Цитокиновый статус у больных рецидивирующей герпетической инфекцией

А. С. АКМЕЕВА¹, Р. Б. ЖАМБОРОВА², А. Я. АЛОЕВА¹, А. М. КАХИДОВ¹, И. Д. АБДУЛКАДЫРОВА¹, Д. М. АЛЬТАМИРОВА¹, *3. А. КАМБАЧОКОВА¹, Т. Ш. ТАГИРОВА¹, А. Э. ЭЛЬХАМ¹

Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова, *Нальчик, Российская Федерация* Северо-Осетинкая государственная медицинская академия, *Владикавказ, Российская Федерация*

Cytokine Status in Patients With Recurrent Herpes Infection

ALISA S. AKMEEVA¹, RENATA B. ZHAMBOROVA², ARINA YA. ALOEVA¹, AKHMED M. KAKHIDOV¹, IMAN D. ABDULKADYROVA¹, DIANA M. ALTAMIROVA¹, *ZARETA A. KAMBACHOKOVA¹, TAMILA SH. TAGIROVA¹, AKHMAD ELIAS ELKHAM¹

Резюме

Проведено исследования концентрации основных провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО) в сыворотке крови 48 больных с рецидивирующей хронической герпесвирусной инфекции. Установлено достоверное повышение уровня цитокинов с максимальными значениями в период разгара заболевания. В период угасания клинических симптомов наблюдается понижение их концентрации с неполной нормализацией в период реконвалесценции. Изменения уровня ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО в сыворотке крови больных с рецидивом герпесвирусной инфекцией зависели от периода заболевания и степени тяжести патологического процесса.

Ключевые слова: рецидивирующая герпесвирусная инфекция; иммунитет; цитокины; ИЛ-1ß; ИЛ-6; ФНО.

Для цитирования: *Акмеева А. С., Жамборова Р. Б., Алоева А. Я., Кахидов А. М., Абдулкадырова И. Д., Альтамирова Д. М., Камбачокова З. А., Тагирова Т. Ш., Эльхам А. Э.* Цитокиновый статус у больных рецидивирующей герпетической инфекцией. 2021; 66 (5–6): 35–39. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-5-6-35-39.

Abstract

The study of the concentration of the main pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6 and TNF) in the blood serum of 48 patients with recurrent chronic herpesvirus infection was carried out. A significant increase of cytokine levels with the maximum values during the height of the disease was established. During the period of clinical symptoms' subsidence, a decrease in their concentration with incomplete normalization is observed during the period of convalescence. Changes in the level of IL-1 β , IL-6 and TNF in the blood serum of patients with recurrent herpesvirus infection depended on the period of the disease and the severity of the pathological process.

Keywords: recurrent herpesvirus infection; immunity; cytokines; IL-1ß; IL-6; TNF.

 $\label{lem:continuous} \textbf{For citation:} \ Akmeeva\ A.\ S.,\ Zhamborova\ R.\ B.,\ Aloeva\ A.,\ Kakhidov\ A.M.,\ Abdulkadyrova\ I.\ D.,\ Altamirova\ D.\ M.,\ Kambachokova\ Z.\ A.,\ Tagirova\ T.\ Sh.,\ Elkham\ Akhmad\ Elias.\ Cytokine\ tatus\ in\ patients\ with\ recurrent\ herpes\ infection.\ Antibiot\ i\ Khimioter\ =\ Antibiotics\ and\ Chemotherapy.\ 2021;\ 66\ (5-6):\ 35-39.\ doi:\ 10.24411/0235-2990-2021-66-5-6-35-39.$

Герпесвирусы широко распространены в человеческой популяции и обладают большим разнообразием клинических проявлений, поражая различные органы и ткани. В настоящее время известно 8 видов герпесвирусов человека, разделённых на 3 группы: α -герпесвирусы — вирусы простого герпеса 1 и 2 типа (ВПГ-1, -2), вирус ветряной оспы (ВВО), β -герпесвирусы: цитомегаловирус

(ЦМВ), вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6), ВГЧ-7 и γ -герпесвирусы: вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) и ВГЧ-8 [1–3].

Вирусы простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов являются одними из наиболее распространённых возбудителей вирусных инфекций, уступая в этом отношении только вирусу гриппа [4, 5]. Рецидивирующие формы герпесвирусной инфективности.

© Коллектив авторов, 2021 *Адрес для корреспонденции: E-mail: kzareta7@gmail.com © Team of Authors, 2021 *Correspondence to: E-mail: kzareta7@gmail.com

¹ Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation

² North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russian Federation

ции встречаются, по данным различных авторов, у 5–30% людей трудоспособного возраста [6]. На территории России и в странах СНГ от хронической герпесвирусной инфекции страдает более 25 млн человек [6, 7]. При герпесвирусной инфекции, как и при других хронических заболеваниях с персистенцией вируса, развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью клеточных и гуморальных механизмов иммунологической резистентности, в частности с дефектами цитокиновой системы [8].

Профиль цитокинов в сыворотке крови можно рассматривать как важнейшую характеристику иммунной системы, позволяющую глубже понять механизмы патогенеза многих инфекционных заболеваний, а также один из ключевых критериев эффективности этиотропных и иммунотропных препаратов [4, 6, 8]. В случае хронического рецидивирующего течения вирусной инфекции клетки-продуценты цитокинов, помимо патоген-ассоциированных иммуностимулирующих сигналов, подвержены различным иммуносупрессивным влияниям.

Вышесказанное говорит о целесообразности динамического исследования уровня основных цитокинов, обеспечивающих противовирусную активность и обладающих провоспалительной и иммунорегуляторной активностью, в частности ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО, у больных рецидивирующей герпесвирусной инфекцией (РГИ).

Материал и методы

Под наблюдением находились 48 больных рецидивирующим герпесом (28 женщин и 20 мужчин) в возрасте от 18 до 65 лет. По тяжести клинического течения лёгкая форма инфек-

ции (1-2 рецидива в год) диагностирована у 12 пациентов, среднетяжёлая форма (3-5 рецидива в год) — у 18, тяжёлая (более 6 рецидивов в год) — у 18 человек. Основными жалобами больных были: боль, зуд и жжение в области герпетических высыпаний, общая слабость, недомогание, головная боль, понижение работоспособности. При объективном исследовании выявляли признаки герпесвирусной инфекции: наличие пузырьков, язв. трешин, эритемы, отёчности поражённых тканей, повышение температуры тела, увеличение регионарных лимфатических узлов. Контрольную группу составили 25 здоровых доноров, не имеющих антител к ВПГ-1 и ВПГ-2 в сыворотке крови и не содержащих ДНК ВПГ-1/2 и возбудителей других инфекций, передающихся половым путем, в соскобах из уретры, а у женщин ещё из влагалища и шейки матки. Диагноз устанавливался на основании клинической картины, выделения ДНК ВПГ-1 и ВПГ-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в соскобе непосредственно из зоны высыпаний, а также обнаружения в крови специфических антител к ВПГ методом твёрдофазного иммуноферментного анализа.

Все больные обследованы клинически и лабораторно в период обострения и клинической ремиссии. С начала обострения пациенты получали стандартную противовирусную терапию с пероральным и местным применением ациклических нуклеозидов.

Концентрацию ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО в сыворотке крови определяли методом твёрдофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов ProCon IL1 beta, ProCon IL6 и ProCon TNF alpha (ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург) в соответствии с инструкциями производителя. Результаты проведённых исследований обработаны с помощью компьютерных программ Microsoft Exel и Statistica с применением критериев Манна–Уитни и Вилкоксона для сравнения независимых и связанных выборок, а также корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение

В период обострения заболевания у больных РГИ установлено значительное повышение содержания провоспалительного цитокина ФНО в сыворотке крови (табл. 1). Параллельно положи-

Таблица 1. Динамика концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных рецидивирующей герпесвирусной инфекцией в зависимости от периода исследования

Table 1. Dynamics of the concentration of pro-inflammatory cytokines in the blood serum of patients with recurrent herpesvirus infection depending on the study period

Изучаемый показатель	Период исследования	n	X_{min} – X_{max} (пг/мл)	<i>М</i> ± <i>m</i> (пг/мл	i) <i>p</i>	p_1
ИЛ-1β	Здоровые	25	32-58	44±1,5	_	
	I	48	91–179	128±9,2	<0,001	
	II	42	71–150	101±4,2	<0,001	<0,001
	III	34	38-109	71±2,1	<0,001	<0,001
ИЛ-6	Здоровые	25	26–37	25±1,5		
	I	48	60–83	64±1,1	<0,001	
	II	42	27-69	45±2,2	<0,001	<0,001
	III	34	28-61	37±1,3	<0,05	<0,05
ФНО-α	Здоровые	25	13–47	41±2,1	_	
	I	48	46-286	176±13,1	<0,001	
	II	42	37-148	102±2,2	<0,001	<0,001
	III	34	34–122	79±2,3	<0,001	<0,001

Примечание. Здесь и в табл. 2: I — период разгара заболевания; II — период ранней реконвалесценции; III — период поздней реконвалесценции; p — достоверность отличий от показателей группы здоровых лиц; p_1 — достоверность отличий от показателей предыдущего периода; n — число наблюдений; M — среднее арифметическое; m — стандартная ошибка среднего.

Note. Here and in Table 2: I — height of the disease; II — period of early recovery; III — period of late convalescence; p — reliability of the differences compared to the indicators of a group of healthy individuals; p_I — reliability of the differences compared to the indicators of the previous period; n — number of observations; M — arithmetic mean; m — standard error of the mean.

Таблица 2. Динамика концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных рецидивирующей герпесвирусной инфекцией в зависимости от степени тяжести заболевания Table 2. Dynamics of the concentration of pro-inflammatory cytokines in the blood serum of patients with recurrent herpesvirus infection, depending on the severity of the disease

Степень	Период	n	ИЛ-1β		ИЛ-6			ФНО-α			
тяжести	исследования		M±m	р	p_1	M±m	p	p_1	M±m	р	p_1
			(пг/мл)			(пг/мл)			(пг/мл)		
Здоровые		25	44±1,5	_	_	25±1,5	_	_	41±2,1	_	
Лёгкое	I	12	96±2,3	<0,001	_	56±1,5	<0,001	_	96±5,0	<0,001	
	II	10	74±2,4	<0,001	<0,001	37±3,2	<0,001	>0,05	73±3,1	<0,001	<0,05
	III	8	47±1,2	>0,05	<0,01	24±1,3	>0,05	>0,05	41±2,1	>0,05	>0,05
Среднетяжёло	e I	18	119±3,1	<0,001	_	65±1,9	<0,001	_	134±4,3	<0,001	
	II	15	89±1,1	<0,001	<0,001	48±1,2	<0,001	<0,05	110±4,2	<0,001	<0,05
	III	11	81±2,6	<0,001	<0,001	34±1,1	<0,05	>0,05	73±3,1	<0,05	<0,001
Тяжёлое	I	18	171±2,6	<0,001	_	69±1,7	<0,001	_	183±2,2	<0,001	
	II	17	132±3,7	<0,001	<0,001	52±2,9	<0,001	<0,001	125±5,7	<0,001	<0,001
	III	15	93±2,5	<0,001	<0,001	39±1,7	<0,001	<0,001	96±5,1	<0,001	<0,001

тельной динамике заболевания (регрессу кожных проявлений и клинической симптоматике) на фоне этиотропной терапии ациклическими нуклеозидами прослеживалось постепенное снижение концентрации фактора некроза опухоли. Тем не менее, в период ранней реконвалесценции содержание ФНО в целом оставалось на уровне, достоверно превышающем показатели здоровых лиц. У пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением заболевания в межрецидивный период концентрация данного цитокина была существенно выше референсных значений у здоровых лиц (табл. 2). Полная нормализация содержания ФНО в период ремиссии наблюдалась только у больных с лёгкой формой РГИ. Обнаружена прямая корреляционная связь концентрации ФНО в сыворотке крови с тяжестью заболевания.

В период обострения у обследованных больных выявлено увеличение концентрации ИЛ-1β в сыворотке крови с максимальным значением на высоте клинических проявлений, что, как и в случае с ФНО, было вполне ожидаемым (см. табл. 1). В период ремиссии, несмотря на отсутствие герпетических высыпаний и подавление репликации вируса в местах типичной локализации, исследуемый показатель в целом оставался выше такового у здоровых лиц, хотя и снижался почти вдвое от пикового уровня при обострении.

Содержание ИЛ-1β в сыворотке крови зависело от тяжести заболевания. Так, более высокие концентрации этого цитокина определялись у больных с тяжёлым и среднетяжёлым течением болезни. Наименее выраженные изменения исследуемого показателя выявлены у больных с лёгким течением РГИ, у которых в межрецидивный период наблюдалась полная нормализация уровня ИЛ-1β (см. табл. 2).

Отсутствие снижения уровня ИЛ-1 β у обследованных больных в стадии ремиссии до референсных значений у здоровых лиц можно считать закономерными, учитывая биологическую роль и механизмы индукции этого цитокина, а также от-

сутствие полной эрадикации ВПГ в межрецидивный период. ИЛ-1 β усиливает как неспецифические защитные реакции, обусловленные активацией дендритных клеток, моноцитов/макрофагов и нейтрофильных лейкоцитов, так и специфический иммунный ответ. Механизм действия ИЛ-1 β связан со стимуляцией дифференцировки Tnaiveклеток в направлении Th1 и повышением их функциональной активности, а именно усилением синтеза лимфоцитами ИФН- γ и ИЛ-2, повышением ИЛ-2-зависимой пролиферации. В свою очередь ИЛ-2 активирует не только Т- и NK-клеточные противовирусные реакции, но и антителообразование. Кроме того, ИЛ-1 β опосредованно индуцирует синтез ИФН I, II и III типов в организме хозяина.

Таким образом, повышенный фоновый уровень ФНО и ИЛ-1β в сыворотке крови больных РГИ в межрецидивный период отражает, с одной стороны, неполную эрадикацию ВПГ-1/2, а с другой — реализацию важных, если не ключевых, звеньев противовирусного иммунного ответа.

Динамика содержания ИЛ-6 в сыворотке крови пациентов с РГИ в целом коррелировала с таковой ИЛ-1 β и ФНО: при обострении заболевания наблюдалось возрастание концентрации ИЛ-6, в стадии ремиссии уровень ИЛ-6 понижался, но не достигал нормальных значений (см. табл. 1). Так же как и концентрация ИЛ-1 β и ФНО, уровень ИЛ-6 находился в прямой корреляционной связи со степенью тяжести РГИ (см. табл. 2).

Значение повышения концентрации ИЛ-6 в разные стадии РГИ ещё предстоит раскрыть. По крайней мере, отчасти этот цитокин выполняет защитные, в том числе противовирусные функции, активируя функцию нейтрофилов, антителообразование, продукцию белков острой фазы. Однако его способность смещать баланс Th1/Th2 в сторону последних и при определённых обстоятельствах подавлять продукцию других провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ФНО) делает его роль при РГИ двойственной. Ранее уже описана взаимосвязь реактивации латентной герпесвирус-

ной инфекции с хронической экспрессией ИЛ-6. Если иммунорегуляторные эффекты этого цитокина в острую фазу заболевания в определённой степени могут иметь протективное значение, то отсутствие нормализации концентрации ИЛ-6 при реконвалесценции таит в себе потенциал реактивации вирусной инфекции.

Достаточно хорошо известны фазные изменения иммунной системы при герпесвирусной инфекции *in vivo* и *in vitro*, которые в первую очередь затрагивают компоненты врождённого иммунитета, а именно дендритные клетки и моноциты/макрофаги. Ярким отображением этих изменений является продукция иммунокомпетентными клетками цитокинов. В частности, установлено, что в первые часы после инфицирования происходит активация выработки интерферонов (ИФН) І типа и фактора некроза опухоли (ФНО). Несколько позднее отмечается усиление продукции интерлейкина-12 (ИЛ-12), ИЛ-18 и ИФН III типа (ИЛ-28 и ИЛ-29), а в культурах с присутствием NK-клеток и на моделях in vivo — ещё и ИФН-у [9]. Все вышеуказанные цитокины обладают в той или иной степени прямой и/или опосредованной противовирусной активностью. Вопрос, касающийся выработки при герпесвирусной инфекции других плейотропных цитокинов — ИЛ-1β и ИЛ-6, остаётся во многих аспектах открытым, в частности в аспекте соотношения их защитного значения и патогенетической роли.

На различных тест-системах in vitro продемонстрирована способность ВПГ подавлять противовирусные реакции, в частности угнетать функциональную активность NK-клеток, продукцию ИФН I и II типов, реализацию адаптивного клеточного ответа [10]. Раскрыты некоторые молекулярные механизмы иммуносупрессивных эффектов ВПГ-1 и ВПГ-2. Так, вирусный протеин ICP 34.5 нейтрализует действие И Φ H- α / β , обращая фосфорилирование эукариотического инициирующего фактора- 2α , опосредованное протеинкиназой R. При этом последний фермент является центральным компонентом индукции ФНО, ИЛ-6 и хемокина RANTES при герпесвирусной инфекции. Другой протеин ВПГ — ІСР27 блокирует активацию транскрипционных факторов IRF3 и NF- κ B и тем самым подавляет экспрессию ИФН I типа и других провоспалительных цитокинов. Ещё один вирусный белок — ІСР47 связывается с транспортёром, ассоциированным с процессингом антигена (ТАР), и таким образом ингибирует презентацию антигенов CD8+ T-лим-

Литература/References

 Шубелко Р.В., Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е. Герпесвирусные инфекции человека: клинические особенности и возможности терапии. Русский медицинский журнал. 2018; 8 (1): 39–45. [Shubelko R.V., фоцитам в контексте главного комплекса гистосовместимости I класса.

Данные исследований цитокинов, в том числе ФНО, ИЛ-1β и ИЛ-6, в образцах плазмы или сыворотки крови у больных различными герпесвирусными инфекциями более противоречивы, чем таковые, полученные на экспериментальных моделях. Так, у молодых женщин с перименструальными обострениями хронического орофациального герпеса отмечено снижение содержания ИЛ-2 и повышение концентраций ФНО и ИЛ-6 в сыворотке крови [11]. Уровни ФНО и ИЛ-1β в сыворотке крови больных инфекционным мононуклезом, вызванным вирусом Эпштейн-Барр, в острую фазу заболевания не отличались от таковых у здоровых лиц, а концентрация ИЛ-6 была существенно повышена [12, 13]. В случае длительного течения ВПГ индуцируют в оргазме вирусоносителя генерацию клонов регуляторных Т-клеток (Treg), которые модулируют врождённые и адаптивные защитные реакции и изменяют продукцию цитокинов [14–17].

Полученные нами результаты изучения содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО при герпесвирусной инфекции свидетельствуют о развившемся дисбалансе иммунной системы. Изменения уровня изученных цитокинов в сыворотке крови больных герпесвирусными инфекциями зависели от периода заболевания и степени тяжести патологического процесса.

Сохранение повышенных концентраций ИЛ-1β и ФНО у пациентов в период ремиссии говорит, что вторичная иммунная недостаточность, клиническим маркером которой и является рецидивирующая герпесвирусная инфекция, не связана с супрессией продукции указанных цитокинов. Вероятно, дефект противовирусной защиты у больных с хроническим рецидивирующим генитальным герпесом находится на уровне эффекторных клеток (цитотоксических Т-лимфоцитов и NK-клеток) и процессинга/презентации вирусных антигенов, о чем уже говорилось выше. Вполне возможно, что рецидивирующий характер течения герпесвирусной инфекции связан в той или иной степени с активацией продукции ИЛ-6.

Результаты настоящего исследования позволяют заключить, что определение содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных герпесвирусной инфекцией может использоваться как дополнительный критерий тяжести и прогноза течения заболевания, а также эффективности проводимого лечения.

Zujkova I.N., Shul'zhenko A.E. Gerpesvirusnye infektsii cheloveka: klinicheskie osobennosti i vozmozhnosti terapii. Russkij meditsinskij zhurnal. 2018; 8 (1): 39–45. (in Russian)]

Иммунотерапия: Руководство для врачей. Под. ред. Хаитова Р. М., Атауллаханова Р. И., Шульженко А. Е. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 768 с. [Immunoterapiya: Rukovodstvo dlya vra-

- chey. Pod. red. Khaitova R. M., Ataullakhanova R. I., Shul'zhenko A. Ye. 2-ye izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2018. 768. (in Russian)].
- 3. Камбачокова З.А. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных герпесвирусными инфекциями. Вестник Башкортостана. 2012; 3: 112–117. [Kambachokova Z.A. Pokazateli kletochnogo i gumoral'nogo immuniteta u bol'nykh gerpesvirusnymi infektsiyami. Vestnik Bashkortostana. 2012; 3: 112–117. (in Russian)]
- 4. Баскакова Д.В., Халдин А.А., Бирко Н.И. Клинико-эпидемиологические характеристики заболеваний, вызванных герпесом простого герпеса. Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение «Герпес». 2006; 2: 26–30. [Baskakova D.V., Khaldin A.A., Birko N.I. Kliniko-epidemiologicheskie kharakteristiki zabolevanij, vyzvannykh gerpesom prostogo gerpesa. Rossijskij zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznej. Prilozhenie «Gerpes». 2006; 2: 26–30. (in Russian)]
- Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И. Терапия вирусных инфекций. Элиста: АПП «Джангар». 2007; 104. [Belozerov E.S., Bulan'kov Jyu.I. Terapiya virusnykh infektsij. Elista: APP «Dzhangar». 2007; 104. (in Russian)]
- Новикова И.А., Романива О.А. Особенности продукции цитокинов при рецидивирующей герпетической инфекции. Медицинская иммунология. 2013; 15 (6): 571–576. [Novikova I.A., Romaniva O.A. Osobennosti produktsii tsitokinov pri retsidivirujyushchej gerpeticheskoj infektsii. Meditsinskaya immunologiya. 2013; 15 (6): 571–576. (in Russian)]
- Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И., Митин Ю.А. Болезни иммунной системы. Элиста: АПП «Джангар». 2005; 272. [Belozerov E.S., Bulan'kov Jyu.I., Mitin Jyu.A. Bolezni immunnoj sistemy. Elista: APP «Dzhangar». 2005; 272. (in Russian)]
- Камбачокова З.А. Рецедивирующие инфекции, вызванные вирусами простого герпеса: расстройства иммунитета, окислительных процессов и антиоксидантной защиты, и их коррекция. Автореф. дисс док. мед. наук. М.: 2012; 45. [Kambachokova Z.A. Retsedivirujyushchie infektsii, vyzvannye virusami prostogo gerpesa: rasstrojstva

Информация об авторах

Акмеева Алиса Сергеевна — студентка 6 курса специальности «Лечебное дело» медицинского факультета Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Российская Федерация

Жамборова Рената Беслановна— студентка 6 курса Северо-Осетинкой государственной медицинской акудемии, Владикавказ, Российская Федерация

Алоева Арина Ясировна— студентка 6 курса специальности «Лечебное дело» медицинского факультета Кабардино-Балкарского государственного университета им. X. М. Бербекова, Нальчик, Российская Федерация

Кахидов Ахмед Мехдиевич— студент 6 курса специальности «Лечебное дело» медицинского факультета Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Российская Федерация

Абдулкадырова Иман Даудовна— студентка 6 курса специальности «Лечебное дело» медицинского факультета Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Российская Федерация

Альтамирова Диана Муслимовна — студентка 6 курса специальности «Лечебное дело» медицинского факультета Кабардино-Балкарского университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Российская Федерация

Камбачокова Зарета Анатольевна — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии медицинского факультета Кабардино-Балкарского университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Российская Федерация

Тагирова Тамила Шапрудиновна— студентка 6 курса специальности «Лечебное дело» медицинского факультета Кабардино-Балкарского университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Российская Федерация

Эльхам Ахмад Элиас — студент 6 курса специальности «Лечебное дело» медицинского факультета Кабардино-Балкарского университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Российская Федерация

- immuniteta, okislitel'nykh protsessov i antioksidantnoj zashchity, i ikh korrektsiya. Avtoref. diss dok. med. nauk. Moscow: 2012; 45. (in Russian)]
- 9. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. СПб. СпецЛит. 2006; 303. [Isakov V.A., Arkhipova E.I., Isakov D.V. Gerpesvirusnye infektsii cheloveka: rukovodstvo dlya vrachej. SPb. SpetsLit. 2006; 303. (in Russian)]
- Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Романцев М.Г. Герпесвирусная инфекция: руководство для врачей. СПб. 2006; 94. [Isakov V.A., Rybalkin S.B., Romantsev M.G. Gerpesvirusnaya infektsiya: rukovodstvo dlya vrachej. SPb. 2006; 94. (in Russian)]
- Ellermann-Eriksen S. Macrophages and cytokines in the early defence against herpes simplex virus. Virol. J. 2005; 2: 59. doi: 10.1186/1743-422X-2-59.
- Hornef M.W., Wagner H.-J., Kruse A., Kirchner H. Cytokine production in a whole-blood assay after Epstein–Barr virus infection in vivo. Clinical and Diagn Lab Immunol. 1995; 2 (2): 209–213.
- Melchjorsen J., Matikainen S., Paludan S.R. Activation and evasion of innate antiviral immunity by herpes simplex virus. Viruses. 2009; 1 (3): 737–759.
- Lund J.M., Hsing L., Pham T.T., Rudensky A.Y. Coordination of early protective immunity to viral infection by regulatory T cells. Science. 2008; 320 (5880): 1220–1224.
- Myesliwska J., Trzonkowski P, Bryl E., Lukaszuk K., Myesliwski A. Lower interleukin-2 and higher serum tumor necrosis factor-α levels are associated with premenstrual, recurrent, facial Herpes simplex infection in young women. Eur Cytokine Network. 2000; 11 (3): 397–406.
- Teng Y.C., Chen Y.T., Cheng Y.Y., Hung S.L. Requirements for the up regulation of interleukin-6 by herpes simplex virus-infected gingival fibroblasts. Viral Immunol. 2005; 18: 170–178.
- Derek D.S., Keith R.J. Herpes Simplex Virus Remodels T-Cell Receptor Signaling, Resulting in p 38 — Dependent Selective Synthesis of interleukin-10. Journal Virology. 2007; 87 (22): 12504–12514.

About the authors

Alisa S. Akmeeva — 6th year student of the General Medicine specialty at the Faculty of Medicine of the Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation

Renata B. Zhamborova — 6th year student at the North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russian Federation

Arina Ya. Aloeva — 6th year student of the General Medicine specialty at the Faculty of Medicine of the Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation

Akhmed M. Kakhidov — 6th year student of the General Medicine specialty at the Faculty of Medicine of the Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation

Iman D. Abdulkadyrova — 6th year student of the General Medicine specialty at the Faculty of Medicine of the Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation

 $Diana\ M.\ Altamirova - 6^{th}$ year student of the General Medicine specialty at the Faculty of Medicine of the Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation

Zareta A. Kambachokova — D. Sc. in medicine, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation

 $Tamila\,Sh.\,Tagirova-6^{th}\,$ year student of the General Medicine specialty at the Faculty of Medicine of the Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation

Akhmad Elias Elkham — 6th year student of the General Medicine specialty at the Faculty of Medicine of the Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation