

© Лядова Т. И.

УДК 616.523:577.254

**Лядова Т. И.**

## **ИЗУЧЕНИЕ ТИПОВ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

**Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина**

**(г. Харьков)**

**tanya-07-07@mail.ru**

Работа является фрагментом НИР: «Изучение роли иммунных, аутоиммунных и метаболических нарушений в патогенезе и исходах инфекционного процесса, вызванного герпесвирусами», № государственной регистрации 0112U005911.

**Вступление.** В последние годы доказано, что инициаторами иммунного ответа в организме человека являются цитокины, которые не только активно участвуют в формировании регуляторных защитных реакций, но и обеспечивают гомеостаз организма в целом [1,2]. Дисбаланс в системе цитокиновой регуляторной цепи – ключевое звено иммунных нарушений при ВЭБ-инфекции.

Установлено, что ВЭБ-инфекция, как и ВИЧ-инфекция, является заболеванием иммунной системы, которое характеризуется длительной персистенцией вируса. Этот вирус является лимфотропным агентом, вызывающим развитие синдромов лимфопролиферации и иммунной недостаточности. Только в случае инфекционного мононуклеоза (ИМ) одним из основных мест персистенции являются В-лимфоциты, что существенно влияет на состояние гуморального звена иммунитета, вызывая иммуносупрессивные состояния. В связи с этими свойствами ВЭБ, иммунная система теряет способность контролировать инфекционный процесс, индуцированный этим вирусом или вызываемый присутствующей посторонней микрофлорой [2,3,4].

Прогнозирование исходов ВЭБ-инфекции, зависит от наличия и степени выраженности иммунной дисфункции, генетической предрасположенности к тем или иным ВЭБ-ассоциированным заболеваниям, а также от наличия ряда внешних факторов (стрессы, инфекции, операционные вмешательства, неблагоприятное воздействие окружающей среды), повреждающих иммунную систему. Исследователями установлено, что ВЭБ обладает большим набором генов, дающим ему возможность в определенной мере ускользать от иммунной системы человека. В частности, ВЭБ вырабатывает белки – аналоги ряда человеческих интерлейкинов и их рецепторов, изменяющих иммунный ответ [5]. В период активного размножения вирус продуцирует ИЛ-10-подобный белок, который подавляет Т-клеточный иммунитет, функцию цитотоксических лимфоцитов, макрофагов, нарушает все этапы функционирования естественных киллеров. Другой вирусный белок может блокировать активность клеток-киллеров путем ингибирования интерлей-

кина-12. Кроме того, ВЭБ обладает высокой мутабельностью, что позволяет ему на определенное время избегать воздействия специфических иммуноглобулинов (которые были наработаны к вирусу до его мутации) и клеток иммунной системы хозяина. Таким образом, размножение ВЭБ в организме человека может явиться причиной возникновения вторичного иммунодефицита [9,10].

Нарушение баланса между основными регуляторными цитокинами безусловно может приводить к длительной персистенции ВЭБ, частым рецидивам и прогрессированию заболевания. С этих позиций, ВЭБ-инфекцию можно рассматривать как «несбалансированную цитокинемию» [3,4,5].

Исследователи считают, что преобладающее участие цитокинов, продуцируемых Th-2-лимфоцитами, ассоциируется с длительной вирусной персистенцией и хронизацией процесса, тогда как активация Th-1 типа – со спонтанным выздоровлением при острых формах ВЭБ [6,7,8]. Поэтому, изучение данных о продукции основных регуляторных цитокинов с установлением типов иммунологического реагирования при ВЭБ-инфекции является актуальными.

**Цель исследования.** На основании анализа динамики разнонаправленного синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6), регуляторного ИЛ-2 и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-10) установить типы иммунного реагирования для прогнозирования клинического течения заболевания у больных с хроническими формами ВЭБ-инфекции.

**Объект и методы исследования.** Работа выполнена на кафедре общей и клинической иммунологии и аллергологии медицинского факультета Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина и клинических базах кафедры Областной клинической инфекционной больницы г. Харькова и КУОЗ «Городская поликлиника № 6» г. Харькова в 2009-2015 гг.

Для выполнения поставленной цели были обследованы 183 пациента с хроническим течением ВЭБ-инфекции (ХВЭБ). Возраст обследованных пациентов находился в диапазоне от 19 до 57 лет (средний возраст 33,1  $\pm$  11,7 лет). Женщины составляли 55,7% (n=102), мужчины – 44,3% (n=81) (соотношение женщины-мужчины 1,2:1,0).

Исходя из цели работы в группу исследования были включены пациенты с различными иммунопатологическими и иммунодефицитными заболева-

ниями: серозный менингит (n=8), хронический тонзиллит (n=32), неспецифическая лимфаденопатия (n=48), длительный субфебрилитет (n=54), реактивный артрит (n=16), синдром хронической усталости (n=25). Из данной категории пациентов с ХВЭБ инфекцией была выделена группа больных (n=80) у которых был изучен уровень продукции провоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ), противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) и регуляторный (ИЛ-2).

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

В комплекс обследования больных входили клинический анализ крови, выявление атипичных мононуклеаров, определение специфических Ig к ВЭБ методом твердофазного иммуноферментного анализа (тИФА), выявление ДНК ВЭБ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови и слюне в динамике заболевания.

Для подтверждения диагноза, кроме общего анализа крови, выполняли комплекс серологических и молекулярно-генетических исследований. Как скрининговый экспресс-анализ крови на наличие инфекции ВЭБ применяли гетерофильный тест в модификации Гоффа-Бауэра (ГБ) (Чирешкина Н. М., 1973).

Специфические противовирусные антитела (VCA-IgM, EA-IgM и EBNA-IgG) в сыворотке крови определяли методом тИФА наборами производства «IBL» (Германия) и «Вектор-Бест» (РФ) согласно приведенным инструкциям. У части пациентов для дифференциальной диагностики проводили серологические исследования на вирус простого герпеса 1 + 2 типа (ВПГ-1 + 2), цитомегаловирус (ЦМВ), токсоплазму, вирусы гепатитов (А, В и С), ВИЧ. Для этого использовали соответственно следующие тест-системы для тИФА: анти-ЦМВ-IgM, анти-Токсо-IgM, анти-ВГА-IgM, HBsAg, анти-HBc-total и анти-ВИЧ-1+2 total производства: НПО «Диапроф» (Украина), «Диагностические системы» (РФ), «Вектор-Бест» (РФ), «IBL» (Германия).

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

Сывороточные концентрации исследуемых цитокинов: ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 определялись с помощью тест-систем ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, Россия), пользуясь инструкцией производителя с использованием тИФА. Материалом для исследований была сыворотка крови больных ХВЭБ, которая была получена в

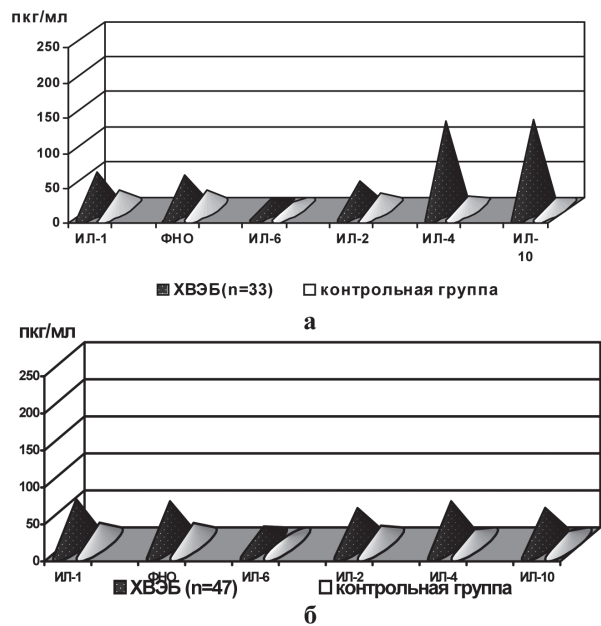


Рис. 1. Типы иммунного реагирования у пациентов с ХВЭБ-инфекцией: а – диссоциативный тип; б – гипореактивный тип.

периоде обострения болезни. В исследование было включено 80 пациентов с ХВЭБ.

Техническое исполнение анализов проводилось в клиничко-диагностической лаборатории областной клинической инфекционной больницы г. Харькова (ОКИБ), медицинской лаборатории «СИНЕВО».

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы Statistika 6.0 for Windows (Stat Soft Inc, США) на персональном компьютере с процессором Pentium II Celeron 850 PPGA. Для каждого вариационного ряда рассчитывали среднюю арифметическую (M), среднее квадратичное отклонение ( $\sigma$ ), среднюю ошибку средней арифметической (m). Оценка вероятности различий средних величин (p) проводилась при помощи критерия Стьюдента-Фишера (t). Расхождения считались достоверными при значении  $p < 0,05$ . Данные результатов, полученных при обследовании этой категории больных, представлены в статье в виде абсолютных значений.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Анализируя динамику цитокинового профиля у больных с ХВЭБ-инфекцией нами были выявлены разнонаправленные изменения синтеза исследуемых провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, что являлось основанием для установления двух типов иммунного реагирования: диссоциативного и гипореактивного.

Данные о выявленных типах иммунного реагирования представлены на **рисунке 1 а, б**.

Анализируя влияние установленных типов иммунного реагирования на клиническое течение ХВЭБ, при изучении показателей средней продолжительности основных клинических симптомов у больных с различными типами иммунного реагирования получены результаты, которые приведены в **таблице**.

**Длительность основных клинических симптомов в зависимости от типа иммунного реагирования у больных ХВЭБ (n=80)**

Клинические симптомы	Длительность симптомов при разных типах иммунного реагирования (M±m) дней	
	Гипореактивный тип (1-я группа) n=33	Диссоциативный тип (2-я группа) n=47
Общая слабость	5,6 ± 1,2	10,1 ± 1,3*
Артралгия, миалгия	4,6 ± 0,9	8,9 ± 1,0*
Периферическая лимфаденопатия	4,8 ± 1,1	9,7 ± 1,2*
Субфебрилитет	5,9 ± 1,8	10,4 ± 1,4*
Гепатолиенальный синдром	18,8 ± 2,2	26,5 ± 2,0*

**Примечание:** \* – p<0,05 между показателями 1-ой и 2-ой групп.

Как видно из представленных данных у больных с ХВЭБ с установленным гипореактивным типом иммунного реагирования (1-я группа) показатели основных клинических симптомов отличались меньшей продолжительностью по сравнению с аналогичными показателями у больных с диссоциативным типом (2-я группа) на фоне проводимой противовирусной терапии.

Так, общая слабость у больных с диссоциативным типом иммунного реагирования продолжалась 10,1 ± 1,3 дня, тогда как у больных с гипореактивным типом – 5,6 ± 1,2 дня, соответственно (p<0,05). Явления артралгии и миалгии также были менее выраженными у группы пациентов с гипореактивным типом иммунного реагирования и составляли 4,6 ± 0,9 и 8,9 ± 1,0 дней, соответственно. Длительность периферической лимфаденопатии также была меньше у больных с гипореактивным типом иммунного реагирования: 4,8 ± 1,1, по сравнению с данными у пациентов с диссоциативным типом – 9,7 ± 1,2 (p<0,05). Субфебрилитет был достоверно короче у больных с гипореактивным типом иммунного реагирования (5,9 ± 1,8 дня) по сравнению с показателями при диссоциативном типе (10,4 ± 1,4 дня), (p<0,05). Гепатолиенальный синдром был наиболее длительным клиническим симптомом у больных ХВЭБ как с гипореактивным (18,8 ± 2,2 дня), так и с диссоциативным (26,5 ± 2,0 дня) типом иммунного реагирования (p<0,05).

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

Несмотря на значительные достижения в этой области, многие вопросы характера цитокинпродуцирующей способности иммунокомпетентных клеток и их иммунопатогенетических особенностей при ХВЭБ-инфекции на сегодняшний день остаются невыясненными, а литературные данные не содержат однозначности и достаточной обоснованности.

Так, у больных с диссоциативным типом иммунного реагирования наблюдалась низкая продукция провоспалительных цитокинов и регуляторного ИЛ-2, тогда как уровни противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-10 достоверно повышались в соответствии с активностью процесса. Уровень ИЛ-4 превышал в 5,7 раза показатели контрольной группы, а

ИЛ-10 в 6 раз превышал средние значения группы контроля (p<0,05).

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

**Выводы.** Полученные результаты исследований подтверждают существование цитокинового дисбаланса при хронической ВЭБ-инфекции. Установленные диссоциативный и гипореактивный тип иммунного реагирования свидетельствуют о неадекватной клеточно-гуморальной реактивности организма в условиях длительной персистенции ВЭБ. Это проявляется склонностью к подавлению клеточно-опосредованных и усилением гуморальных механизмов иммунного ответа и отображается в клинико-биохимических проявлениях болезни и приводит к затяжному волнообразному течению заболевания.

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

**Перспективы дальнейших исследований.** Интересными и перспективными являются исследования, направленные на медикаментозную коррекцию выявленных нарушений при установленных типах иммунного реагирования у больных с ХВЭБ и изучение влияния последних на исходы заболевания, развитие осложнений и активность процесса, что станет предметом для нашего дальнейшего изучения.

## Литература

1. Аллельный полиморфизм генов ИЛ-2 и ИЛ-4 при герпес-вирусной инфекции / И.О. Наследникова, В.В. Новицкий, О.И. Уразова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. — № 7. – С. 39-42.
2. Горейко Т.В. Роль цитокинов в патогенезе хронической инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр / Т.В. Горейко, Н.М. Калинина, Л.Б. Дрыгина // Цитокины и воспаление. – 2011. — Т. 10, № 4. – С. 96-100.
3. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – Санкт-Петербург: ООО «Фолиант», 2008. – 552 с.
4. Красницкая А.С. Иммунологические аспекты хронического тонзиллита, ассоциированного с вирусом Эпштейна-Барр инфекцией / А.С. Красницкая, Н.А. Боровская // Фундаментальные исследования. – 2012. — № 4, ч. 2. – С. 299-305.
5. Уровень сывороточных цитокинов при лимфопролиферативных заболеваниях / Н.П. Домникова, Е.Е. Петрусенко, О.В. Решетников, С.Л. Рыжикова, Н.А. Вараксин // Новости «Вектор-Best». – 2010. – № 2 (56). – С. 4-7.
6. Cen O. Latent Membrane Protein 2 (LMP2) / O. Cen, R. Longnecker // Curr Top Microbiol Immunol. – 2015. – № 391. – P. 151-180.
7. Fish K. Epstein-Barr virus latent membrane protein 2A enhances MYC-driven cell cycle progression in a mouse model of B lymphoma / K. Fish, J. Chen, R. Longnecker // Blood. – 2014. – № 123. – P. 530-540.
8. Fukuda M. Role of the immunoreceptor tyrosine-based activation motif of latent membrane protein 2A (LMP2A) in Epstein-Barr virus LMP2A-induced cell transformation / M. Fukuda, Y. Kawaguchi // J. Virology. – 2014. – № 88. – P. 5189-5194.
9. Griffin B.D. EBV BILF1 evolved to downregulate cell surface display of a wide range of HLA class I molecules through their cytoplasmic tail / B.D. Griffin, A.M. Gram, A. Mulder [et al.] // J. Immunology. – 2013. – № 190. – P. 1672-1684.
10. The pathogenesis of Epstein-Barr virus persistent infection / D.A. Thorley-Lawson, J.B. Hawkins, S.I. Tracy, M. Shapiro // Curr Opin. Virol. – 2013. – № 3. – P. 227-232.

УДК 616.523:577.254

### ВИВЧЕННЯ ТИПІВ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНІЙ ІНФЕКЦІЇ

Лядова Т. І.

**Резюме.** У роботі представлені результати дослідження рівнів основних регуляторних цитокинів у пацієнтів з хронічними формами ВЕБ-інфекції (ХВЕБ).

*Мета дослідження.* На підставі аналізу динаміки різноспрямованого синтезу прозапальних цитокинів (ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6), регуляторного ІЛ-2 і протизапальних цитокинів (ІЛ-4 та ІЛ-10) встановити типи імунного реагування для прогнозування клінічного перебігу захворювання у хворих з хронічними формами ВЕБ-інфекції.

*Результати.* Аналіз динаміки цитокинового профілю у хворих з ХВЕБ-інфекцією дозволив виявити різноспрямовані зміни синтезу досліджуваних прозапальних і протизапальних цитокинів, що було підставою для встановлення двох типів імунного реагування: диссоціативного і гіпореактивного. Диссоціативний тип характеризувався низькими показниками прозапальних цитокинів та регуляторного ІЛ-2 на тлі помірно підвищених значень протизапальних цитокинів, тоді як гіпореактивний тип характеризувався низькими концентраціями всіх досліджуваних показників.

*Висновки.* Отримані результати досліджень підтверджують існування цитокинового дисбалансу при ХВЕБ-інфекції. Встановлені типи імунного реагування свідчать про неадекватну клітинно-гуморальну реактивність організму в умовах тривалої персистенції ВЕБ, що проявляється схильністю до придушення клітинно-опосередкованих та посиленням гуморальних механізмів імунної відповіді і відображається в клініко-біохімічних проявах хвороби, а також призводить до затяжного хвилеподібного перебігу.

Саме функціональний дисбаланс ланок імунітету в бік переваги продукції Тх2 типу, біологічні ефекти яких спрямовані на обмеження інтенсивності та поширеності запального процесу в різних органах, сприяють продовженню вірусної персистенції.

**Ключові слова:** імунітет, цитокіни, типи імунного реагування, хронічна ВЕБ-інфекція.

УДК 616.523:577.254

### ИЗУЧЕНИЕ ТИПОВ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Лядова Т. И.

**Резюме.** В работе представлены результаты исследования уровней основных регуляторных цитокинов у пациентов с хроническими формами ВЭБ-инфекции (ХВЭБ).

*Цель исследования.* На основании анализа динамики разнонаправленного синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6), регуляторного ИЛ-2 и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-10) установить типы иммунного реагирования для прогнозирования клинического течения заболевания у больных с хроническими формами ВЭБ-инфекции.

*Результаты.* Анализ динамики цитокинового профиля у больных с ХВЭБ-инфекцией позволил выявить разнонаправленные изменения синтеза исследуемых провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, что являлось основанием для установления двух типов иммунного реагирования: диссоциативного и гипореактивного. Диссоциативный тип характеризовался низкими показателями провоспалительных цитокинов и регуляторного ИЛ-2 на фоне умеренно повышенных значений противовоспалительных цитокинов, тогда как гипореактивный тип характеризовался низкими концентрациями всех исследуемых показателей.

*Выводы.* Полученные результаты исследований подтверждают существование цитокинового дисбаланса при ХВЭБ-инфекции. Установленные типы иммунного реагирования свидетельствуют о неадекватной клеточно-гуморальной реактивности организма в условиях длительной персистенции ВЭБ, что проявляется

ся склонностью к подавлению клеточно-опосредованных и усилением гуморальных механизмов иммунного ответа и отображается в клинико-биохимических проявлениях болезни, а также приводит к затяжному волнообразному течению.

Именно функциональный дисбаланс звеньев иммунитета в сторону преимущества продукции Тх2 типа, биологические эффекты которых направлены на ограничение интенсивности и распространенности воспалительного процесса в различных органах, способствуют продлению вирусной персистенции.

**Ключевые слова:** иммунитет, цитокины, типы иммунного реагирования, хроническая ВЭБ-инфекция.

UDC 616.523:577.254

### STUDY TYPES OF IMMUNE RESPONSE IN CHRONIC EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION

Liadova T. I.

**Abstract.** The results of the study of the main regulatory cytokines levels in patients with chronic forms of EBV-infection (CEBV) are presented the work.

*Aim of research.* To establish the types of immune reaction for prognostication of the clinical course of disease in patients with chronic forms of EBV-infection on the base of the analysis of multidirectional synthesis dynamics of anti-inflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6), regulatory IL-2 and anti-inflammatory cytokines (IL-4 and IL-10).

*Methods.* To accomplish this aim of research were examined 183 patients with chronic EBV infection (HVEB). Age of patients studied ranged from 19 to 57 years (mean age 33,1  $\pm$  11,7 years). Women accounted for 55,7% (n = 102), men — 44,3% (n = 81). The study groups included patients with different immunopathological and immunodeficiency diseases: aseptic meningitis (n = 8), chronic tonsillitis (n = 32), non-specific lymphadenopathy (n = 48), long-term low-grade fever (n = 54), reactive arthritis (n = 16), chronic fatigue syndrome (n = 25). The research to the study of the main cytokines levels by IEA method in the disease dynamics included patients with EBV-infection (n=80). The serum concentrations of studied cytokines: IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-2, IL-4, IL-10 were determined using test-systems by LTD «Protein outline» (Saint Petersburg, Russia), using the producer's instruction, by sIEA.

Statistical analysis of the results of research was carried out using the program Statistika 6.0 for Windows (Stat Soft Inc, USA).

*Results.* The analysis of cytokine profile dynamics in patients with EBV-infection allowed reveal the multidirectional changes of synthesis of studied anti-inflammatory and proinflammatory cytokines that became a base for establishing of two types of immune reaction: dissociative and hyporeactive. Dissociative type was characterized with the low parameters of anti-inflammatory cytokines and regulatory IL-2 on the background of moderately increased values of anti-inflammatory cytokines, whereas the hyporeactive type was characterized with the low concentrations of all studied parameters.

*Conclusions.* The received results of researches prove the existence of cytokine imbalance at EBV-infection. The established types of immune reaction testify to the inadequate cellular-humoral reactivity of organism under conditions of EBV prolonged persistency that is manifested by inclination to suppression of cellular-mediated and intensification of humoral mechanisms of immune response and is reflected in clinical-biochemical manifestations of disease that results in prolonged wavy course.

Just the functional imbalance of immunity links to the priority of Тх2 type, which biological effects are directed on the limitation of intensity and prevalence of inflammatory process in different organs, favors the prolongation of viral persistency.

**Keywords:** immunity, cytokines, types of immune reaction, chronic VEB-infection.

*Рецензент — проф. Скрипник І. М.*

*Стаття надійшла 29.09.2016 року*