

ТИПЫ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ЭПШТЕЙНА — БАРР-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Доц. Т. И. ЛЯДОВА¹, доц. О. В. ВОЛОБУЕВА¹, доц. О. В. ГОЛОЛОБОВА¹,
доц. Н. В. ШЕПИЛЕВА²

¹ Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина,

² Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Представлены результаты исследования уровней основных регуляторных цитокинов у пациентов с различными формами Эпштейна — Барр-вирусной инфекции. Анализ динамики цитокинового профиля у больных выявил изменения синтеза цитокинов, что стало основанием для установления четырех типов иммунного реагирования. Полученные данные подтверждают существование цитокинового дисбаланса при Эпштейна — Барр-вирусной инфекции.

Ключевые слова: Эпштейна — Барр-вирусная инфекция, иммунитет, цитокины, типы иммунного реагирования.

Актуальность Эпштейна — Барр-вирусной инфекции обусловлена высокой степенью инфицирования населения не только в Украине, а и во всем мире, поскольку специфические антитела к данному вирусу выявляются почти у 95% взрослого населения. Специфическая тропность вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ) к иммунокомпетентным клеткам, системное поражение внутренних органов, широкий диапазон клинических форм заболевания, а также отсутствие специфической профилактики являются предметом исследования многих ученых [1, 2]. На сегодняшний день инфекционный мононуклеоз (ИМ) рассматривается как заболевание иммунной системы. Активная пролиферация вируса во всех лимфопротеративных органах приводит к структурным изменениям, которые затрагивают все звенья иммунной системы, нарушения которых имеют комбинированный характер и касаются как клеточного, так и гуморального звена и, вероятно, являются причиной длительного течения заболевания и пожизненной персистенции вируса в организме человека [2–4].

Манифестные формы ИМ клинически обычно проявляются триадой симптомов: лихорадкой, лимфаденопатией, тонзиллитом. В клинической практике встречаются формы ИМ, при которых ведущими симптомами являются признаки поражения бронхолегочных, перибронхиальных или средостенных лимфатических узлов с проявлением соответствующих признаков функционального характера. У больных ИМ, кроме указанной триады, возможны и другие клинические проявления, связанные с поражением сердца (мио-, эндо- либо перикардиты), центральной и периферической нервной системы (менингиты, менингоэнцефалиты, моно- или полирадикулоневриты), почек (нефриты), железистых органов (панкреатиты или орхиты) и др. [4–6].

Так, было описано множество клинических форм ВЭБ (опухолевых и неопухолевых), при

которых вирус играет роль этиологического фактора: хроническая активная ВЭБ-инфекция; X-сцепленная лимфопротеративная болезнь (летальный ИМ, приобретенная гипогаммаглобулинемия, злокачественные лимфомы); назофарингеальная карцинома; лимфома Беркитта; болезнь Ходжкина; лимфопротеративная болезнь (плазматическая гиперплазия, В-клеточная гиперплазия, В-клеточная лимфома, иммунобластная лимфома) [2]. Такое многообразие клинических форм ВЭБ-инфекции становится понятным, если учесть хроническую персистенцию вируса [7, 8].

Установлено, что ВЭБ обладает большим набором генов, дающим ему возможность в определенной мере ускользать от иммунной системы человека, в частности, он вырабатывает белки — аналоги ряда человеческих интерлейкинов и их рецепторов, изменяющих иммунный ответ [9, 10]. В период активного размножения вирус продуцирует интерлейкин (ИЛ)-10-подобный белок, который подавляет Т-клеточный иммунитет, функцию цитотоксических лимфоцитов, макрофагов, нарушает все этапы функционирования естественных киллеров. Другой вирусный белок может блокировать активность клеток-киллеров путем ингибирования ИЛ-12. Кроме того, ВЭБ обладает высокой мутабельностью, что позволяет ему на определенное время избегать воздействия специфических иммуноглобулинов (которые были наработаны к вирусу до его мутации) и клеток иммунной системы хозяина. Таким образом, размножение ВЭБ в организме человека может стать причиной возникновения вторичного иммунодефицита [11–13].

В последние годы доказано, что инициаторами иммунного ответа в организме человека являются цитокины, которые не только активно участвуют в формировании регуляторных защитных реакций, но и обеспечивают гомеостаз организма в целом [6]. Дисбаланс в системе цитокиновой

регуляторної цепі — ключеве звено імунних порушень при ВЭБ-інфекції.

Прогнозування ісходів ВЭБ-інфекції залежить від наявності і ступеня вираженості імунної дисфункції, генетическої предрасположеності к тем или иным ВЭБ-асоційованим захворюванням, а також від наявності ряду зовнішніх факторів (стреси, інфекції, операційні втручання, небагатоприятне вплив оточуючої середовища), пошкоджуючих імунну систему.

Порушення балансу між основними регуляторними цитокинами, безумовно, може призвести к довготривалій персистенції ВЭБ, частим рецидивам і прогресуванню захворювання. С цих позицій ВЭБ-інфекцію можна розглядати як «несбалансовану цитокинемію» [3–6].

Ісследователи считают, что преобладающее участие цитокинов, продуцируемых Th-2-лимфоцитами, асоційується с довготривалою вірусною персистенцією і хронізацією процесу, тоді як активація Th-1-типу — со спонтанним выздоровленням при острих формах ВЭБ [6–8]. Поэтому анализ данных о продукции основных регуляторных цитокинов с установлением типов иммунологического реагирования при ВЭБ-інфекції является актуальним.

На основании анализа динамики разнонаправленного синтеза цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-10, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α)) установить типы иммунного реагирования для прогнозирования клинического течения заболевания у пациентов с различными формами ВЭБ-інфекції.

Работа выполнена на клинических базах — Областной клинической инфекционной больницы и КУЗ «Городская поликлиника № 6» г. Харькова в 2009–2015 гг. Нами был обследован 321 пациент с ВЭБ-інфекцией. Возраст больных варьировал от 19 до 57 лет (средний возраст 33,1 \pm 11,7 года). Женщины составляли 57,6% ($n = 185$), мужчины — 42,4% ($n = 136$) (гендерное соотношение 1,2:1,0). Среди больных ИМ и хроническим ВЭБ (ХВЭБ) преобладали лица женского пола (57,6 и 62,0% соответственно), их средний возраст составил (24,5 \pm 2,2 и 33,8 \pm 3,1 года соответственно).

Все пациенты с клиническим статусом были условно разделены на следующие группы. В первую вошли 138 пациентов с ИМ и лабораторно доказанными признаками первичной вирусной инфекции. Верификация клинического диагноза ИМ проводилась в соответствии с рекомендациями Ж. И. Возиановой и соавт. [1]. Шифр ИМ в соответствии с МКБ-10 кодировался как В27.

Во вторую группу были включены 183 пациента с различными формами ХВЭБ, среди которых серозный менингит диагностирован у 8, хронический тонзиллит — у 32, неспецифическая лимфаденопатия — у 48, длительный субфебрилитет — у 54, реактивный артрит — у 16, синдром хронической усталости — у 25.

Группа сравнения состояла из 20 клинически здоровых молодых людей без признаков острой или любой хронической патологии, из которых 16 (средний возраст 24,1 \pm 3,2 года) были обследованы на маркеры ВЭБ. В анамнезе жизни отсутствовали данные о перенесенном ИМ, а «серологический профиль» характеризовался наличием в крови только ядерного антигена EBNA — IgG и отсутствием ДНК ВЭБ в плазме крови и слюне. Всем больным ИМ или лимфаденопатией обязательно проводили бактериологическое исследование мазков из носоглотки на патогенную микрофлору и дифтерию.

В комплекс обследования больных входили клинический анализ крови, выявление атипичных мононуклеаров, специфических противовирусных антител (VCA-IgM, EA-IgM и EBNA-IgG) в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (тИФА) наборами производства IBL (Германия) и «Вектор-Бест» (РФ), обнаружение ДНК ВЭБ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови и слюне, активность аспарагиновой и аланиновой трансаминаз (АсАТ, АлАТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и креатинфосфаткиназы (КФК), фибриногена в динамике заболевания.

Для подтверждения диагноза как скрининговый экспресс-анализ крови на наличие ВЭБ применяли гетерофильный тест в модификации Гоффа — Бауэра [14].

У части пациентов для дифференциальной диагностики проводили серологические обследования на вирус простого герпеса 1-го + 2-го типа (ВПГ-1+2), цитомегаловирус (ЦМВ), токсоплазму, вирусы гепатитов (А, В и С), ВИЧ. Для этого использовали соответственно следующие тест-системы для тИФА: анти-ЦМВ-IgM, анти-Токсо-IgM, анти-ВГА-IgM, HBsAg, анти-HBc-total и анти-ВИЧ-1+2 total производства НПО «Диапроф» (Украина), «Диагностические системы» (Российская Федерация), «Вектор-Бест» (Российская Федерация), IBL (Германия).

Молекулярно-генетические исследования включали определение репликативной активности ВЭБ на основании обнаружения в сыворотке крови ДНК ВЭБ методом ПЦР с помощью тест-систем производства НПФ «Литех» (Российская Федерация).

Сывороточные концентрации исследуемых цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 определялись с помощью тест-систем ООО «Протеиновый контур» (Российская Федерация) в соответствии с инструкцией производителя с использованием тИФА. Материалом для исследований была сыворотка крови больных ХВЭБ, полученная в периоде обострения болезни.

Технически анализы выполнялись в клинико-диагностической лаборатории Областной клинической инфекционной больницы г. Харькова, медицинской лаборатории «Синево».

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы Statistica 6.0 for Windows.

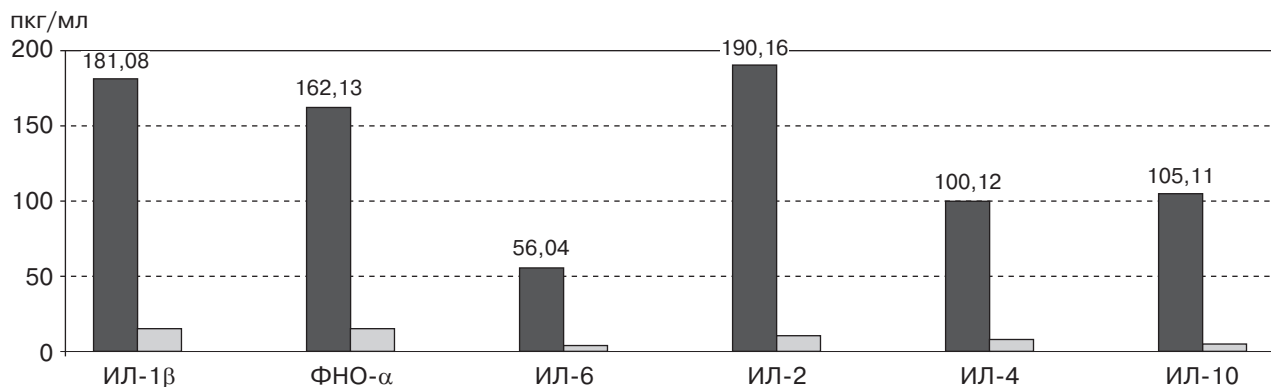


Рис. 1. Нормореактивный тип иммунного реагирования у пациентов с инфекционным мононуклеозом: ■ — инфекционный мононуклеоз; □ — контрольная группа. То же на рис. 2, 3

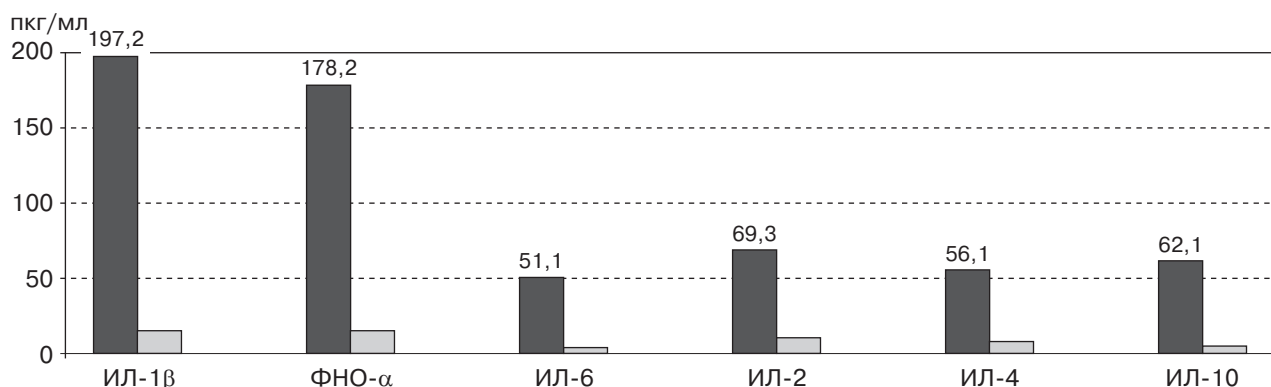


Рис. 2. Диссоциативный тип иммунного реагирования у пациентов с инфекционным мононуклеозом

Уровни продукции провоспалительных (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α), противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) и регуляторного (ИЛ-2) цитокинов были изучены у 40 больных ИМ и 40 — с ХВЭБ-инфекцией.

Анализируя динамику цитокинового профиля у больных ИМ, мы выявили разнонаправленные изменения синтеза исследуемых про- и противовоспалительных цитокинов, что было основанием для установления четырех типов иммунного реагирования: I — нормореактивный (достоверное повышение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов), II — диссоциативный (высокие показатели провоспалительных цитокинов на фоне низких значений регуляторного ИЛ-2 и противовоспалительных цитокинов), III — гипореактивный (низкие концентрации как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов) и IV — гиперреактивный (высокие концентрации как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов) (рис. 1–3).

Анализ данных продукции провоспалительных (ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-6), регуляторного (ИЛ-2) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов у больных ИМ при нормореактивном типе иммунного ответа (рис. 1) позволил выявить достоверное увеличение всех показателей в среднем в 5,2–7,7 раза ($p < 0,05$) по сравнению

с контрольными уровнями. Данный тип иммунного реагирования был выявлен у 17 (42,5%) пациентов с ИМ (первая группа).

У больных ИМ с диссоциативным типом иммунного реагирования на фоне повышенных уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ФНО-α и ИЛ-6) были установлены низкие концентрации регуляторного ИЛ-2 и противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-10 (рис. 2), однако эти показатели отличались достоверностью по сравнению с аналогичными данными контрольной группы ($p < 0,05$). Диссоциативный тип иммунного реагирования был выявлен у 14 (35,0%) пациентов с ИМ (вторая группа).

Представленные результаты исследования при гиперреактивном типе иммунного реагирования у больных ИМ характеризовались достоверно высокими показателями (рис. 3) по сравнению с аналогичными у пациентов с нормореактивным типом (в среднем в 1,5–2 раза) и данными контрольной группы (в среднем в 8–10 раз) ($p < 0,05$). Этот тип был выявлен у 9 (22,5%) пациентов с ИМ (третья группа).

При сравнении выраженности и длительности основных клинико-биохимических показателей у пациентов с ИМ с разными типами иммунного реагирования нами были выявлены некоторые отличия, представленные в табл. 1.

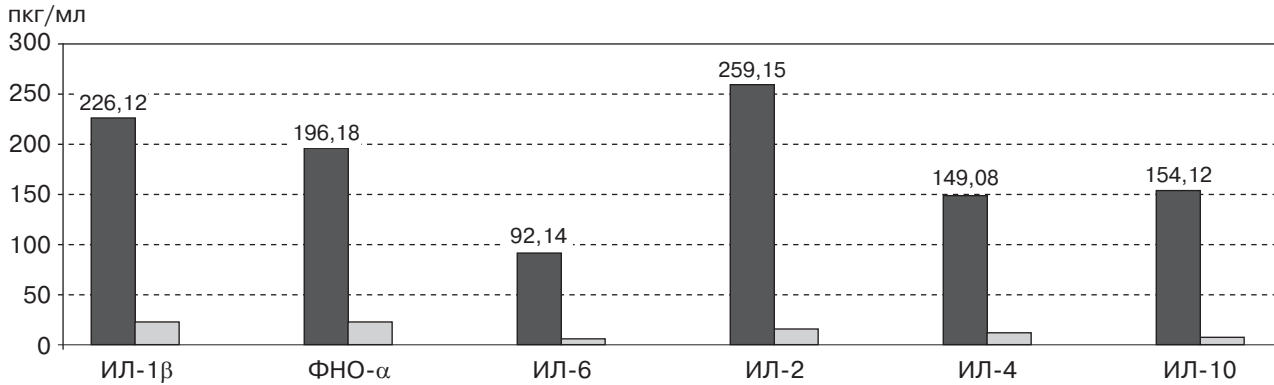


Рис. 3. Гиперреактивный тип иммунного реагирования у пациентов с инфекционным мононуклеозом

Как видно из представленных данных, у больных ИМ с установленным нормореактивным типом иммунного реагирования (первая группа) показатели основных клинических симптомов отличались меньшей продолжительностью по сравнению с аналогичными показателями у больных с диссоциативным (вторая группа) и гиперреактивным (третья группа) типами на фоне проводимой противовирусной терапии.

Так, общая слабость у больных с диссоциативным типом иммунного реагирования продолжалась $9,9 \pm 1,8$ дн, тогда как у больных с нормо-

и гиперреактивным типами — $7,1 \pm 1,3$ и $8,6 \pm 1,2$ дн соответственно ($p < 0,05$). Длительность лихорадки была более продолжительной у пациентов с диссоциативным типом иммунного реагирования — $13,9 \pm 2,1$ по сравнению с показателями больных с нормо- и гиперреактивным типами — $8,4 \pm 1,4$ и $10,9 \pm 1,8$ дн соответственно ($p < 0,05$). Длительность интоксикационных симптомов в виде головной боли, нарушения сна и тошноты не отличалась статистической достоверностью между группами ($p > 0,05$). Наличие болей в горле было более продолжительным у больных с диссоциативным типом иммунного реагирования — $6,9 \pm 1,7$ дн ($p < 0,05$) по сравнению с таковыми данными больных с нормо- и гиперреактивным типами — $5,4 \pm 1,8$ и $6,2 \pm 1,5$ дн соответственно. Достоверные отличия отмечены в длительности лимфаденопатии у пациентов с диссоциативным типом иммунного реагирования — $18,9 \pm 1,5$ дн ($p < 0,05$) по сравнению с данными первой и третьей групп, причем между собой результаты этих групп также отличались достоверностью. Длительность гепатолиенального синдрома была достоверно выше при диссоциативном типе иммунного реагирования — $12,9 \pm 1,8$ дн ($p < 0,05$) по сравнению с показателями других групп. Продолжительность пребывания больных ИМ на стационарном лечении была более длительной у пациентов с диссоциативным типом иммунного реагирования — $15,9 \pm 1,4$ дн ($p < 0,05$) по сравнению с аналогичными данными пациентов с нормо- и гиперреактивным типами — $11,9 \pm 1,8$ и $12,9 \pm 1,7$ дн соответственно.

Уровни концентраций изучаемых показателей у больных с ХВЭБ-инфекцией представлены на рис. 4 и 5.

Так, у больных с диссоциативным типом иммунного реагирования наблюдалась низкая продукция провоспалительных цитокинов и регуляторного ИЛ-2, тогда как уровни противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-10 достоверно повышались в соответствии с активностью процесса. Уровень ИЛ-4 превышал в 5,7 раза показатели контрольной группы, а ИЛ-10 в 6 раз превышал средние значения группы контроля ($p < 0,05$).

Таблица 1

Длительность клинических симптомов в зависимости от типа иммунного реагирования у больных инфекционным мононуклеозом (n = 40)

Показатель	Длительность симптомов, М±m, дн		
	нормореактивный тип (первая группа, n = 17)	диссоциативный тип (вторая группа, n = 14)	гиперреактивный тип (третья группа, n = 9)
Общая слабость	$7,1 \pm 1,3$	$9,9 \pm 1,8^{1,2}$	$8,6 \pm 1,2^3$
Лихорадка	$8,4 \pm 1,4$	$13,9 \pm 2,1^{1,2}$	$10,9 \pm 1,8^3$
Головная боль	$5,8 \pm 1,7$	$6,4 \pm 1,8$	$6,2 \pm 1,3$
Нарушение сна	$6,9 \pm 1,4$	$8,2 \pm 2,2$	$7,4 \pm 1,5$
Тошнота	$4,8 \pm 1,7$	$5,7 \pm 1,2$	$5,6 \pm 1,3$
Боли в горле	$5,4 \pm 1,8$	$6,9 \pm 1,7^1$	$6,2 \pm 1,5$
Лимфаденопатия	$10,7 \pm 1,2$	$18,9 \pm 1,5^{1,2}$	$14,8 \pm 1,1^3$
Гепатолиенальный синдром	$9,5 \pm 2,1$	$12,9 \pm 1,8^{1,2}$	$10,8 \pm 2,2$
Койко-дни	$11,9 \pm 1,8$	$15,9 \pm 1,4^{1,2}$	$12,9 \pm 1,7$

¹ $p < 0,05$ между показателями первой и второй групп;

² $p < 0,05$ между показателями второй и третьей групп;

³ $p < 0,05$ между показателями первой и третьей групп.

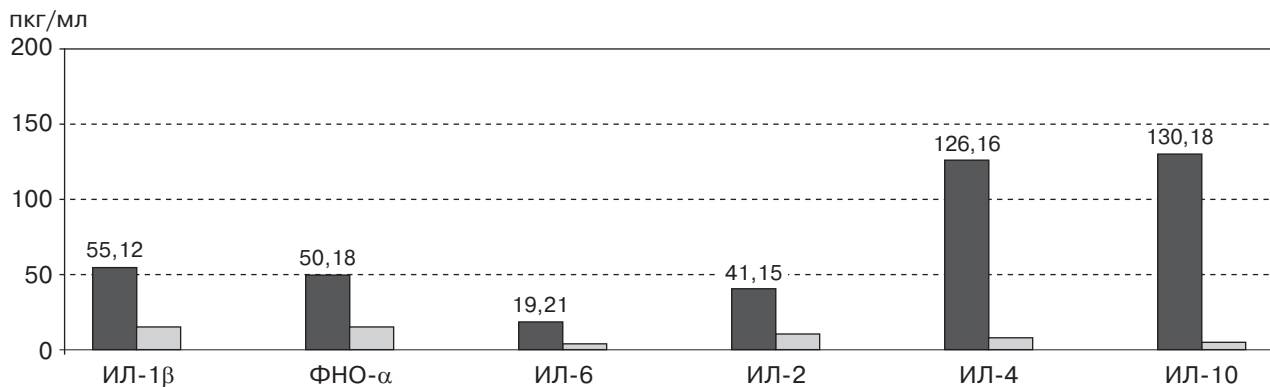


Рис. 4. Диссоциативный тип иммунного реагирования у пациентов с хронической Эпштейна – Барр-вирусной инфекцией: ■ – хроническая Эпштейна – Барр-вирусная инфекция, □ – контрольная группа. То же на рис. 5

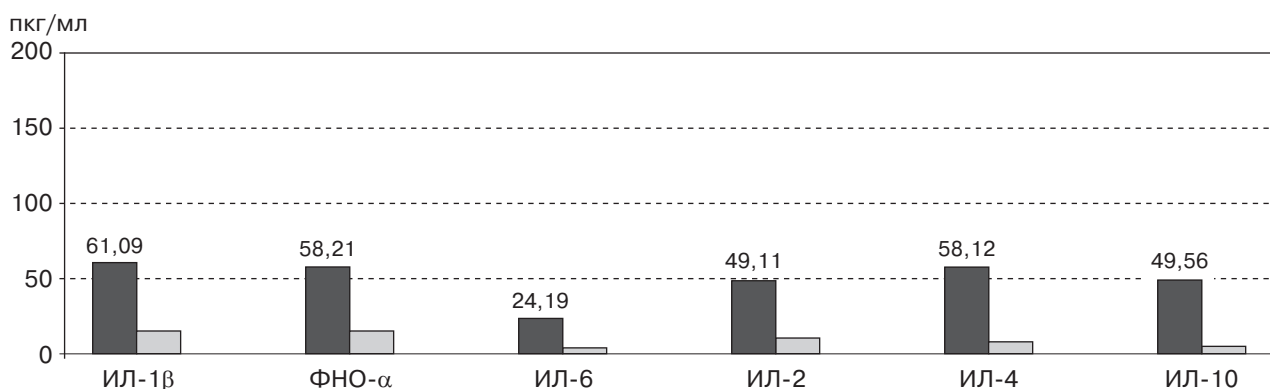


Рис. 5. Гипореактивный тип иммунного реагирования у пациентов с хронической Эпштейна – Барр-инфекцией

www.imj.kh.ua

Среди пациентов с ХВЭБ с выявленным гипореактивным типом иммунного реагирования синтез провоспалительных и противовоспалительных цитокинов характеризовался низкими концентрациями (уровни ИЛ-1β варьировали с 25,32 до 72,19 пг/мл; ФНО-α – с 32,5 до 67,2 пг/мл; ИЛ-6 – с 16,1 до 27,3 пг/мл; ИЛ-2 – с 35,12 до 81,1 пг/мл; ИЛ-4 – с 25,3 до 96,45 пг/мл; ИЛ-10 – с 36,34 до 99,1 пг/мл), показатели находились практически в пределах значений контрольной группы и не отличались статистической достоверностью ($p > 0,05$).

Анализ влияния установленных типов иммунного реагирования на клиническое течение ХВЭБ при изучении средней продолжительности основных клинических симптомов у обследованных больных показал такие результаты (табл. 2).

У больных с ХВЭБ с установленным гипореактивным типом иммунного реагирования показатели основных клинических симптомов отличались меньшей продолжительностью по сравнению с аналогичными показателями у больных с диссоциативным типом на фоне проводимой противовирусной терапии. Так, общая слабость у больных с диссоциативным типом иммунного реагирования продолжалась $10,1 \pm 1,3$ дн, тогда как у пациентов с гипореактивным типом – $5,6 \pm 1,2$ дн ($p < 0,05$). Явления артралгии и миалгии также были менее

Таблица 2

Длительность клинических симптомов в зависимости от типа иммунного реагирования у больных хронической Эпштейна – Барр-вирусной инфекцией, $n = 80$

Показатель	Длительность симптомов, $M \pm m$, дн	
	гипореактивный тип, $n = 33$	диссоциативный тип, $n = 47$
Общая слабость	$5,6 \pm 1,2$	$10,1 \pm 1,3$
Артралгия, миалгия	$4,6 \pm 0,9$	$8,9 \pm 1,0$
Лимфаденопатия	$4,8 \pm 1,1$	$9,7 \pm 1,2$
Субфебрилитет	$5,9 \pm 1,8$	$10,4 \pm 1,4$
Гепатолиенальный синдром	$18,8 \pm 2,2$	$26,5 \pm 2,0$

Примечание. $p < 0,05$ между показателями обеих групп.

выраженными у пациентов с гипореактивным типом иммунного реагирования и составляли $4,6 \pm 0,9$ и $8,9 \pm 1,0$ дн соответственно. Длительность периферической лимфаденопатии была меньше у больных с гипореактивным типом иммунного реагирования — $4,8 \pm 1,1$ по сравнению с данными пациентов с диссоциативным типом — $9,7 \pm 1,2$ ($p < 0,05$). Субфебрилитет был достоверно короче у больных с гипореактивным типом иммунного реагирования — $5,9 \pm 1,8$ дн по сравнению с показателями при диссоциативном типе — $10,4 \pm 1,4$ дн ($p < 0,05$). Гепатолиенальный синдром был наиболее длительным у больных с ХВЭБ как с диссоциативным ($26,5 \pm 2,0$ дн), так и гипореактивным ($18,8 \pm 2,2$ дн) типом иммунного реагирования ($p < 0,05$).

Исследованиями, проведенными в последние годы, установлено, что цитокиновый спектр при ВЭБ-инфекции зависит от сбалансированности звеньев иммунного ответа организма, а нарушение баланса продукции цитокинов Th1/Th2-клетками играет важную роль в иммунопатогенезе. Большинство исследователей сходятся во мнении, что преобладающее участие цитокинов, продуцируемых Th-2-лимфоцитами, ассоциируется с вирусной персистенцией и хронизацией процесса, а Th-1 — со спонтанным выздоровлением и элиминацией возбудителя.

Несмотря на значительные достижения в этой области, многие вопросы, касающиеся цитокинпродуцирующей способности иммунокомпетентных

клеток и их иммунопатогенетических особенностей при ХВЭБ-инфекции на сегодняшний день остаются невыясненными, а литературные данные неоднозначны и недостаточно обоснованы.

Полученные результаты исследований подтверждают существование цитокинового дисбаланса при различных формах ВЭБ-инфекции. Установленные типы иммунного реагирования свидетельствуют о неадекватной клеточно-гуморальной реактивности организма в условиях длительной персистенции ВЭБ. Это проявляется склонностью к подавлению клеточно-опосредованных и усилению гуморальных механизмов иммунного ответа, что отображается в клинико-биохимических проявлениях болезни и приводит к ее затяжному волнообразному течению.

Именно функциональный дисбаланс звеньев иммунитета в сторону преимущества продукции Th2-типа, биологические эффекты которых направлены на ограничение интенсивности и распространенности воспалительного процесса в различных органах, способствуют продлению вирусной персистенции.

Интересны и перспективны исследования, направленные на медикаментозную коррекцию выявленных нарушений при установленных типах иммунного реагирования у больных с ХВЭБ и изучение влияния последних на исходы заболевания, развитие осложнений и активность патологического процесса.

Список литературы

1. *Возіанова Ж. І.* Інфекційний мононуклеоз як поліетіологічне захворювання / Ж. І. Возіанова, А. І. Глей // Сучасні інфекції.— 2004.— № 2.— С. 37–41.
2. *Исаков В. А.* Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В. А. Исаков, Е. И. Архипова, Д. В. Исаков.— СПб.: Спецлит, 2006.— 303 с.
3. *Прохорова Н. А.* Клиническое значение молекулярно-генетических и серологических исследований в диагностике инфекционного мононуклеоза / Н. А. Прохорова, Е. В. Волчкова, Г. В. Михайловская // Инфекционные болезни.— 2008.— Т. 6, № 2.— С. 17–20.
4. Аллельный полиморфизм генов ИЛ-2 и ИЛ-4 при герпес-вирусной инфекции / И. О. Наследникова, В. В. Новицкий, О. И. Уразова [та ін.] // Клиническая лабораторная диагностика.— 2009.— № 7.— С. 39–42.
5. *Горейко Т. В.* Роль цитокинов в патогенезе хронической инфекции, вызванной вирусом Эпштейна — Барр / Т. В. Горейко, Н. М. Калинина, Л. Б. Дрычина // Цитокины и воспаление.— 2011.— № 4.— С. 44–49.
6. *Кетлинский С. А.* Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев.— СПб.: Фолиант, 2008.— 552 с.
7. *Красницкая А. С.* Иммунологические аспекты хронического тонзиллита, ассоциированного с вирусом Эпштейна — Барр-инфекцией / А. С. Красницкая, Н. А. Боровская // Фундаментальные исследования.— 2012.— № 12.— С. 299–305.
8. Уровень сывороточных цитокинов при лимфопролиферативных заболеваниях / Н. П. Домникова, Е. Е. Петрусенко, О. В. Решетников [и др.] // Новости «Вектор-Best».— 2010.— № 2 (56).— С. 4–7.
9. *Cen O.* Latent Membrane Protein 2 (LMP2) / O. Cen, R. Longnecker // Curr. Top Microbiol. Immunol.— 2015.— № 391.— P. 151–180.
10. *Fish K.* Epstein-Barr virus latent membrane protein 2A enhances MYC-driven cell cycle progression in a mouse model of B lymphoma / K. Fish, J. Chen, R. Longnecker // Blood.— 2014.— № 123.— P. 530–540.
11. *Fukuda M.* Role of the immunoreceptor tyrosine-based activation motif of latent membrane protein 2A (LMP2A) in Epstein-Barr virus LMP2A-induced cell transformation / M. Fukuda, Y. Kawaguchi // J. Virology.— 2014.— № 88.— P. 5189–5194.
12. EBV BILF1 evolved to downregulate cell surface display of a wide range of HLA class I molecules through their cytoplasmic tail / B. D. Griffin, A. M. Gram, A. Mulder [et al.] // J. Immunology.— 2013.— № 190.— С. 1672–1684.
13. The pathogenesis of Epstein-Barr virus persistent infection / D. A. Thorley-Lawson, J. B. Hawkins, S. I. Tracy, M. Shapiro // Curr. Opin. Virol.— 2013.— № 3.— С. 227–232.
14. *Чирешкина Н. М.* Инфекционный мононуклеоз (болезнь Филатова) у детей / Н. М. Чирешкина.— М.: Медицина, 1973.— 172 с.

**ТИПИ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ПРИ РІЗНИХ ФОРМАХ
ЕПШТЕЙНА – БАРР-ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ**

Т. І. ЛЯДОВА, О. В. ВОЛОБУЄВА, О. В. ГОЛОЛОВА, Н. В. ШЕПИЛЄВА

Подано результати дослідження рівнів основних регуляторних цитокінів у пацієнтів із різними формами Епштейна – Барр-вірусної інфекції. Аналіз динаміки цитокінового профілю у хворих виявив зміни синтезу цитокінів, що стало підґрунтям для встановлення чотирьох типів імунного реагування. Отримані дані підтверджують існування цитокінового дисбалансу при Епштейна – Барр-вірусній інфекції.

Ключові слова: Епштейна – Барр-вірусна інфекція, імунітет, цитокіни, типи імунного реагування.

**THE TYPES OF IMMUNE RESPONSE IN DIFFERENT FORMS
OF EPSTEIN – BARR VIRUS INFECTION**

T. I. LIADOVA, O. V. VOLOBUIEVA, O. V. GOLOLOBOVA, N. V. SHEPYLIEVA

The article presents the results of investigation of basic levels of regulatory cytokines in patients with various forms of Epstein – Barr virus infection. The analysis of the dynamics of cytokine profile in the patients revealed the changes in synthesis of cytokines, which was the basis for distinguishing four types of immune response. The obtained findings confirm the existence of cytokine imbalance at Epstein – Barr virus infection.

Key words: Epstein – Barr virus infection, immunity, cytokines, types of immune response.

Поступила 30.09.2016