

ИЗМЕНЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ЛЕЙКОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ К ИНТЕРФЕРОНУ- $\alpha 2$ *IN VITRO* У ДЕТЕЙ С ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ

Л.М. Куртасова¹, Н.А. Шакина², Л.А. Иккес¹

¹ ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, г. Красноярск, Россия

² КГАУЗ Красноярский краевой центр профилактики и борьбы со СПИД, г. Красноярск, Россия

Резюме. Цель исследования — изучение клеточной чувствительности лейкоцитов периферической крови к интерферону- $\alpha 2$ *in vitro* у детей в острый период, через 1 и 6 месяцев после перенесенного инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ). Обследовано 47 детей в возрасте 4–6 лет со среднетяжелой формой в острый период инфекционного мононуклеоза, вызванного ВЭБ, и через 1 (n = 17) и 6 месяцев (n = 11) после перенесенного заболевания. Контрольную группу составили 36 практически здоровых детей. Клеточную чувствительность к интерферону- $\alpha 2$ *in vitro* определяли способом Л.М. Куртасовой с соавт. (2007). Хемилюминесценцию лейкоцитов крови изучали методом De Sole et al. (1983). У детей с ВЭБ-инфекцией установлено изменение чувствительности лейкоцитов крови к интерферону- $\alpha 2$ *in vitro* в динамике заболевания. Выявлено расширение диапазона клеточной чувствительности к интерферону- $\alpha 2$ у наблюдаемых детей через 6 месяцев после перенесенного заболевания. Обнаружена зависимость чувствительности лейкоцитов периферической крови к интерферону- $\alpha 2$ *in vitro* от дозы препарата и периода заболевания.

Ключевые слова: клеточная чувствительность, лейкоциты, интерферон, вирус Эпштейна–Барр.

THE PERIPHERAL BLOOD LEUKOCYTES SUSCEPTIBILITY TO INTERFERON- $\alpha 2$ *IN VITRO* CHANGE AMONGST CHILDREN WITH INFECTIOUS MONONUCLEOSIS

Kurtasova L.M.^a, Shakina N.A.^b, Ikkes L.A.^a

^a Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voyno-Yasenetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation

^b Krasnoyarsk Regional Center for Prevention and Control of AIDS, Krasnoyarsk, Russian Federation

Abstract. Objective: to measure cell susceptibility of peripheral blood leukocytes to interferon- $\alpha 2$ *in vitro* at children during the acute period in 1 and 6 months after infectious mononucleosis caused by the Epstein–Barr virus. 47 children aged 4–6 years with moderately severe form of the disease in the acute period of infectious mononucleosis caused by the Epstein–Barr virus (EBV) were examined, as well as in 1 month (n = 17) and 6 months (n = 11) after the disease. The focus group consisted of 36 nearly healthy children. The cell susceptibility to interferon- $\alpha 2$ *in vitro* was determined by the method of Kurtasova L.M. et al. (2007). Chemiluminescence of blood leukocytes was studied by De Sole et al. (1983).

Адрес для переписки:

Куртасова Людмила Михайловна
660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1,
ФГБОУ ВО КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.
Тел.: 8 (391) 220-06-28.
E-mail: sibmed-obozrenie@yandex.ru

Contacts:

Lyudmila M. Kurtasova
660022, Russian Federation, Krasnoyarsk,
Partizana Zheleznyaka str., 1, Krasnoyarsk State Medical University
named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky.
Phone: +7 (391) 220-06-28.
E-mail: sibmed-obozrenie@yandex.ru

Библиографическое описание:

Куртасова Л.М., Шакина Н.А., Иккес Л.А. Изменение чувствительности лейкоцитов периферической крови к интерферону- $\alpha 2$ *in vitro* у детей с инфекционным мононуклеозом // Инфекция и иммунитет. 2017. Т. 7, № 1. С. 85–90. doi: 10.15789/2220-7619-2017-1-85-90

Citation:

Kurtasova L.M., Shakina N.A., Ikkes L.A. The peripheral blood leukocytes susceptibility to interferon- $\alpha 2$ *in vitro* change amongst children with infectious mononucleosis // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2017, vol. 7, no. 1, pp. . doi: 10.15789/2220-7619-2017-1-85-90

The susceptibility change of peripheral blood leukocytes to interferon- $\alpha 2$ in vitro at children with infectious mononucleosis caused by Epstein–Barr virus in dynamics of the disease has been revealed. The expansion of the range of cell susceptibility to interferon- $\alpha 2$ in 6 months after the disease has been enclosed. The dependence of the susceptibility of peripheral blood leukocytes to interferon- $\alpha 2$ in vitro on the dose and the period of the disease has been fixed.

Key words: cell susceptibility, white blood cells, interferon, Epstein–Barr virus.

Введение

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) является одной из наиболее частых клинических форм заболеваний, вызываемых вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ) у детей. Необходимо отметить, что в течение последнего десятилетия в РФ отмечается рост ВЭБ-инфекции, особенно среди детей [1, 4, 5, 8].

При этом вопросы терапии ИМ, вызванного ВЭБ, до настоящего времени остаются до конца не решенными, что обусловлено, в первую очередь, отсутствием средств специфической терапии. Однако использование интерферонов (IFN) в клинической практике открыло новую эру в терапии вирусных инфекций у детей.

Интерфероны являются цитокинами с широким спектром действия. Среди биологических эффектов IFN отмечены модуляция иммунного ответа и воспаления, регуляция клеточной пролиферации и дифференцировки. Наиболее выражено действие IFN в фазу раннего иммунного ответа; они усиливают экспрессию антигенов и рецепторов на клетках-эффекторах, регулируют экспрессию генов, влияют на продолжительность фаз клеточного цикла. Кроме того, IFN влияют на продукцию и секрецию внутриклеточных белков и активность ферментных систем, в частности запускают энзиматические реакции окисления с образованием активных форм кислорода (АФК) [2, 3].

Целесообразность применения IFN при ИМ, вызванном ВЭБ, не подлежит сомнению. Однако большинство исследователей признают, что назначение препаратов интерферонового ряда должно быть оправданным. Тем не менее, до настоящего времени не разработан дифференцированный подход к иммунотерапии ИМ, вызванного ВЭБ, у детей с учетом иммунных нарушений, варианта течения заболевания, индивидуальной чувствительности пациента к иммуноотропным препаратам, в частности к IFN.

В связи с вышеизложенным, целью исследования явилось изучение клеточной чувствительности лейкоцитов периферической крови к IFN $\alpha 2$ *in vitro* у детей в острый период и через 1, 6 месяцев после перенесенного ИМ, вызванного ВЭБ.

Материалы и методы

Проведено открытое клиническое проспективное исследование. Под наблюдением находились 47 пациентов с ИМ, вызванным ВЭБ, в возрасте 4–6 лет со среднетяжелой формой заболевания в острую фазу (2–5-й день болезни), через

один месяц (17 человек) и 6 месяцев (11 человек) после перенесенного заболевания. Исследование проводилось на базе инфекционного стационара КГБУЗ «Красноярская межрайонная детская клиническая больница № 1» и КГАУЗ «Краевой центр профилактики и борьбы со СПИД». Контрольную группу составили 36 практически здоровых детей аналогичного возрастного диапазона.

Диагноз ИМ, вызванного ВЭБ, верифицировали методом ПЦР с применением набора реагентов для выделения ДНК ВЭБ в лимфоцитах крови фирмы «ДНК-технология» (Москва) и методом ИФА с использованием тест-систем фирмы «Human» (Германия) определяли IgM VCA, IgG EA-Д, IgG EBNA-1 в сыворотке крови. Все пациенты в острую фазу заболевания имели положительный результат на ДНК ВЭБ в лимфоцитах крови и серологические маркеры острой ВЭБ-инфекции [ВЭБ-VCA IgM (+), ВЭБ-EA-Д IgG (+)].

Клеточную чувствительность к реферону (препарату IFN $\alpha 2$) *in vitro* определяли способом Л.М. Куртасовой с соавт. [6], исследуя хемилюминесцентный ответ (ХЛ) лейкоцитов крови без воздействия реферона и при наличии разных доз препарата в реакционной среде. ХЛ-анализ проводили по методу De Sole et al. [7].

Оценку люминолзависимой ХЛ лейкоцитов крови проводили на хемилюминесцентном анализаторе «СЛ 3604» (Россия) в течение 90 мин. Определяли следующие показатели: время выхода на максимум (T_{max}), максимальное значение (I_{max}) и площадь (S) под хемилюминесцентной кривой. В качестве индуктора «дыхательного взрыва» использовали опсонизированный зимозан в концентрации 2 мг/мл (Sigma, США). Усиление ХЛ, индуцированной зимозаном, относительно спонтанной ХЛ, оценивали соотношением $S_{зим.}/S_{спон.}$ и определяли как индекс активности (ИА).

Концентрацию реферона в пробах рассчитывали исходя из среднего количества лейкоцитов в периферической крови ребенка 4–6 лет, количество клеток в пробе и лечебных доз реферона. Дозы реферона для расчетов составили 500 тыс., 1 млн и 1,5 млн МЕ.

Опытная проба № 1 содержала 200 мкл лейкоцитарной взвеси, 20 мкл донорской сыворотки, 230 мкл раствора Хенкса, 10 мкл реферона и 50 мкл люминола.

Опытная проба № 2 содержала 200 мкл лейкоцитарной взвеси, 20 мкл донорской сыворотки, 220 мкл раствора Хенкса, 20 мкл реферона и 50 мкл люминола.

Опытная проба № 3 содержала 200 мкл лейкоцитарной взвеси, 20 мкл донорской сыворотки, 210 мкл раствора Хенкса, 30 мкл реаферона и 50 мкл люминола.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica v. 6.0 (StatSoft, Inc., США). Описание количественных признаков выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (P_{25} и P_{75}). Статистическую значимость различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому U-критерию Манна–Уитни. Статистическую значимость различий между показателями зависимых выборок оценивали по непараметрическому T-критерию Вилкоксона. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показателей хемилюминесценции лейкоцитов крови в группе детей с ИМ, вызванным ВЭБ, в острый период заболевания в ответ на воздействие разных доз реаферона *in vitro* представлены в таблице 1.

Из приведенных данных следует, что реаферон *in vitro* в дозах 1,0 млн и 1,5 млн МЕ не изменяет исследуемые нами параметры хемилюминесценции лейкоцитов крови у больных ИМ, вызванным ВЭБ, в острый период заболевания.

В то же время воздействие реаферона *in vitro* в дозе 0,5 млн МЕ выражается в тенденции к понижению интенсивности свечения спонтанной хемилюминесценции и увеличению индекса активации относительно контрольного уровня (без присутствия реаферона в реакционной среде).

Следовательно, у больных ИМ, вызванным ВЭБ, в острый период заболевания наблюдается уменьшение диапазона клеточной чувствительности лейкоцитов крови к реаферону *in vitro* по сравнению с группой здоровых детей (табл. 2). Возможно, обнаруженные изменения могут быть связаны со снижением на поверхности лейкоцитов крови у больных ИМ, вызванным ВЭБ, в острый период заболевания достаточного количества специфических рецепторов к реаферону или нарушению сигнал-передающего аппарата клетки, вероятно, обусловленными цитопатическим действием вируса.

Изучение показателей хемилюминесценции лейкоцитов крови у наблюдаемых детей через 1 мес. после перенесенного ИМ, вызванного ВЭБ, показало, что в данный период наблюдения лейкоциты реагируют изменением ХЛ-ответа только на присутствие в реакционной среде реаферона в минимальном из исследуемого нами количества — 10 мкл, что соответствует лечебной дозе 0,5 млн МЕ. Под действием реаферона статистически значимо увеличивается время выхода на максимум спонтанной ХЛ-кривой относительно показателей контроля (табл. 3).

Таблица 1. Показатели хемилюминесценции лейкоцитов крови при воздействии $IFN\alpha 2$ *in vitro* у больных в острый период инфекционного мононуклеоза (Me; P_{25} – P_{75})

Table 1. Indicators of chemiluminescence of blood leukocytes under the influence of $IFN\alpha 2$ *in vitro* in patients in acute phase of infectious mononucleosis (Me; P_{25} – P_{75})

Показатели Indicators	Контроль/Control (n = 17)	0,5 млн МЕ/0,5 million UI (n = 17)	1,0 млн МЕ/1,0 million UI (n = 17)	1,5 млн МЕ/1,5 million UI (n = 17)
Спонтанная хемилюминесценция/Spontaneous chemiluminescence				
T_{max} (c/sec)	469,00 194,00–1025,00	365,00 199,00–1296,00	486,00 196,00–1500,00	432,00 432,00–1637,00
I_{max} (o.e.* $\times 10^3$)	3,56 2,16–7,95	3,12 1,59–6,63 0,1 > P1 > 0,05	3,49 1,56–6,99	3,92 1,70–7,68
S_1 (o.e. $\times 10^5$)	1,57 0,65–3,05	1,33 0,55–3,65	1,46 0,78–3,10	1,53 0,55–3,33
Индукцированная зимозаном хемилюминесценция/Zymosan induced chemiluminescence				
T_{max} (c/sec)	1539,00 1189,00–2235,00	1632,00 1248,00–2369,00	1632,00 1264,00–1956,00	1683,00 1225,00–2253,00
I_{max} (o.e. $\times 10^3$)	22,36 5,92–41,80	19,63 7,42–42,93	18,54 7,11–42,69	16,64 7,94–45,06
S_2 (o.e. $\times 10^5$)	7,08 1,90–16,60	6,06 2,52–17,10	5,74 2,08–16,90	6,38 2,04–18,60
Индекс активации/Activation index				
S_2/S_1	4,18 2,07–6,90	5,63 2,00–9,41 0,1 > P1 > 0,05	5,77 1,99–10,68	4,50 2,26–8,26

Примечание. * Оптические единицы.

Notes. * Optical units.

Таблица 2. Показатели хемилюминесценции лейкоцитов крови при воздействии $IFN\alpha 2$ *in vitro* у здоровых детей (Ме; P_{25} – P_{75})Table 2. Indicators of chemiluminescence of blood leukocytes under the influence of interferon- $\alpha 2$ *in vitro* in healthy children (Ме; P_{25} – P_{75})

Показатели Indicators	Контроль/Control (n = 36)	0,5 млн МЕ/0,5 million UI (n = 36)	1,0 млн МЕ/1,0 million UI (n = 36)	1,5 млн МЕ/1,5 million UI (n = 36)
Спонтанная хемилюминесценция/Spontaneous chemiluminescence				
T_{max} (с/сек)	973,50 343,5–1777	973,00 325,5–1666	841,50 253,5–1519,5 0,1 > $P_{1,2}$ > 0,05	845,00 518,0–1650
I_{max} (о.е. * 10^3)	6,44 2,87–9,67	4,96 2,98–8,51	4,70 2,14–8,30	3,44 2,41–11,28 0,1 > P_1 > 0,05
S_1 (о.е. * 10^5)	1,40 0,78–3,05	1,16 0,61–2,60	1,08 0,61–2,66	0,98 0,64–3,08 0,1 > P_1 > 0,05
Индукцированная зимозаном хемилюминесценция/Zymosan induced chemiluminescence				
T_{max} (с/сек)	1403,00 1030,5–1815	1459,00 1288,5–1962,5	1404,00 1060–2133	1379,50 1186–1955,5
I_{max} (о.е. * 10^3)	18,07 11,76–24,21	16,64 10,24–25,76	15,64 8,25–31,52	15,69 9,80–23,19 0,1 > P_1 > 0,05
S_2 (о.е. * 10^5)	3,34 2,53–5,58	3,31 1,85–6,35	3,11 1,74–7,84	3,11 1,78–5,30 $P_1 < 0,05$
Индекс активации/Activation index				
S_2/S_1	2,22 1,18–5,29	2,94 1,18–5,29	2,46 1,32–7,99	2,73 1,53–6,19

Примечание. * Оптические единицы.

Notes. * Optical units.

Анализ параметров ХЛ-ответа лейкоцитов крови у наблюдаемых детей через 6 месяцев после перенесенного ИМ, вызванного ВЭБ, позволил установить изменение показателей хемилюминесценции на все исследуемые нами дозы реферона (0,5 млн, 1,0 млн, 1,5 млн МЕ).

Так, под влиянием реферона в дозе 0,5 млн МЕ, отмечается статистически значимое увеличение максимальной интенсивности свечения спонтанной хемилюминесценции по сравнению с контрольным диапазоном. Реакция зимозан-индуцированной хемилюминесценции лейкоцитов крови характеризовалась выраженной тенденцией к сокращению времени реагирования на стимул, относительно показателей контроля (табл. 3).

Доза реферона 1 млн МЕ через 6 месяцев после перенесенного ИМ, вызванного ВЭБ, определяет тенденцию к понижению интенсивности «дыхательной вспышки» в спонтанном и нагрузочном тестах, а также выраженную тенденцию к увеличению площади спонтанной ХЛ лейкоцитов крови по сравнению с соответствующими параметрами контроля (табл. 3).

Воздействие реферона *in vitro* в дозе 1,5 млн МЕ на лейкоциты крови наблюдаемых детей через 6 месяцев после перенесенного ИМ, вызванного ВЭБ, приводит к выраженной тенденции

снижения максимальной интенсивности свечения спонтанной ХЛ, относительно контрольного уровня (табл. 3).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что как в острый период заболевания, так и через 1 месяц после перенесенного ИМ, вызванного ВЭБ, лейкоциты крови у наблюдаемых детей реагируют на воздействие реферона *in vitro* только в дозе 500 тыс. МЕ.

В то же время, если лейкоциты крови у больных в острый период заболевания отвечают на присутствие реферона в реакционной среде изменением показателей, характеризующих интенсивность спонтанного ХЛ-ответа и индекса активации, то через 1 месяц после перенесенного ИМ, вызванного ВЭБ, изменением кинетики спонтанного ХЛ-ответа.

Через 6 месяцев после перенесенного ИМ, вызванного ВЭБ, у наблюдаемых детей расширяется диапазон клеточной чувствительности лейкоцитов крови к реферону *in vitro*. Необходимо отметить, что в данный период наблюдения у детей, перенесших ИМ, вызванный ВЭБ, лейкоциты крови как и у здоровых детей реагируют на воздействие реферона *in vitro* в дозах 1,0 млн и 1,5 млн МЕ, сохраняя при этом чувствительность к дозе 500 тыс. МЕ.

При этом у наблюдаемых детей через 6 месяцев после перенесенного ИМ, вызванного ВЭБ, лейкоциты крови реагируют на присутствие реаферона (1,0 млн МЕ) в реакционной среде изменением уровня интенсивности «дыхательной вспышки», а в группе здоровых детей менялась кинетика ХЛ-ответа. В группе здоровых детей доза 1,5 млн МЕ реаферона

вызывала изменение интенсивности свечения и площади как спонтанной, так и индуцированной хемилюминесценции лейкоцитов крови. У детей с перенесенным ИМ, вызванным ВЭБ, влияние реаферона *in vitro* выражалось в изменении только максимального уровня спонтанного ХЛ-ответа лейкоцитов периферической крови.

Таблица 3. Показатели хемилюминесценции лейкоцитов крови при воздействии IFN α 2 *in vitro* через 1 и 6 месяцев после перенесенного инфекционного мононуклеоза (Ме; P₂₅–P₇₅)

Table 3. Indicators of chemiluminescence of blood leukocytes under the influence of interferon- α 2 *in vitro* at 1 and 6 months after infectious mononucleosis

Через 1 месяц/After 1 month (n = 17)				
Показатели Indicators	Контроль/Control (n = 17)	0,5 млн МЕ/0,5 million UI (n = 17)	1,0 млн МЕ/1,0 million UI (n = 17)	1,5 млн МЕ/1,5 million UI (n = 17)
Спонтанная хемилюминесценция/Spontaneous chemiluminescence				
T _{max} (c/sec)	497,00 184,00–1970,00	712,00 276,00–2071,00 P ₁ < 0,05	454,00 267,00–1804,00	400,00 245,00–1118,00
I _{max} (o.e. * × 10 ³)	4,20 2,42–8,07	3,87 2,29–6,19	4,08 3,11–11,13	5,26 3,20–8,56
S ₁ (o.e. × 10 ⁵)	2,20 0,66–3,09	1,28 0,92–3,41	1,96 1,23–3,64	2,14 1,36–4,04
Индукцированная зимозаном хемилюминесценция/Zymosan induced chemiluminescence				
T _{max} (c/sec)	1563,00 1117,00–1723,00	1626,00 1283,00–1987,00	1717,00 1594,00–1906,00	1627,00 1072,00–1927,00
I _{max} (o.e. × 10 ³)	8,12 5,67–27,63	8,34 4,57–31,45	9,30 6,27–31,22	10,11 4,27–32,09
S ₂ (o.e. × 10 ⁵)	3,60 2,22–8,26	2,71 2,43–9,59	3,41 2,46–10,90	4,14 2,17–11,30
Индекс активации/Activation index				
S ₂ /S ₁	1,91 1,47–7,50	2,64 2,07–3,95	2,19 1,64–3,65	1,72 1,46–6,78
Через 6 месяцев/After 6 months (n = 11)				
Показатели Indicators	Контроль/Control (n = 11)	0,5 млн МЕ/0,5 million UI (n = 11)	1,0 млн МЕ/1,0 million UI (n = 11)	1,5 млн МЕ/1,5 million UI (n = 11)
Спонтанная хемилюминесценция/Spontaneous chemiluminescence				
T _{max} (c/sec)	259,00 147,00–615,00	259,00 141,00–488,00	259,00 142,00–491,00	284,00 258,00–483,00
I _{max} (o.e. × 10 ³)	8,55 1,44–15,16	10,43 4,92–17,69 P ₁ < 0,05	6,43 4,04–15,32 0,1 > P ₁ > 0,05	5,64 2,89–12,46 0,1 > P ₁ > 0,05
S ₁ (o.e. × 10 ⁵)	1,43 0,35–2,38	1,40 1,05–4,32	1,50 0,97–4,32 0,1 > P ₁ > 0,05	1,29 0,62–2,17
Индукцированная зимозаном хемилюминесценция/Zymosan induced chemiluminescence				
T _{max} (c/sec)	1764,00 1046,00–2291,00	1338,00 1046,00–1764,00 0,1 > P ₁ > 0,05	1464,00 1045,00–2483,00	1949,00 1147,00–2458,00
I _{max} (o.e. × 10 ³)	12,88 3,98–23,08	15,56 5,17–21,79	14,69 6,84–29,51 0,1 > P ₁ > 0,05	11,63 10,22–17,31
S ₂ (o.e. × 10 ⁵)	2,98 0,99–5,43	3,18 1,29–5,79	3,09 1,74–5,61	3,00 1,97–4,25
Индекс активации/Activation index				
S ₂ /S ₁	2,13 1,25–2,87	2,43 0,98–3,69	1,63 1,09–3,19	1,41 0,90–5,10

Примечание. * Оптические единицы.

Notes. * Optical units.

Заключение

Результаты проведенного исследования установили изменения клеточной чувствительности лейкоцитов периферической крови к реферону *in vitro* у детей с ИМ, вызванным ВЭБ, в динамике заболевания. При этом выявлено, что диапазон клеточной чувствительности лейкоцитов крови к реферону расширяется у наблюдаемых детей через 6 месяцев после перенесенного забо-

левания. В данный период исследования лейкоциты крови у наблюдаемых пациентов отвечают на введение экзогенного интерферона- $\alpha 2$ *in vitro* как и у здоровых детей в дозе 1,0 млн или 1,5 млн МЕ, сохраняя при этом чувствительность к препарату в дозе 0,5 млн МЕ. Характер изменений реагирования лейкоцитов периферической крови на введение *in vitro* экзогенного IFN $\alpha 2$ зависит от дозы вводимого препарата и периода заболевания.

Список литературы/References

1. Гончарова Е.В., Сенюта Н.Б., Смирнова К.В., Щербак Л.Н., Гурцевич В.Э. Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) в России: инфицированность населения и анализ вариантов гена LMP1у больных ВЭБ-ассоциированными патологиями и у здоровых лиц // Вопросы вирусологии. 2015. Т. 60, № 2. С. 11–17. [Goncharova E.V., Senyuta N.B., Smirnov K.V., Shcherbak L.N., Gurtsevich V.E. Epstein–Barr virus (EBV) in Russia, the infection of the population and the analysis of gene LMP1 variants at the patients with EBV-associated disease and at healthy patients. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*, 2015, vol. 60, no. 2, pp. 11–17. (In Russ.)]
2. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 368 с. [Ershov F.I., Kiselev O.I. Interferony i ikh induktory [Interferons and their inducers]. Moscow: GEOTAR-Media, 2005. 368 p.]
3. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 550 с. [Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S. Tsitokiny [Cytokines]. SPb.: Foliant, 2008. 550 p.]
4. Куртасова Л.М., Ольховский И.А., Якунина Е.Ю., Голованова А.Е., Заблоская С.Г. Клиническое значение иммунологических маркеров ВЭБ-инфекции при инфекционном мононуклеозе у детей // Клиническая лабораторная диагностика. 2005. № 12. С. 44–46. [Kurtasova L.M., Olkhovskiy I.A., Yakunina E.Y., Golovanova A.E., Zablotskaya S.G. The clinical significance of immunological markers of EBV-infection with infectious mononucleosis at children. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics*, 2005, no. 12, pp. 44–46. (In Russ.)]
5. Львов Н.Д., Дудукина Е.А. Ключевые вопросы диагностики Эпштейна–Барр вирусной инфекции // Инфекционные болезни. Журнал для непрерывного медицинского образования врачей. 2013. № 3. С. 24–32. [Lvov N.D., Dudukina E.A. Key questions of the Epstein–Barr virus infection diagnostics. Infectious diseases. Infektsionnye bolezni. *Zhurnal dlya nepreryvnogo meditsinskogo obrazovaniya vrachei = The Journal of Continuing Medical Education for Physicians*, 2013, no. 3, pp. 24–32. (In Russ.)]
6. Патент 2293988 Российской Федерации, МПК G01N 33/50 (2006.01). Способ оценки чувствительности к интерферону у больных раком почки / Куртасова Л.М., Шкапова Е.А., Савченко А.А., Крыжановский А.И., Зуков Р.А., Рачкова Н.В.; заявитель и патентообладатель: ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН (RU), Красноярский краевой онкологический диспансер (RU). заявл. 11.01.05; опубл. 20.02.07, Бюл. № 5. 4 с. [Patent 2293988 of Russian Federation. IPC G01N 33/50 (2006.01). Sposob otsenki chuvstvitel'nosti k interferonu u bol'nykh rakom pochki [A method of evaluation of susceptibility to interferon at patients with clear cell carcinoma] / Kurtasova L.M., Shkapova E.A., Savchenko A.A., Krizhanovsky A.I., Zukov R.A., Rachkova N.V.; appl. and patent holder: Research Institute of Medical Problems of the North SB RAMS (RU), Krasnoyarsk Regional Oncology Center (RU); stat. 11.01.05; publ. 20.02.07, Bull. No. 5. 4 p.]
7. De Sole P., Lippa S., Lixxarru G. Whole blood chemiluminescence: a new technical approach to access oxygen-dependent microbial activity of granulocytes. *J. Clin. Lab. Autom.*, 1983, vol. 3, pp. 391–400.
8. Odumade O.A., Hogquist K.A., Balfour H.H. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein–Barr virus infections. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2011, vol. 24, pp. 193–209. doi: 10.1128/CMR.00044-10

Авторы:

Куртасова Л.М., д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, г. Красноярск, Россия;

Шакина Н.А., к.м.н., зав. отделением иммунологических исследований КГАУЗ Красноярский краевой центр профилактики и борьбы со СПИД, г. Красноярск, Россия;

Иккес Л.А., ординатор кафедры детских инфекционных болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, г. Красноярск, Россия.

Authors:

Kurtasova L.M., PhD, MD (Medicine), Professor of the Department of Clinical Immunology, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation; **Shakina N.A.**, PhD (Medicine), Head of the Department of Immunological Studies, Krasnoyarsk Regional Center for Prevention and Control of AIDS, Krasnoyarsk, Russian Federation; **Ikkes L.A.**, Resident Physician, Department of Pediatric Infectious Diseases, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation.