасполагающий фактор повышенной восприимчивости к инфицированию ВПГ-1 (вирус простого герпеса 1 типа), ВПГ-2 (вирус простого герпеса 2 типа), ВЭБ (вирус Эпштейна-Барр), ЦМВ (цитомегаловирус), ВГЧ 6 типа (вирус герпеса человека 6 типа) [4-8]. При хроническом рецидивирующем течении герпесвирусных инфекций (ГВИ) нарушается передача сигналов IFN типа I, которая модулируется с помощью различных

механизмов, таких как: 1) изменение активности и взаимодействия сигнальных компонентов с помощью РТМ; 2) модуляция транскрипции IFN-зависимого гена путём изменения состояний и функции хроматина с помощью эпигенетических механизмов, таких как модификация гистонов и ремоделирование хроматина. Данные об особенностях функционирования системы IFN у пациентов с ГВИ противоречивы [5, 7, 10–14]. Ранее проведённые многочисленные исследования посвящены изучению особенностей функционирования системы IFN у пациентов, страдающих острыми и хроническими, преимущественно моно-ГВИ. Изучение уровня IFN в сыворотке крови пациентов проводилось либо в момент обострения, либо в период ремиссии [15–17]. На рубеже XX века появились публикации об особой форме течения ГВИ – атипичной хронической активной ГВИ (АХА-ГВИ) [18]. В иммунологическом профиле этих пациентов в 100% случаев имеются изолированные и/или сочетанные нарушения функционирования основных звеньев системы противовирусной защиты организма, системы IFN – интерферопатии [18,19], цитокинового профиля [20]. Комплексного изучения особенностей системы IFN, включающего определение уровня сывороточных IFN α и IFN γ , спонтанной и индуцированной продукции IFN α и IFN γ у пациентов с АХА-ГВИ ранее не проводилось.

Изучение особенностей функционирования, выявление дисрегуляторных нарушений в системе интерферонов, как одной из важнейших составляющих системы противовирусной защиты у пациентов с АХА-ГВИ, необходимо для понимания молекулярных механизмов иммунопатогенеза данной формы ГВИ и создания основы персонализированных программ таргетной иммунотерапии, включающей интерферонотерапию, с последующей разработкой лабораторных критериев оценки их эффективности.

Цель исследования: изучение особенностей функционирования системы IFN у пациентов, страдающих АХА-ГВИ, для уточнения специфики их иммунопатогенеза, с возможностью последующего проведения лабораторной оценки эффективности персонализированных программ интерферон- и иммунотропной терапии.

Материал и методы. Под нашим наблюдением на базе КДЦ «Медси на Белорусской» находились 56 пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 70 лет, страдающих микст АХА-ГВИ – группа исследования (ГИ). Критериями включения пациентов в ГИ являлись: наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании; возраст старше 18 лет и младше 70 лет; подтверждённый диагноз АХА-ГВИ (микст-вариант течения). Критерии не включения пациентов в исследование: возраст младше 18 лет и старше 70 лет; беременность и лактация; наличие соматической тяжёлой сопутствующей патологии внутренних органов, сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата; курсы иммуномодулирующей терапии в анамнезе (последний курс не менее, чем за 6 месяцев до включения в исследование); низкая комплаентность пациента; острая

продуктивная психическая симптоматика; ВИЧ/СПИД, парентеральные вирусные гепатиты; наличие онкологических заболеваний на момент включения в исследование или в анамнезе. Критерии исключения пациентов из исследования: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании; беременность.

Диагноз АХА-ГВИ устанавливался на основании наличия клинических и лабораторных критериев этой формы инфекции. Помимо общепринятых методов (сбор жалоб и анамнеза, методы физического обследования, ОАК, ОАМ, биохимическое исследование крови и др.) в комплекс исследования включены методы серологической диагностики для детекции герпесвирусной инфекции (определение антител классов IgM и IgG к различным антигенам ВЭБ (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 ЦМВ, ВПГ-1/2 тип) с помощью ИФА тест-систем НПО «Диагностические системы» (Россия). Молекулярно-генетический метод исследования для детекции генома герпес-вирусов в биоматериалах (кровь, слюна, моча, соскоб с миндалин и задней стенки глотки) с применением ПЦР-РВ и тест-системы «АмплиСенс» (Россия). Для определения уровня сывороточных IFN α и IFN γ , спонтанной продукции IFN α и IFN γ использован метод ИФА (Labsystems Multiskan Ascent, Финляндия, тест-система ЗАО «Цитокин», г. Санкт-Петербург). Индуцированная продукция IFN α и IFN γ определялась методом ИФА после воздействия на мононуклеарные лейкоциты периферической крови пациентов специфических индукторов: вируса Ньюкасла и ФГА (фитогемагглютинин) соответственно с помощью тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) на приборе Labsystems Multiskan Ascent (Финляндия). Для оценки выраженности клинических симптомов/критериальных признаков МЭ (менингоэнцефалита)/СХУ использована разработанная нами 5-балльная шкала, где наличие или отсутствие симптомов в зависимости от тяжести их проявления оценивалась в баллах от 0 до 5, где 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 [27].

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

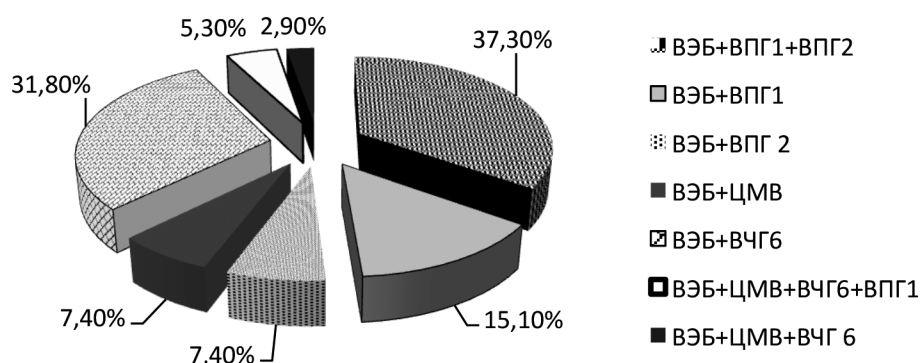


Рис. 1. Этиологическая структура микст-ГВИ.

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 были приняты результаты с $p < 0,05$.

Результаты. Анализ этиологической структуры ГВИ у пациентов ГИ продемонстрировал, что в структуре всех комбинаций микст-АХА-ГВИ преобладает ВЭБ. Лидирующие позиции занимают сочетания: ВЭБ и ВПГ-1 и ВПГ-2 в 37,3% случаев; ВЭБ и ВЧГ-6 типа – в 31,8% случаев; ВЭБ и ВПГ-1 – в 15,1% случаев, ВЭБ и ВПГ-2 – в 7,4% случаев; ВЭБ и ЦМВ – в 8,4% случаев (рис. 1).

В клинической картине у пациентов, страдающих микст-АХА-ГВИ, помимо топических клинических проявлений ГВИ, характерных для каждой нозологической формы этой инфекции, имели место неспецифические жалобы и клинические проявления дисфункциональных нарушений со стороны центральной и периферической нервной системы, вегетативные дисфункции. Одним из наиболее ярких клинических проявлений у пациентов ГИ является симптомокомплекс характерный для синдрома хронической усталости (СХУ), к клиническим проявлениям которого относят: ощущение выраженной усталости, длительную слабость, плохую переносимость физической активности, субфебрилитет, повышенную потливость, дискомфорт и боли в горле, мигрирующие боли различной локализации (цефалгии, миалгии, артралгии и др.), регионарные лимфаденопатии, когнитивные нарушения, расстройства сна, снижение памяти, интеллекта, концентрации внимания. Для оценки степени выраженности этих нарушений использована разработанная ранее «Шкала оценки выраженности клинических симптомов/критериальных признаков СХУ/МЭ (менингоэнцефалита)» [18]. У пациентов, страдающих микст-АХА-ГВИ, выраженность симптомов по указанной шкале составила 53,5 [46,5;60,5] балла, при этом максимальное количество баллов по этой шкале составляет 65,0 баллов и соответствует максимальной степени выраженности всех интервьюируемых симптомов.

Для комплексной оценки функционального состояния системы интерферонов у пациентов с АХА-ГВИ

проведено исследование концентрации IFNα и IFNγ в сыворотке крови (сывороточные IFNα и IFNγ), изучение индуцированной продукции IFNα и IFNγ под действием стандартных индукторов.

Изучение уровня индуцированной продукции IFNα лейкоцитами периферической крови произведено после его индукции *in vitro* эталонным индуктором IFNα – вирусом болезни Ньюкасла (ВБН). Нагрузочный тест, характеризующий IFNα продуцирующую способность лейкоцитов крови пациента, при котором в условиях *in vitro* моделируется инфицирование лейкоцитов его крови ВБН и определяется количество продуцируемого ими защитного белка – IFNα.

Изучение уровня продукции лейкоцитами периферической крови IFNγ произведено при его индукции *in vitro* эталонным индуктором IFNγ – фитогемагглютинином (ФГА). Нагрузочный тест, характеризующий IFNγ продуцирующую способность лейкоцитов крови пациента, при котором в условиях *in vitro* моделируется взаимодействие лейкоцитов крови с митогеном – ФГА и определяется количество продуцируемого при этом ими регуляторного белка – IFNγ.

Снижение концентрации сывороточных IFN обоих типов наблюдается у 98,3% пациентов ГИ. При этом частота встречаемости нарушений сывороточной продукции IFNα составляет 100%, нарушение сывороточной продукции IFNγ детектировано у 87,3% пациентов.

Показано достоверное снижение уровня сывороточного IFNα в 1,6 раза в ГИ, что соответствует 20,89 (18,7;21,9) пг/мл против 31,05 (29,2;35,0) пг/мл в группе сравнения ($p < 0,05$). Концентрация сывороточного IFNγ составила 40,0 (23,4;45,0) пг/мл у пациентов ГИ, что имеет статистически значимые различия с показателями группы сравнения 58,8 (48,6; 73,2) ($p > 0,05$) (рис. 2).

Изучение индуцированной продукции IFNα и IFNγ выявило снижение продукции индуцированного IFNα в 100% случаев, снижение индуцированной продукции IFNγ у 48% пациентов с АХА-ГВИ (см. таблицу).

Показано достоверное снижение уровня индуцированной продукции IFNα в 4,7 раза в ГИ, что соответствует 154,3 (110,8; 219,6) Ед/мл против 687 (560,1; 900,6) Ед/мл в группе сравнения ($p < 0,05$). Уровень индуцированной продукции IFNγ имеет ана-

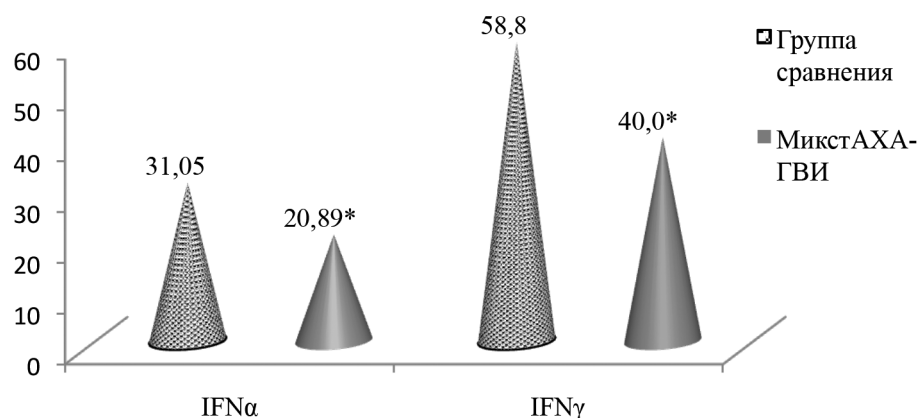


Рис. 2. Уровни сывороточных интерферонов у иммунокомпрометированных пациентов с микст-АХА-ГВИ.

* – статистически значимые различия по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$).

Продукция интерферонов α и γ у пациентов с АХА-ГВИ

Маркёр	Частота встречаемости нарушений, %
Индукцированный ИФН α	100,0
Индукцированный ИФН γ	48,0

логичную тенденцию к снижению и составляет 40,0 (27,4;68,6) Ед/мл у пациентов ГИ, что имеет статистически значимые различия с показателями группы сравнения 218,2 (126,5;312,8) ($p > 0,05$).

У пациентов с АХА-ГВИ выявлены различные дефекты функционирования системы интерферонов (интерферопатии), что обуславливает неполноценность ответа иммунной системы на вирусный инфекционный процесс и снижает эффективность противовирусной иммунной защиты. Выявленные нарушения в системе интерферонов могут быть обусловлены как наследственными изменениями в генах интерферона, так и носить приобретённый характер. Доказано, что герпесвирусы способны оказывать негативное, супрессорное влияние на различные звенья системы противовирусной иммунной защиты организма и системы IFN, используя при этом различные стратегии подавления и антигенной мимикрии.

Обсуждение. Полученные данные полностью коррелируют с результатами ранее проведённых исследований D.S. Derek, R.J. Keith [9] и H. Zhu [10], которые в тест-системах *in vitro* продемонстрировали способность ВПГ подавлять противовирусный иммунный ответ, в частности угнетать функциональную активность НК-клеток, продукцию IFN I и II типов, реализацию адаптивного клеточного иммунного ответа. Известно, что вирусный протеин ICP 34.5 нейтрализует действие IFN- α/β , обращая фосфорилирование эукариотического иницирующего фактора-2 α , опосредованного протеинкиназой R. При этом сама протеинкиназа R является центральным компонентом индукции TNF α , IL-6 и хемокина RANTES при герпесвирусных инфекциях. По данным литературы, белок BGLF2 ВЭБ рекрутирует ферменты клетки-хозяина для удаления фосфатной группы из STAT1, тем

самым инактивируя её активность и перенаправляет STAT2 на деградацию, что ведёт к дефектной экспрессии интерферонстимулированных генов (ISG) и нарушению синтеза IFN I типа, а, следовательно, к снижению противовирусной иммунной защиты. Полученные данные о наличии сочетанных дефектов в работе системы IFN, а именно: нарушение спонтанной и индуцированной продукции IFN обоих типов, снижение сывороточных концентраций IFN α и IFN γ , свидетельствуют о наличии интерферопатии у этой группы пациентов. Наличие интерферопатии предопределяет неполноценность противовирусного иммунного ответа, способствуя хронизации ГВИ, их атипичному течению.

Заключение. Определение концентрации сывороточных IFN α и IFN γ , спонтанной и индуцированной продукции IFN α и IFN γ у пациентов с ГВИ может быть использовано в клинической лабораторной диагностике для изучения особенностей функционирования и выявления дисрегуляторных нарушений в системе интерферонов – диагностике интерферопатий. Полученные данные обосновывают необходимость комплексной оценки системы IFN, основанной на интегративных подходах к диагностике интерферопатий. Выявленные нарушения в системе IFN могут носить наследственный характер и быть обусловлены врождёнными ошибками иммунитета или иметь приобретённый характер, что важно учитывать для разработки новых подходов к проведению персонализированных программ интерферон- и иммунотропной терапии и последующей лабораторной оценки их эффективности.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-7, 9-12 см. REFERENCES)

- Оспельникова Т.П. Роль интерферонов при герпесе и генитальном герпесе. Вопросы вирусологии. 2013; 5: 4-9.
- 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.
- Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: Учебник для студентов медицинских вузов. Воробьёв А.А., Быков А.С., Бойченко М.Н., ред. 2-е изд. М.: Медицинское информационное агентство; 2015. ISBN 978-5-89481-895-5.

15. Горейко Т. В., Калинина Н. М., Дрыгина Л. Б. Современные представления об иммунопатогенезе инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр. *Инфекция и иммунитет*. 2011; 1 (2):121-30.
16. Новикова И.А., Романива О.А. Особенности продукции цитокинов при рецидивирующей герпетической инфекции. *Медицинская иммунология*. 2013; 15 (6): 571-6.
17. Марданлы С. С., Марданлы С. Г., Казаков А. А., Дёмкин 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.
18. Халтурина Е.О., Нестерова И.В., Маркова Т.П. Оптимизированная программа таргетной комбинированной интерферон- и иммуноотерапии в лечении атипичных хронических активных герпесвирусных ко-инфекций. *Эффективная фармакотерапия*. 2022; 18 (1): 44-9.
19. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А., Халтурина Е.О., Малиновская В.В. Врождённые и приобретённые интерферонопатии, ассоциированные с нетипично протекающими вирусными инфекциями и с COVID-19 (монография). СПб: Диалог; 2022. ISBN: 978-8469-0157-5.
9. Derek D.S., Keith R.J. Herpes Simplex Virus Remodels T-Cell Receptor Signaling, Resulting in p38-Dependent Selective Synthesis of Interleukin-10. *Journal of virology*. 2007; 81(22):12504-14.
10. Zhu H., Zheng C., Xing J., Wang S., Li S., Lin R., Mossman K.L. Varicella-zoster virus immediate-early protein ORF61 abrogates the IRF3-mediated innate immune response through degradation of activated IRF3. *J. Virol.* 2011; 85(21): 11079-89.
11. Roizman B. The checkpoints of viral gene expression in productive and latent infection: the role of the HDAC/CoREST/LSD1/REST repressor complex. *J. Virol.* 2011; 85(15): 7474-82.
12. World Health Organization. www.who.int/wer 2005, 33: 277-88; Herpes simplex type 2. www.who.int/vaccine_research/diseases/soastd/en/index3.html.
13. 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)
14. 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. 2nd, ed. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2015. ISBN 978-5-89481-895-5. (in Russian)

REFERENCES

1. Blaszczyk K., Nowicka H., Kostyrko K., Antonczyk A., Wesoly J., Bluysen H.A.R. The unique role of constitutive and IFN-induced transcription and antiviral responses. *Cytokine and growth factor Rev.* 2016; 29: 71-81. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2016.02.010.
2. Kun Chen, Juan Liu, Xuetao Cao. Regulation of type I interferon signaling in immunity and inflammation: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*. 2017; 83:1-11. DOI: 10.1016/j.jaut.2017.03.008.
3. Samarajiwa S.A., Forster S., Auchetl K., Hertzog P.J. INTERFEROME: the database of interferon regulated genes. *Nucleic acids research*. 2009; 37: D852-7. DOI: 10.1093/nar/gkn732.
4. Arai A. Chronic active Epstein-Barr virus infection: a bi-faceted disease with inflammatory and neoplastic elements. *Immunol. Med.* 2018; 41(4): 162-9. DOI: 10.1080/25785826.2018.1556030.5.
5. Xia C., Anderson P., Hahn B. Viral dedication to vigorous destruction of interferon receptors. *Virology*. 2018; 522:19-26. DOI:10.1016/j.virol.2018.06.017.
6. Crow M.K., Ronnblom L. Type I interferons in host defence and inflammatory diseases. *Lupus Science & Medicine*. 2019; 6:e000336. DOI: 10.1136/lupus-2019-000336.
7. Fallet B., Narr K., Ertuna Y.I. Remy M., Sommerstein R., Cornille K. et al. Interferon-driven deletion of antiviral B cells at the onset of chronic infection. *Sci. Immunol.* 2016; 21:1(4): eaah6817. DOI: 10.1126/sciimmunol.aah6817.
8. Ospelnikova T.P. Role of interferons in influenza and genital herpes. *Voprosy virusologii*. 2013; 5: 4-9. (in Russian)
15. Goreyko T.V., Kalinina N.M., Drygina L.B. Current insights into immunopathogenesis of Epstein-Barr virus infection. *Infektsiya i immunitet*. 2011; 1 (2):121-30. (in Russian)
16. Novikova I.A., Romaniva O.A. Features of cytokine production in recurrent herpes infection. *Meditsinskaya immunologiya*. 2013; 15 (6): 571-6. (in Russian)
17. 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)
18. 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)
19. 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). [Vrozhdyonnye i priobretyonnye interferonopatii, assotsiirovannye s netipichno protekayushchimi virusnymi infektsiyami i s COVID-19 (monografiya)]. St. Petersburg: Dialog; 2022. ISBN:978-8469-0157-5. (in Russian)
20. 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.