

УДК 616.615.036; 578.825.13

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.71302>

ДИНАМИКА ПРОДУКЦИИ ЭНДОГЕННОГО ИНТЕРФЕРОН-АЛЬФА И -ГАММА ПОД ВЛИЯНИЕМ ТЕРАПИИ ИНГАРОНОМ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭПШТЕЙНА – БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ С СИНДРОМОМ ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ

© И.А. Ракитянская¹, Т.С. Рябова^{1,2}, А.А. Калашникова³, А.С. Мануилов²,
А.Н. Бельских², А.В. Апчел⁴

¹ Городская поликлиника № 112, Санкт-Петербург, Россия

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

³ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Северо-Западный медицинский учебный центр последипломного образования, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Изучено влияние противовирусной терапии ингараоном на динамику продукции интерферонов α и γ и клинические эффекты у больных хронической вирусной инфекцией Эпштейна – Барр. Обследован 51 пациент (33 женщины и 17 мужчин в возрасте $35,27 \pm 1,28$ лет), страдающих хронической инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна – Барр. Длительность заболевания от появления первых жалоб до лабораторного подтверждения вирусной инфекцией Эпштейна – Барр и постановки диагноза составила $2,23 \pm 0,21$ года. Определяли сывороточную, спонтанную и индуцированную продукцию цитокинов интерферонов α и γ в сыворотке и в культуре лимфоцитов. Через три месяца после окончания противовирусной терапии у больных с исходно низким уровнем индуцированного интерферона- γ продукция интерферона- γ увеличилась. Отсутствие увеличения продукции индуцированного интерферона- γ у больных через один и три месяца после окончания терапии ингараоном свидетельствует об отсутствии влияния препарата на уровень эндогенного интерферона- γ . Установлено, что исходно низкий уровень индуцированного интерферона- γ может быть маркером положительного эффекта проводимой терапии ингараоном. Корреляционный анализ позволил выявить влияние исходного уровня индуцированного интерферона- γ на клиническую картину заболевания. Так, исходно высокий уровень индуцированного интерферона- γ ($2706 \pm 1058,94$ пг/мл) обратно влияет на развитие у больных потливости ($r = -0,506, p = 0,023; \tau = -0,419, p = 0,021$), а исходно низкий уровень индуцированного интерферона- γ ($287,2 \pm 64,65$ пг/мл) — на развитие слабости ($r = -0,405, p = 0,045; \tau = -0,419, p = 0,037$). В целом ингараон может быть использован в терапии больных хронической вирусной инфекцией Эпштейна – Барр в дозе 500 000 МЕ через день, не менее 10 инъекций.

Ключевые слова: ациклические нуклеозиды; интерферон γ и α ; количество копий дезоксирибонуклеиновой кислоты; комплексная противовирусная терапия; синдром хронической усталости; Т-клеточный иммунитет; хроническая инфекция, вызванная вирусом Эпштейна – Барр.

Как цитировать:

Ракитянская И.А., Рябова Т.С., Калашникова А.А., Мануилов А.С., Бельских А.Н., Апчел А.В. Динамика продукции эндогенного интерферон-альфа и -гамма под влиянием терапии ингараоном у больных хронической Эпштейна – Барр вирусной инфекцией с синдромом хронической усталости // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 2. С. 17–28. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.71302>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.71302>

DYNAMICS OF ENDOGENOUS INTERFERON-ALPHA AND -GAMMA PRODUCTION UNDER THE INFLUENCE OF INGARON THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC EPSTEIN – BARR VIRAL INFECTION WITH CHRONIC FATIGUE SYNDROME

© I.A. Rakityanskaya¹, T.S. Ryabova^{1,2}, A.A. Kalashnikova³, A.S. Manuilov², A.N. Bel'skikh², A.V. Apchel⁴

¹ City Ambulant Department № 112, Saint Petersburg, Russia

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

³ All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine named after A.M. Nikiforov, Saint Petersburg, Russia

⁴ Severo-Western Medical Training Center for Postgraduate Education, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The influence of antiviral therapy with ingaron on the dynamics of production of interferons α and γ and clinical effects in patients with chronic viral Epstein – Barr infection was studied. The study involved 51 patients (33 women and 17 men aged $35,27 \pm 1,28$ years) suffering from chronic infection caused by the Epstein – Barr virus. The duration of the disease from the appearance of the first complaints to laboratory confirmation of the Epstein – Barr virus infection and diagnosis was $2,23 \pm 0,21$ years. Determined the serum, spontaneous and induced production of cytokines interferons α and γ in serum and in the culture of lymphocytes. Three months after the end of antiviral therapy, in patients with an initially low level of induced interferon- γ , the production of interferon- γ increased. The absence of an increase in the production of induced interferon- γ in patients one and three months after the end of therapy with ingaron indicates the absence of the effect of the drug on the level of endogenous interferon- γ . It has been established that the initially low level of induced interferon- γ can be a marker of the positive effect of the therapy with ingaron. Correlation analysis revealed the effect of baseline interferon- γ induced on the clinical picture of the disease. Thus, initially a high level of induced interferon- γ (2706 ± 1058.94 pg/ml) inversely affects the development of sweating in patients ($r = -0.506$, $p = 0,023$; $\tau = -0.419$, $p = 0.021$), and initially low level of the induced IFN- γ (287.2 ± 64.65 pg/ml) — on development of weakness ($r = -0.405$, $p = 0.045$; $\tau = -0.419$, $p = 0.037$). In general, ingarone can be used in the therapy of patients with chronic Epstein virus — Bar infection at a dose of 500,000 IU every other day, at least 10 injections.

Keywords: acyclic nucleosides; interferon γ and α ; the number of copies of deoxyribonucleic acid; complex antiviral therapy; chronic fatigue syndrome; T-cell immunity; chronic infection caused by the Epstein–Barr virus.

To cite this article:

Rakityanskaya IA, Ryabova TS, Kalashnikova AA, Manuilov AS, Bel'skikh AN, Apchel AV. Dynamics of endogenous interferon-alpha and -gamma production under the influence of ingaron therapy in patients with chronic Epstein – Barr viral infection with chronic fatigue syndrome. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):17–28. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.71302>

Received: 04.05.2021

Accepted: 25.05.2021

Published: 20.06.2021

Интерфероны (IFN) относятся к важным биологическим регуляторным белкам — цитокинам и являются медиаторами клеточных гомеостатических реакций, которые вырабатываются в ответ на вирусную инфекцию и ингибируют репликацию широкого спектра дезоксирибонуклеиновых (ДНК) и рибонуклеиновых (РНК) кислотных вирусов, которая осуществляется с помощью синтеза вирусных полипептидов [1]. При введении IFN *in vivo* снижается уровень виремии, т. е. они могут быть использованы в качестве противовирусных препаратов, а противовирусный эффект опосредован как самой иммунной системой, так и внутриклеточными противовирусными механизмами. В соответствии с аминокислотной последовательностью IFN делятся на три класса, называемые IFN типа I, II и III [2].

IFN II типа, или иммунный IFN- γ , является сильно плейотропным цитокином, секретируется не в ответ на вирусную инфекцию, а опосредованно митоген-активированными Т-клетками и НК-клетками, которые являются первичными продуцентами IFN- γ в течение врожденной и адаптивной фаз иммунного ответа на вирусную инфекцию. IFN- γ играет важную роль в активации макрофагов для выработки фактора некроза опухоли- α (TNF- α), увеличивает фагоцитоз макрофагов и микробицидную активность, образование активных промежуточных продуктов азота и кислорода, включая супероксидные радикалы — оксид азота и перекись водорода, стимулирует Th1-Т-клеточный ответ и обладает сильной воспалительной активностью. IFN- γ увеличивает содержание лимфоцитов и приводит к их длительной персистенции в ткани, индуцирует активацию каскада компонентов комплемента и острофазовый ответ, играет роль в переключении продукции класса иммуноглобулина (Ig) G, оказывает прямое противовирусное действие [3]. В норме, на ранних стадиях иммунного ответа хозяина продукция IFN- γ НК-клетками, CD4⁺ Т-клетками (Th1) и CD8⁺ Т-клетками направлена на улучшение распознавания антигенов в антигенпрезентирующих клетках (АПК). IFN- γ является одним из ключевых цитокинов, который дифференцирует нативные CD4-клетки в эффекторные Т-клетки Th1, продуцирующие основные медиаторы клеточного иммунитета против вирусных и внутриклеточных бактериальных инфекций [4]. IFN- γ и интерлейкин (IL) 12, действуя совместно, генерируют очень сильный Th1-ответ, что влияет на дифференциацию нативных Т-клеток в клетки Th1 или Th2. При активации почти все CD8⁺ Т-клетки, НК-клетки и Th1-лимфоциты продуцируют IFN- γ , который стимулирует цитокиновую активность и увеличивает экспансию низкоавидных НК-клеток. IFN- γ увеличивает презентацию антигена главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex — HLA) I и II класса посредством увеличения экспрессии и активности протеасом, в результате повышается чувствительность хозяина к патогену и увеличивается способность идентифицировать и реагировать

на этот патоген [5]. Таким образом IFN- γ обладает многими важными иммуностимулирующими и иммуномодулирующими эффектами.

При инфицировании вирусом IFN- γ может индуцировать апоптоз, регулируя Fas-лиганд для удаления вирус-инфицированных клеток, усиливает экспрессию IFN I типа, провоспалительных цитокинов и хемокинов эндотелиальными, эпителиальными клетками и фибробластами для привлечения макрофагов, нейтрофилов и Т-клеток в места инфицирования [6]. IFN- γ также может инициировать экспрессию dsRNA-специфической аденозиндезаминазы (ADAR), которая ингибирует репликацию вируса путем редактирования или нарушая трансляцию вирусных белков [7]. IFN- γ является мощным противовирусным цитокином, который препятствует различным стадиям жизненного цикла вируса в стимулированных клетках, используя следующие механизмы: ингибирует проникновение вируса как на внеклеточной, так и на внутриклеточной стадиях; блокирует репликацию путем нарушения репликационной ниши; нарушает экспрессию генов, препятствуя трансляции и сборке нуклеокапсида; нарушает выделение вируса путем разрыва дисульфидной связи необходимого участника по клеточному взаимодействию; изменяет реактивацию путем подавления главного регулятора вирусной транскрипции. IFN- γ также может ингибировать проникновение вируса на стадии переноса вторгающегося вируса из эндосомы в цитоплазму [8].

За последние годы в мире опубликованы многочисленные работы по лечению герпесвирусных инфекций рекомбинантным IFN- γ , в которых показана высокая клиническая и противовирусная эффективность [9–14]. Показано, что IFN- γ оказывает в 7–10 раз более мощный противовирусный эффект, чем IFN- α или - β . При добавлении IFN- γ через 3–4 дня после инфицирования происходит уменьшение вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ)-индуцированной пролиферации В-клеток и секреции иммуноглобулинов, в то время как добавление IFN- α и IFN- β оказывают эффект только в течение 24 часов. Авторы работы предположили, что на ранней стадии ВЭБ-инфицированные клетки могут регулироваться всеми IFN, далее наступает промежуточный период, когда только IFN- γ способен непосредственно влиять на ВЭБ-индуцированные реакции В-клеток. В третьей фазе В-лимфоциты становятся нечувствительными к непосредственному действию всех IFN и подвержены воздействию только цитотоксических клеток [15]. В 2002 г. была показана высокая эффективность ингибирования репликации вируса простого герпеса 1 типа (HSV-1) введением рекомбинантного IFN- γ , который является результатом синергичного взаимодействия с эндогенным IFN- α/β , который локально продуцируется в ответ на инфекцию HSV-1 [16]. В проведенном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было показано, что введение рекомбинантного IFN- γ 3 раза в неделю

подкожно уменьшает частоту тяжелых инфекций у больных, страдающих различными генетическими типами хронического гранулематозного заболевания [17].

В Российской Федерации зарегистрирован единственный препарат IFN- γ под торговым названием «Ингарон», разработанный обществом с ограниченной ответственностью «НПП „ФАРМАКЛОН“» путем микробиологического синтеза в рекомбинантном штамме *E. Coli* и очищен колоночной хроматографией. Препарат состоит из 144 аминокислотных остатков, лишен первых трех из них — Cys-Tyr-Cys, замененных на Met.

Ранее нами [18] были опубликованы результаты изучения эффективности терапии ингароном через месяц после окончания терапии на динамику уровня INF- α и - γ (спонтанный, сывороточный и индуцированный) у больных, страдающих хронической ВЭБ-инфекцией (ХВЭБИ).

Цель исследования — изучить влияние ингарона через 1 и 3 месяца после окончания терапии на динамику продукции INF- α и - γ (спонтанный, сывороточный и индуцированный уровень) и клиническую картину у больных, страдающих ХВЭБИ, с развитием синдрома хронической усталости через 1 и 3 месяца после окончания терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 33 женщины и 17 мужчин в возрасте $35,27 \pm 1,28$ лет, страдающих ХВЭБИ. Длительность ХВЭБИ от появления первых жалоб до лабораторного подтверждения ВЭБ-инфекции и постановки диагноза составила $2,23 \pm 0,21$ г. У 38 (74,5%) больных в детские годы часто обострялся хронический тонзиллит, не поддающийся терапии антибиотиками, а 13 (25,49%) больных перенесли инфекционный мононуклеоз. Всем больным была проведена дифференциальная диагностика ХВЭБИ с другими вирусными инфекциями (вирус иммунодефицита человека, вирусные гепатиты, цитомегаловирусная инфекция, токсоплазмоз), глистными инвазиями, аутоиммунными заболеваниями, ассоциированными с ВЭБ-инфекцией. На основании клинико-лабораторного исследования больным был поставлен диагноз «синдром хронической усталости» (СХУ) согласно критериям диагностики, опубликованным Centers for Disease Control — CDC (Соединенные штаты Америки) в 1988, 1991, 1992, 1994 гг. Впервые об этом заболевании сообщили американские врачи P. Cheney и D. Peterson в 1984 г., а в 1988 г. СХУ был выделен как самостоятельное заболевание [19]. В 1994 г. CDC пересмотрел зарегистрированные случаи СХУ и разработал критерии диагностики этого заболевания [20], а в 2000 г. Американская коллегия ревматологов разработала и утвердила расширенную и дополненную версию единых диагностических критериев СХУ [21]. СХУ — это комплексное хроническое заболевание, характеризуется интенсивной, немотивируемой общей слабостью (физической и психической), которая нарушает повседневную

деятельность, не уменьшается после отдыха, ухудшается при физической нагрузке и сочетается с соматическими, неврологическими, психическими и неопределенными общими расстройствами [22]. Для ХВЭБИ, протекающей с СХУ, свойственно длительное течение и частые рецидивы с клиническими и лабораторными признаками вирусной активности, подробно описанные в литературе [23, 24]. Больных беспокоят длительный субфебрилитет ($37,1$ – $37,3$ °C), слабость, немотивируемая утомляемость, повышенная потливость (особенно в ночное время), постоянное чувство дискомфорта и/или боли в области горла, лимфаденит, отек слизистой оболочки носа с обильным стеканием слизи, стоматит. У части больных появляется кашель, возможны кожные высыпания, артралгии, боли в мышцах туловища и конечностей. Могут возникать проявления конъюнктивита, отита. Часто развиваются неврологические расстройства: головные боли, нарушения памяти и сна, снижение концентрации внимания, раздражительность, плаксивость, склонность к депрессиям. Возможно увеличение внутренних органов (по данным ультразвукового исследования, гепато- или спленомегалия) и чувство тяжести в правом подреберье. Также больные жалуются на частые простудные заболевания, присоединение других герпесвирусных инфекций. В клиническом анализе крови наблюдается относительный и абсолютный лимфоцитоз, моноцитоз, нейтропения, реже может быть лимфопения и лейкопения. В анамнезе у таких пациентов достаточно часто имеют место длительные стрессовые ситуации, психоэмоциональные и физические перегрузки, на фоне которых состояние больных ухудшается.

Клинические методы исследования включали сбор анамнеза, данных о ранее проводимой иммуно- или противовирусной терапии, наличии сопутствующих заболеваний. Клиническое состояние пациентов оценивали по общепринятой методике, включающей объективные данные и регистрацию жалоб пациента на момент осмотра. Выраженность жалоб пациента регистрировали с использованием шкалы субъективной оценки по 3-балльной шкале (0 — отсутствие симптомов, 1 — слабая выраженность симптомов, 2 — умеренная выраженность симптомов, 3 — значительная выраженность симптомов).

Диагностика ХВЭБИ основывалась на клинических данных и положительных результатах исследований ДНК ВЭБ в образцах слюны методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени. Использовались тест-системы «АмплиСенс EBV/CMV/HHV6-скрин-FL» Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии (Россия). Единицы измерения, используемые для оценки вирусной нагрузки при экстракции ДНК из слюны, — количество копий ДНК ВЭБ на 1 мл образца (ККДНК). Согласно инструкции, этот показатель рассчитывается по формуле: $ККДНК = КДНК \times 100$, где

КДНК — количество копий ДНК вируса в пробе. Аналитическая чувствительность тест-системы составляет 400 копий/мл.

Известно, что ВЭБ распространяется при контакте со слюной и проникает через эпителий, который выстилает носоглотку. Лимфоидная система, которая окружает носоглоточный регион, включает аденоиды и миндалины и называется кольцом Вальдейера. Уровень инфицированных В-клеток в популяции варьирует от 5 до 3000 для каждых 10^7 В-клеток памяти как в периферической крови (в среднем $110/10^7$), так и в кольце Вальдейера (среднее значение $175/10^7$), т. е. вирус равномерно распределяется по всему кольцу [25]. Таким образом, уровень инфицированных клеток аналогичен между периферической кровью и кольцом Вальдейера, и только 1% этих клеток находится в периферической крови. Вирус постоянно просачивается в полость рта, где он смешивается со слюной в течение примерно 2 мин перед каждым актом глотания. Таким образом, полость рта является резервуаром потока ВЭБ.

Динамика продукции IFN- α и - γ исследовалась до начала терапии ингарином и через 1 и 3 месяца после окончания курса. Определяли содержание IFN- α и - γ в сыворотке крови, а также спонтанную и индуцированную продукцию этих цитокинов в культуре лимфоцитов крови. В качестве индуктора продукции IFN- α использовали вирус болезни Ньюкастла (NDV) (получен в Государственном научно-исследовательском институте стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича, Санкт-Петербург) с инфекционным титром $8 \lg$ ЭИД/0,2 мл в объеме 8 мкл на лунку. В качестве индуктора продукции IFN- γ использовали фитогемагглютинин (ФГА-П) фирмы «ПанЭко» (Россия) в дозе 10 мкг/мл. Количественное содержание цитокинов определяли в сыворотке и надосадочной жидкости 24-часовой культуры цельной крови методом твердофазного иммуноферментного анализа

с использованием тест-систем «альфа-Интерферон-ИФА-БЕСТ» и «гамма-Интерферон-ИФА-БЕСТ» акционерного общества «Вектор Бест» (Россия). Референтные значения спонтанной, сывороточной и индуцированной продукции IFN- α и IFN- γ предоставлены производителем тест-систем.

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью статистического пакета программного обеспечения IBM SPSS Statistics, версия 26. Групповые результаты представлены в виде средней \pm стандартная ошибка от средней ($M \pm$ Standard Error). Использовали параметрические (метод Пирсона) и непараметрические (тау (t) Кендалла) критерии. Критический уровень значимости различия показателей принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех больных ВЭБ-инфекция была подтверждена реакцией ПЦР в образцах слюны. Средняя концентрация ДНК ВЭБ составляла $177369,51 \pm 65615,21$ копий/мл. Ингарон вводился в дозе 500 000 МЕ внутримышечно 1 раз в сутки через день на протяжении 20 дней (всего 10 инъекций). До начала терапии ингарином, через 1 и 3 месяца после окончания терапии определялось содержание IFN- α и - γ (спонтанный, сывороточный и индуцированный) в культуре лимфоцитов (табл. 1, 2). представлены полученные данные.

Через один месяц после окончания терапии ингарином имеется тенденция к повышению спонтанной продукции IFN- α (статистически недостоверная), через 3 мес значения возвращаются к исходным цифрам. Уровень сывороточной продукции IFN- α не изменялся через 1 и 3 месяца, оставаясь в пределах нормальных значений. Наблюдалась тенденция повышения индуцированной продукции IFN- α через месяц после окончания терапии с последующей нормализацией уровня через 3 месяца.

Таблица 1. Динамика продукции интерферона-альфа (IFN- α) до начала, через 1 и 3 месяца после терапии ингарином в общей группе больных хронической инфекцией вируса Эпштейна – Барр, пг/мл

Table 1. Dynamics of IFN- α production before the onset, one and three months after ingaron therapy in the general group of chronic Epstein – Barr virus infection patients, pg/ml

Показатель	До начала терапии	Через 1 месяц после терапии	Через 3 месяца после терапии	<i>p</i>
Спонтанный IFN- α	$3,76 \pm 0,58$	$5,80 \pm 4,02$	$3,85 \pm 19,24$	1, 2 = 0,345 2, 3 = 0,435 1, 3 = 0,359
Сывороточный IFN- α	$5,09 \pm 1,47$	$4,21 \pm 0,7$	$5,57 \pm 1,2$	1, 2 = 0,289 2, 3 = 0,202 1, 3 = 0,38
Индукцированный IFN- α	$296,78 \pm 127,43$	$578,154 \pm 129,46$	$294,78 \pm 60,67$	1, 2 = 0,284 2, 3 = 0,360 1, 3 = 0,145

Таблица 2. Динамика продукции интерферона- γ (IFN- γ) до начала, через один и три месяца после терапии ингавином в общей группе больных хронической инфекцией вируса Эпштейна – Барр, пг/мл

Table 2. Dynamics of IFN- γ production before the onset, one and three months after ingavon therapy in the general group of chronic Epstein – Barr virus infection patients, pg/ml

Показатель	До начала терапии	Через 1 месяц после терапии	Через 3 месяца после терапии	<i>p</i>
Спонтанный IFN- γ	2,07 ± 0,26	2,57 ± 0,75	2,00 ± 0,57	1, 2 = 0,34 1, 3 = 0,36 2, 3 = 0,57
Сывороточный IFN- γ	1,85 ± 0,14	5,57 ± 1,20	2,10 ± 0,68	1, 2 = 0,024 1, 3 = 0,21 2, 3 = 0,38
Индукцированный IFN- γ	1862,72 ± 624,52	2487,96 ± 437,73	4308,12 ± 3053,77	1, 2 = 0,38 1, 3 = 0,38 2, 3 = 0,27

Таким образом, ингавион не оказывает достоверного влияния на продукцию IFN- α в общей группе больных через 1 и 3 месяца терапии.

Установлено, что в общей группе больных после терапии ингавином через 1 месяц увеличилась сывороточная ($p = 0,024$) продукция IFN- γ , а через 3 месяца сывороточный уровень практически вернулся к исходному значению. Уровень спонтанной продукции через 1 и 3 месяца после окончания терапии достоверно не менялся. Индуцированная продукция IFN- γ также имела тенденцию к увеличению через 1 и 3 месяца после окончания терапии без достоверной динамики ($p = 0,38$ и $p = 0,27$ соответственно). Однако анализ исходных данных содержания индуцированного IFN- γ показал, что эти значения резко отличались у всех больных, т. е. были на уровне нижней границы референтных значений или ближе к верхней границе значений (281–4335 пг/мл). В связи с этим общая группа больных была разделена на 2 группы в соответствии с индуцированной продукцией IFN- γ до начала терапии: 1-я группа ($n = 30$) — уровень индуцированного

IFN- γ 2706 ± 1058,94 пг/мл и 2-я группа ($n = 21$) — 287,2 ± 64,65 пг/мл.

Выявлено, что после курса терапии ингавином в 1-й группе содержание индуцированного IFN- γ имело тенденцию к постепенному снижению, в то время как во 2-й группе наблюдалось достоверное повышение уровня индуцированного IFN- γ через 3 месяца после терапии ($p = 0,027$). При этом значения уровней IFN- γ в обеих группах остались в пределах референтных значений (рис. 1).

Значения спонтанного уровня IFN- γ в обеих группах через 1 месяц достоверно увеличились, оставаясь на этих значениях в 1-й группе и имели тенденцию к снижению через 3 месяца во 2-й группе. Однако эти значения в обеих группах не отличались от референтных значений (0–6 пг/мл), рис. 2.

Показано, что в обеих группах увеличение продукции сывороточного IFN- γ было достоверным через 1 месяц после окончания терапии ($p = 0,03$ и $p = 0,02$ соответственно), через 3 месяца наблюдалась тенденция к незначительному снижению сывороточного IFN- γ , при этом

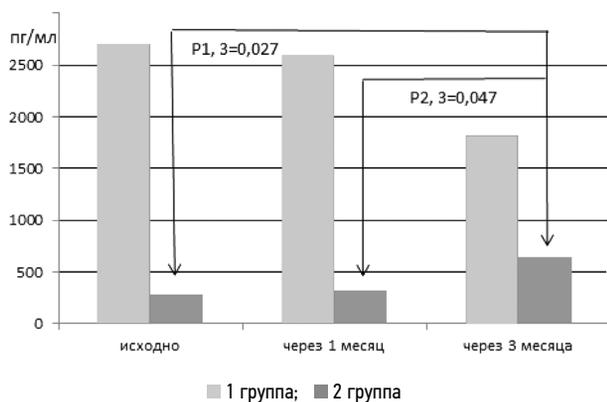


Рис. 1. Динамика уровня индуцированного IFN- γ до начала, через один и три месяца после терапии ингавином у больных хронической инфекцией вируса Эпштейна – Барр 1-й и 2-й групп

Fig. 1. Dynamics of the level of induced IFN- γ before, one and three months after ingavon therapy in patients of the 1st and 2nd groups of chronic Epstein – Barr virus infection

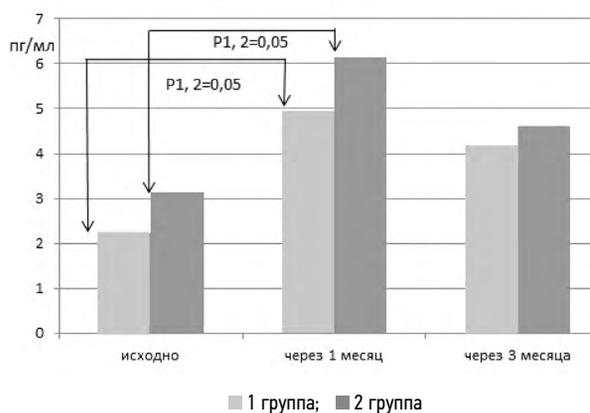


Рис. 2. Динамика уровня спонтанного IFN- γ до начала, через один и три месяца после терапии ингавином у больных хронической инфекцией вируса Эпштейна – Барр в 1-й и 2-й группах

Fig. 2. Dynamics of the level of spontaneous IFN- γ before, one and three months after ingavon therapy in patients in groups 1 and 2 of chronic Epstein – Barr virus infection

полученные данные не отличались от исходных до начала терапии и от референтных значений, предоставленных производителем тест-системы (0–10 пг/мл), рис. 3.

Установлено, что у больных 1-й группы после проведения терапии ингараоном через 1 и 3 месяца отмечалось достоверное уменьшение субфебрильной температуры, боли в горле, озноба, потливости, снижение концентрации внимания. Остальные жалобы имели тенденцию к уменьшению или оставались без изменений (табл. 3).

Во 2-й группе больных через 1 и 3 месяца после терапии ингараоном наблюдалась достоверная положительная динамика основных клинических жалоб, в частности уменьшение лимфаденита, болей в горле, ознобов, потливости, стекания слизи по задней стенке глотки, стоматита, болей в суставах, снижение концентрации внимания, нарушения сна (табл. 4).

Следовательно, больные 2-й группы со сниженным уровнем индуцированного IFN- γ до начала терапии ингараоном имеют более выраженный ответ на терапию, а пациенты 1-й группы, с исходно высокой индуцированной продукцией IFN- γ , имели более выраженные клинические проявления.

Корреляционный анализ влияния исходного уровня индуцированного IFN- γ на клиническую картину заболевания у больных обеих групп выявил, что высокий уровень индуцированного IFN- γ в 1-й группе обратно влияет на развитие у больных потливости ($r = -0,506$, $p = 0,023$; $\tau = -0,419$, $p = 0,021$). Во 2-й группе исходно низкий уровень индуцированного IFN- γ обратно влияет на развитие слабости ($r = -0,405$, $p = 0,045$; $\tau = -0,419$, $p = 0,037$). Других значимых корреляционных связей выявить не удалось.

Первичные вирусные инфекции индуцируют противовирусные иммунные реакции со стороны хозяина, однако эти реакции могут быть недостаточны для элиминации вируса, так как персистенция вируса приводит к подавлению противовирусных иммунных реакций. Одним из механизмов подавления противовирусного ответа являются цитотоксические лимфоциты, включая NK-клетки и CD8⁺ T-клетки, которые экспрессируют мембранные молекулы, при этом экспрессия индуцируется в инфицированных или трансформированных клетках. Сенсором таких сигналов «kill me» является лектиноподобный трансмембранный рецептор 2-го типа группы естественных киллеров, член D (NKG2D), экспрессируемый на NK, CD8⁺ T-клетках и $\gamma\delta$ T-клетках. Регуляция экспрессии лиганда NKG2D, происходит на транскрипционном, посттранскрипционном и посттрансляционном уровнях [26, 27]. Взаимодействие NKG2D с NK-клетками индуцирует дегрануляцию, цитотоксическую реакцию и выработку цитокинов NK-клетками и некоторыми T-клетками [26]. При вирусной инфекции происходит снижение экспрессии лигандов NKG2D (NKG2D-Ls), опосредованное вирусами, это позволяет вирусу избежать противовирусного

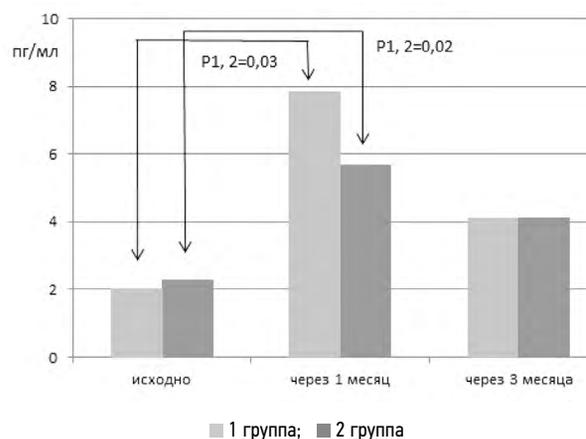


Рис. 3. Динамика уровня сывороточного IFN- γ до начала, через один и три месяца после терапии ингараоном у больных хронической инфекцией вируса Эпштейна – Барр в 1-й и 2-й группах

Fig. 3. Dynamics of serum IFN- γ level before, one and three months after ingaron therapy in patients in groups 1 and 2 of chronic Epstein – Barr virus infection

иммунного ответа со стороны хозяина [28]. Показано, что ранний белок ВЭБ BZLF1 может блокировать продукцию IFN- γ , ингибируя нисходящий сигнальный путь IFN- γ . По существу, BZLF1 прекращает транскрипцию всех экспрессируемых молекул HLA класса II, ингибирует индуцированное IFN- γ фосфорилирование тирозина STAT1 и ядерную транслокацию BZLF1, снижает экспрессию рецептора IFN- γ , стимулируя механизм, с помощью которого ВЭБ может избежать противовирусного иммунного ответа во время первичного инфицирования [29]. Сигнализация цитокинов является очень ранней реакцией на вирусную инфекцию и может объяснить наличие соответствующих ингибирующих вирусных факторов в тегументе.

Таким образом, нарушение регуляции продукции провоспалительных цитокинов основано на том, что уже вирионы содержат молекулы, непосредственно нацеленные на надлежащую цитокиновую сигнализацию [30]. IFN- γ обладая прямой противовирусной активностью используется, как эффективное терапевтическое средство в лечении вирусной инфекции [31]. После терапии рекомбинантным IFN- γ у пациента, страдающего инфекционным мононуклеозом и X-сцепленным лимфопролиферативным синдромом, наблюдалась положительная динамика уменьшения вирус-инфицированных клеток и линейное увеличение содержания IFN- γ в сыворотке крови. NK-клеточная активность оставалась в пределах нормы на протяжении курса терапии. Авторы предположили, что цитотоксические клетки сами могут продуцировать эндогенный IFN- γ [32]. A. Linde, et al. [33] выявили повышение в сыворотке уровня IFN- γ через 24 и 48 ч после ВЭБ-инфицирования, в дальнейшем уровень IFN- γ возвращался к исходным значениям. M. Hornef, et al. [34] показали, что у больных, страдающих острым инфекционным мононуклеозом, повышение уровня

сывороточного IFN- γ наблюдалось только в течение первой недели от момента инфицирования, в дальнейшем уровень IFN- γ нормализовался. Интересные данные получены при изучении динамики продукции уровня IFN- γ у пациентов, болеющих туберкулезом, у которых наблюдалось снижение среднего уровня IFN- γ с течением времени, но это снижение происходило в течение первых 8 недель от начала специфической терапии. При сравнении исходно чувствительных 55 пациентов

и резистентных к лекарственным препаратам 18 пациентов не было обнаружено различий в изменении уровней IFN- γ в течение времени. Так как продукция IFN- γ и секреция из Т-клеток повышается в ответ на увеличение антигенной нагрузки, а затем стабилизируется на протяжении 24 недель, снижение уровня концентрации IFN- γ может свидетельствовать о положительном ответе на проводимую терапию и играть роль мониторинга ответа на терапию [35].

Таблица 3. Частота основных клинических жалоб у 1-й группы больных хронической инфекцией вируса Эпштейна – Барр до начала терапии ингавином и через 1 и 3 месяца после ее окончания, % ($n = 30$)

Table 3. The frequency of the main clinical complaints in patients of the 1st group of chronic Epstein – Barr virus infection before the start of therapy with ingaron and one and three months after its completion, % ($n = 30$)

Частота жалоб	До начала терапии	Через 1 месяц после терапии	Через 3 месяца после терапии	p
Субфебрильная температура	83,33	30,76	30,76	1, 2 = 0,004 1, 3 = 0,004 2, 3 = 0,000
Лимфаденит	53,33	43,33	26,66	1, 2 = 0,082 1, 3 = 0,047 2, 3 = 0,05
Боли в горле	93,33	43,33	36,66	1, 2 = 0,001 1, 3 = 0,001 2, 3 = 0,058
Слабость	76,66	66,66	53,33	1, 2 = 0,054 1, 3 = 0,001 2, 3 = 0,064
Озноб	70,00	13,33	20,00	1, 2 = 0,001 1, 3 = 0,001 2, 3 = 0,064
Потливость	93,33	53,33	46,66	1, 2 = 0,001 1, 3 = 0,001 2, 3 = 0,056
Стекание слизи	33,33	13,33	16,66	1, 2 = 0,05 1, 3 = 0,054 2, 3 = 0,74
Стоматит	36,66	16,66	20,00	1, 2 = 0,052 1, 3 = 0,068 2, 3 = 0,07
Боли в суставах	26,66	20,00	23,33	1, 2 = 0,058 1, 3 = 0,104 2, 3 = 0,074
Раздражительность и плаксивость	70,00	56,66	53,33	1, 2 = 0,058 1, 3 = 0,052 2, 3 = 0,076
Высыпания на кожных покровах	56,66	53,33	46,66	1, 2 = 0,058 1, 3 = 0,052 2, 3 = 0,072
Головные боли, головокружения	36,66	20,00	16,66	1, 2 = 0,068 1, 3 = 0,052 2, 3 = 0,07
Снижение концентрации внимания, памяти	56,66	40,00	36,66	1, 2 = 0,052 1, 3 = 0,05 2, 3 = 0,056
Нарушение сна	46,66	40,00	36,66	1, 2 = 0,058 1, 3 = 0,07 2, 3 = 0,072

Анализ наших результатов отдельно в каждой группе больных показал, что в группе с исходно низким уровнем введение ингавиона привело к достоверному увеличению уровня индуцированного INF- γ через 3 месяца после окончания терапии. Вероятно, это обусловлено более выраженным ответом на терапию ингавионом, который проявился достоверной положительной динамикой основных клинических жалоб. Таким образом, динамика продукции исходно

низкого уровня индуцированного INF- γ может быть маркером положительного эффекта проводимой терапии ингавионом. Отсутствие положительной динамики увеличения продукции индуцированного INF- γ в общей группе больных через 1 и 3 месяца после окончания терапии ингавионом свидетельствует об отсутствии влияния препарата на уровень эндогенного INF- γ , что ранее было продемонстрировано в исследованиях других авторов. При этом ингавион обладает

Таблица 4. Частота клинических жалоб у 2-й группы больных хронической инфекцией вируса Эпштейна – Барр до начала терапии ингавионом и через 1 и 3 месяца после ее окончания, % ($n = 21$)

Table 4. The frequency of clinical complaints in patients of the 2nd group of chronic Epstein – Barr virus infection before the start of therapy with ingavon and one and three months after its completion, % ($n = 21$)

Частота жалоб	До начала терапии ($n = 21$)	Через 1 месяц после окончания терапии	Через 3 месяца после окончания терапии	p
Субфебрильная температура	57,14	33,33	28,57	1, 2 = 0,073 1, 3 = 0,058 2, 3 = 0,072
Лимфаденит	66,66	14,28	19,04	1, 2 = 0,002 1, 3 = 0,05 2, 3 = 0,078
Боли в горле	33,33	23,80	19,04	1, 3 = 0,002 1, 3 = 0,002 2, 3 = 0,064
Слабость	61,90	52,38	57,14	1, 2 = 0,073 1, 3 = 0,078 2, 3 = 0,102
Озноб	47,67	28,57	23,80	1, 2 = 0,001 1, 3 = 0,001 2, 3 = 0,104
Потливость	61,90	52,38	47,67	1, 2 = 0,029 1, 3 = 0,001 2, 3 = 0,072
Стекание слизи	21,05	10,52	10,52	1, 2 = 0,029 1, 3 = 0,029 2, 3 = 0,104
Стоматит	15,78	10,52	9,52	1, 2 = 0,004 1, 3 = 0,001 2, 3 = 0,106
Боли в суставах	15,78	10,52	9,52	1, 2 = 0,004 1, 3 = 0,001 2, 3 = 0,106
Раздражительность и плаксивость	42,11	21,05	26,31	1, 2 = 0,054 1, 3 = 0,058 2, 3 = 0,074
Высыпания на коже	42,11	26,31	23,80	1, 2 = 0,056 1, 3 = 0,054 2, 3 = 0,108
Головные боли, головокружения	26,31	23,80	21,05	1, 2 = 0,074 1, 3 = 0,074 2, 3 = 0,078
Снижение концентрации внимания, памяти	33,33	23,80	26,31	1, 2 = 0,002 1, 3 = 0,068 2, 3 = 0,072
Нарушение сна	15,78	14,28	10,52	1, 2 = 0,078 1, 3 = 0,004 2, 3 = 0,046

выраженным противовирусным действием, что было показано ранее и не вызывает повышения продукции IFN- γ до уровней, которые превышали бы референтные значения.

ВЫВОДЫ

1. Противовирусная терапия инганоном через 1 и 3 месяца после окончания лечения больных ХВЭБИ не вызывает изменения продукции IFN- α и - γ до уровней, которые превышали бы референтные значения у данной категории больных.
2. Во 2-й группе больных ХВЭБИ терапия инганоном приводит к достоверному увеличению уровня

индуцированного IFN- γ через 3 месяца после окончания противовирусной терапии.

3. Положительная динамика продукции исходно низкого уровня индуцированного IFN- γ может быть маркером эффективности проводимой терапии инганоном у больных ХВЭБИ.
4. У всех пациентов после терапии инганоном наблюдается достоверное уменьшение клинических жалоб. Наиболее выраженная положительная динамика выявлена у больных с исходно низким уровнем индуцированного IFN- γ .
5. Ингарон может быть использован в терапии больных ХВЭБИ в дозе 500 000 МЕ через день не менее 10 инъекций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Biron C., Sen G.C. Interferons and other cytokines. Fields virology. 4th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven, 2001.
2. Sen G.C. Viruses and Interferons // *Ann. Rev. Microbiol.* 2001. Vol. 55. P. 255–281. DOI: 10.1146/annurev.micro.55.1.255
3. Hill N., Sarvetnick N. Cytokines: promoters and dampeners of autoimmunity // *Curr. Opin Immunol.* 2002. Vol. 14. No. 6. P. 791–797. DOI: 10.1016/S0952-7915(02)00403-X
4. Gattoni A., Parlato A., Vangieri B., et al. Interferon-gamma: biologic functions and HCV therapy (type I/II) (1 of 2 parts) // *Clin. Ter.* 2006. Vol. 157. No. 4. P. 377–386.
5. Schoenborn J., Wilson C. Regulation of interferon-gamma during innate and adaptive immune responses // *Adv. Immunol.* 2007. No. 96. P. 41–101. DOI: 10.1016/S0065-2776(07)96002-2
6. Roff S, Noon-Song E, Yamamoto J. The significance of interferon-gamma in HIV-1 pathogenesis, therapy, and prophylaxis // *Front. Immunol.* 2014. No. 4. P. 498. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00498
7. Fan-Ching L., Howard A. Young, Interferons Success in anti-viral immunotherapy // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014. Vol. 25. No. 4. P. 369–376. DOI: 10.1016/j.cytogr.2014.07.015
8. Soowon K., Hailey M., Seungmin H. Direct antiviral mechanisms of Interferon-Gamma // *Immune Netw.* 2018. Vol. 18. No. 5. P. e33. DOI: 10.4110/in.2018.18.e33
9. Fujisaki T., Nagafuchi S., Okamura T. Gamma-interferon for severe chronic active Epstein – Barr virus // *Ann. Intern. Med.* 1993. Vol. 118. No. 6. P. 474–475. DOI: 10.7326/0003-4819-118-6-199303150-00022
10. Andersson J. Clinical and immunological considerations in Epstein-Barr virus-associated diseases // *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* 1996. No. 100. P. 72–82.
11. Balachandra K., Thawaranantha D., Ayuthaya P., et al. Effects of human alpha, beta and gamma interferons on varicella zoster virus in vitro // *South As. J. Trop. Med. Publ. Health.* 1994. Vol. 25. No. 2. P. 252–257.
12. Schroder K., Hertzog P., Ravasi T., et al. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions // *J. Leukoc. Biol.* 2004. Vol. 75. No. 2. P. 163–189. DOI: 10.1189/jlb.0603252
13. Малеев В.В., Шмелев В.А., Гиндис А.А., и др. Современные подходы к терапии опоясывающего лишая. Интерферон-гамма в терапии генитального герпеса // *Инф. болезни.* 2007. Т. 5, № 2. С. 28–32.
14. Ракитянская И.А., Рябова Т.С., Тоджибаев У.А., и др. Влияние инганома на динамику копий дезоксирибонуклеиновой кислоты вируса Эпштейна – Барр в образцах слюны и клинические проявления // *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2019. Т. 66, № 2. С. 18–23.
15. Lotz M., Tsoukas C., Fong S., et al. Regulation of Epstein-Barr virus infection by recombinant interferons. Selected sensitivity to interferon-gamma // *Eur. J. Immunol.* 1985. Vol. 15. No. 5. P. 520–525. DOI: 10.1002/eji.1830150518
16. Sainz B., Halford W. Alpha/Beta interferon and gamma interferon synergize to inhibit the replication of herpes simplex virus type 1 // *J. Virol.* 2002. Vol. 76. No. 22. P. 11541–11550. DOI: 10.1128/jvi.76.22.11541-11550.2002
17. Patterson C., Lawrence D., Echols L., et al. Immune-mediated protection from measles virus-induced central nervous system disease is noncytolytic and gamma interferon dependent // *J. Virol.* 2002. Vol. 76. P. 4497–4506. DOI: 10.1128/JVI.76.9.4497-4506.2002
18. Ракитянская И.А., Рябова Т.С., Калашникова А.А. Влияние инганома на продукцию интерферона-альфа и -гамма и на проявление клинических симптомов у больных хронической вирусной Эпштейна – Барр инфекцией. Вопросы вирусологии. 2019. Т. 64, № 1. С. 16–23.
19. Holmes G., Kaplan J., Gantz N., et al. Chronic fatigue syndrome: a working case definition // *Ann. Intern. Med.* 1988. Vol. 108. No. 3. P. 387–389. DOI: 10.7326/0003-4819-108-3-387
20. Fukuda K., Straus S., Hickie I., et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group // *Ann. Intern. Med.* 1994. Vol. 121. No. 12. P. 953–959. DOI: 10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009
21. Staines D. Postulated vasoactive neuropeptide autoimmunity in fatigue-related conditions: A brief review and hypothesis // *Clin. Dev. Immunol.* 2006. Vol. 13. No. 1. P. 25–39. DOI: 10.1080/17402520600568252
22. Griffith J., Zarrouf A. A systematic review of chronic fatigue syndrome: don't assume it's depression // *J. Clin. Psychiatry.* 2008. Vol. 1. P. 120–128. DOI: 10.4088/pcc.v10n0206
23. Kimura H. Pathogenesis of chronic active Epstein – Barr virus infection: is this an infectious disease, lymphoproliferative disorder, or immunodeficiency? // *Rev. Med. Virol.* 2006. Vol. 16. P. 251–261. DOI: 10.1002/rmv.505

24. Kimura H., Cohen J. Chronic active Epstein – Barr virus disease // *Front. Immunol.* 2017. Vol. 28. P. 1–6. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01867
25. Laichalk L., Hochberg D., Babcock G., et al. The dispersal of mucosal memory B cells: evidence from persistent EBV infection // *Immunity.* 2002. Vol. 16. No. 5. P. 745–754. DOI: 10.1016/S1074-7613(02)00318-7
26. Raulet D., Gasser S., Gowen B., et al. Regulation of ligands for the NKG2D activating receptor // *An. Rev. Immunol.* 2013. Vol. 31. P. 413–441. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032712-095951
27. Simon O., Seliger B. Molecular mechanisms of human herpes viruses inferring with host immune surveillance // *J. Immunother. Cancer.* 2020. Vol. 8. No. 2. P. e000841. DOI: 10.1136/jitc-2020-000841
28. Ghadially H., Brown L., Lloyd C., et al. MHC class I chain-related protein A and B (MICA and MICB) are predominantly expressed intracellularly in tumour and normal tissue // *Br. J. Cancer.* 2017. Vol. 116. P. 1208–1217. DOI: 10.1038/bjc.2017.79
29. Barbu M., Condrat C., Thompson D., et al. MicroRNA involvement in signaling pathways during viral infection // *Front. Cell. Dev. Biol.* 2020. Vol. 8. P. 143. DOI: 10.3389/fcell.2020.00143
30. Skinner C., Ivanov N., Barr S., et al. An Epstein – Barr virus microRNA blocks interleukin-1 (IL-1) signaling by targeting IL-1 receptor 1 // *J. Virol.* 2017. Vol. 91. P. e00530–17. DOI: 10.1128/JVI.00530-17
31. Abboud G., Tahiliani V., Desai P., et al. Natural killer cells and innate interferon gamma participate in the host defense against respiratory vaccinia virus infection // *J. Virol.* 2016. Vol. 90. No. 1. P. 129–141. DOI: 10.1128/JVI.01894-15
32. Okano M., Thiele G., Kobayashi R., et al. Interferon-gamma in a family with X-linked lymphoproliferative syndrome with acute Epstein – Barr virus infection // *J. Clin. Immunol.* 1989. Vol. 9. No. 1. P. 48–54. DOI: 10.1007/BF00917127
33. Linde A., Andersson B., Svenson S., et al. Serum levels of lymphokines and soluble cellular receptors in primary Epstein – Barr virus infection and in patients with chronic fatigue syndrome // *J. Infect. Dis.* 1992. Vol. 165. No. 6. P. 994–1000. DOI: 10.1093/infdis/165.6.994
34. Hornef M.W., Wagner H.J., Kruse A., et al. Cytokine production in a whole-blood assay after Epstein – Barr virus infection in vivo // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 1995. Vol. 2. No. 2. P. 209–213.
35. Liang L., Shi R., Xin L., et al. Interferon-Gamma response to treatment of active pulmonary and extrapulmonary tuberculosis // *J. Tuberc. Lung. Dis.* 2017. Vol. 21. No. 10. P. 1145–1149. DOI: 10.5588/ijtld.16.0880

REFERENCES

1. Biron C, Sen G. *Interferons and other cytokines. Fields virology.* 4th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 2001.
2. Sen GC. Viruses and Interferons. *Ann Rev Microbiol.* 2001;(55):255–281. DOI: 10.1146/annurev.micro.55.1.255
3. Hill N, Sarvetnick N. Cytokines: promoters and dampeners of autoimmunity. *Curr Opin Immunol.* 2002; 14(6):791–797. DOI: 10.1016/S0952-7915(02)00403-x
4. Gattoni A, Parlato A, Vangieri B, et al. Interferon-gamma: biologic functions and HCV therapy (type I/II) (1 of 2 parts). *Clin Ter.* 2006;157(4):377–386.
5. Schoenborn J, Wilson C. Regulation of interferon-gamma during innate and adaptive immune responses. *Adv Immunol.* 2007;(96):41–101. DOI: 10.1016/S0065-2776(07)96002-2
6. Roff S, Noon-Song E, Yamamoto J. The significance of interferon-gamma in HIV-1 pathogenesis, therapy, and prophylaxis. *Front Immunol.* 2014;(4):498. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00498
7. Fan-ching L, Howard A. Young, Interferons Success in anti-viral immunotherapy. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014;25(4):369–376. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2014.07.015
8. Soowon K, Hailey M, Seungmin H. Direct antiviral mechanisms of Interferon-Gamma. *Immune Netw.* 2018;18(5):e33. DOI: 10.4110/in.2018.18.e33.
9. Fujisaki T, Nagafuchi S, Okamura T. Gamma-interferon for severe chronic active Epstein – Barr virus. *Ann Intern Med.* 1993;118(6):474–475. DOI: 10.7326/0003-4819-118-6-199303150-00022
10. Andersson J. Clinical and immunological considerations in Epstein – Barr virus-associated diseases. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1996;(100):72–82.
11. Balachandra K, Thawaranantha D, Ayuthaya P, et al. Effects of human alpha, beta and gamma interferons on varicella zoster virus in vitro. *South As J Trop Med Publ Health.* 1994;25(2):252–257.
12. Schroder K, Hertzog P, Ravasi T, et al. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J Leukoc Biol.* 2004;75(2):163–189. DOI: 10.1189/jlb.0603252
13. Maleev VV, Shmelev VA, Gindis AA, et al. Modern approaches to the therapy of shingles. Interferon-gamma in the treatment of genital herpes. *Infekcionnye bolezni.* 2007;5(3):28–32. (In Russ.)
14. Rakityanskaya IA, Ryabova TS, Todzhibaev UA, et al. The effect of Ingaron on the dynamics of the number of copies of deoxyribonucleic acid Epstein–Barr virus in saliva samples and on the manifestation of clinical symptoms in patients with chronic Epstein – Barr virus infection. *Vestnik Rossijskoj Voenna-Medicinskoj Akademii.* 2019;2(65):18–23. (In Russ.)
15. Lotz M, Tsoukas C, Fong S, et al. Regulation of Epstein-Barr virus infection by recombinant interferons. Selected sensitivity to interferon-gamma. *Eur J Immunol.* 1985;15(5):520–525. DOI: 10.1002/eji.1830150518
16. Sainz B, Halford W. Alpha/Beta interferon and gamma interferon synergize to inhibit the replication of herpes simplex virus type 1. *J Virol.* 2002;76 (22):11541–11550. DOI: 10.1128/jvi.76.22.11541-11550.2002
17. Patterson C, Lawrence D, Echols L, et al. Immune-mediated protection from measles virus-induced central nervous system disease is noncytolytic and gamma interferon dependent. *J Virol.* 2002;(76):4497–4506. DOI: 10.1128/JVI.76.9.4497-4506.2002
18. Rakityanskaya IA, Ryabova TS, Kalashnikova AA. Influence of ingaron on the dynamics of interferon- α and - γ production and on the manifestation of clinical symptoms in patients with chronic virus Epstein – Barr infection. *Voprosi Virusologii.* 2019;64(1):23–29. (In Russ.)
19. Holmes G, Kaplan J, Gantz N, et al. Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med.* 1988;108(3):387–389. DOI: 10.7326/0003-4819-108-3-387

- 20.** Fukuda K, Straus S, Hickie I, et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med.* 1994;121(12):953–959. DOI: 10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009
- 21.** Staines D. Postulated vasoactive neuropeptide autoimmunity in fatigue-related conditions: A brief review and hypothesis. *Clin Dev Immunol.* 2006;13(1):25–39. DOI: 10.1080/17402520600568252
- 22.** Griffith J, Zarrouf A. A systematic review of chronic fatigue syndrome: don't assume it's depression. *J Clin Psychiatry.* 2008;(1):120–128. DOI: 10.4088/pcc.v10n0206
- 23.** Kimura H. Pathogenesis of chronic active Epstein – Barr virus infection: is this an infectious disease, lymphoproliferative disorder, or immunodeficiency? *Rev Med Virol.* 2006;(16):251–261. DOI: 10.1002/rmv.505
- 24.** Kimura H, Cohen J. Chronic active Epstein – Barr virus disease. *Front Immunol.* 2017;(28):1–6. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01867
- 25.** Laichalk L, Hochberg D, Babcock G, et al. The dispersal of mucosal memory B cells: evidence from persistent EBV infection. *Immunity* 2002;16 (5):745–754. DOI: 10.1016/S1074-7613(02)00318-7
- 26.** Raulet D, Gasser S, Gowen B, et al. Regulation of ligands for the NKG2D activating receptor. *An Rev Immunol.* 2013;(31):413–441. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032712-095951
- 27.** Simon O, Seliger B. Molecular mechanisms of human herpes viruses inferring with host immune surveillance. *J Immunother Cancer.* 2020;8(2):e000841. DOI: 10.1136/jitc-2020-000841
- 28.** Ghadially H, Brown L, Lloyd C, et al. MHC class I chain-related protein A and B (MICA and MICB) are predominantly expressed intracellularly in tumour and normal tissue. *Br J Cancer.* 2017;116:1208–1217. DOI: 10.1038/bjc.2017.79
- 29.** Barbu M, Condrat C, Thompson D, et al. MicroRNA involvement in signaling pathways during viral infection. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:143. DOI: 10.3389/fcell.2020.00143
- 30.** Skinner C, Ivanov N, Barr S, et al. An Epstein – Barr virus microRNA blocks interleukin-1 (IL-1) signaling by targeting IL-1 receptor 1. *J Virol.* 2017;(91):e00530–17. DOI: 10.1128/JVI.00530-17
- 31.** Abboud G, Tahiliani V, Desai P, et al. Natural killer cells and innate interferon gamma participate in the host defense against respiratory vaccinia virus infection. *J Virol.* 2016;90(1):129–141. DOI: 10.1128/JVI.01894-15
- 32.** Okano M, Thiele G, Kobayashi R, et al. Interferon-gamma in a family with X-linked lymphoproliferative syndrome with acute Epstein – Barr virus infection. *J Clin Immunol.* 1989;9(1):48–54. DOI: 10.1007/BF00917127
- 33.** Linde A, Andersson B, Svenson S, et al. Serum levels of lymphokines and soluble cellular receptors in primary Epstein – Barr virus infection and in patients with chronic fatigue syndrome. *J Infect Dis.* 1992;165(6):994–1000. DOI: 10.1093/infdis/165.6.994
- 34.** Hornef MW, Wagner HJ, Kruse A, et al. Cytokine production in a whole-blood assay after Epstein – Barr virus infection in vivo. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1995;2(2):209–213.
- 35.** Liang L, Shi R, Xin L, et al. Interferon-Gamma response to treatment of active pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. *J Tuberc Lung Dis.* 2017;21(10):1145–1149. DOI: 10.5588/ijtld.16.0880

ОБ АВТОРАХ

***Андрей Сергеевич Мануилов**, старший ординатор; e-mail: andre.manuilov@yandex.ru

Ирина Анисимовна Ракитянская, доктор медицинских наук; e-mail: tat-akyla@inbox.ru

Татьяна Сергеевна Рябова, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: tita74@mail.ru

Анастасия Андреевна Калашникова, кандидат биологических наук; e-mail: petkova_nas@mail.ru

Андрей Николаевич Бельских, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: belsky@gmail.com

Апчел Андрей Васильевич, доктор медицинских наук

AUTHORS INFO

***Andrey S. Manuilov**, senior resident; e-mail: andre.manuilov@yandex.ru

Irina A. Rakityanskaya, doctor of medical sciences; e-mail: tat-akyla@inbox.ru

Tatyana S. Ryabova, doctor of medical sciences, associate professor; e-mail: tita74@mail.ru

Anastasia A. Kalashnikova, candidate of biological sciences; e-mail: petkova_nas@mail.ru

Andrey N. Bel'skikh, doctor of medical sciences, professor; e-mail: belsky@gmail.com

Andrey V. Apchel, doctor of medical sciences