© Коллектив авторов, 2021

Соломай Т.В.^{1,2}, Семененко Т.А.^{3,4}, Готвянская Т.П.³, Коноплева М.В.³,
Давтян С.А.³, Суслов А.П.³, Ильина Н.И.⁵

Роль С-реактивного белка, неоптерина и мелатонина в диагностике инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр

¹ Межрегиональное управление № 1 Федерального медико-биологического агентства, 123182, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 105064, г. Москва, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123098, г. Москва, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119048, г. Москва, Российская Федерация

⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, 115478, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Введение. Сложности диагностики инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ), определяют актуальность поиска неспецифических маркеров, указывающих на активность процесса.

Цель – оценить роль С-реактивного белка (СРБ), неоптерина и мелатонина в диагностике ВЭБ-инфекции.

Материал и методы. Исследованы уровни СРБ, неоптерина, мелатонина в крови 90 человек с хронической ВЭБ-инфекцией, в том числе 45 человек с реактивацией (24 – в ранней и 21 – в поздней фазе реактивации) и 45 человек с латентной инфекцией.

Результаты. Средняя концентрация СРБ у лиц в поздней фазе реактивации (193 мг/л) достоверно выше, чем в группе с латентной ВЭБ-инфекцией (60,5 мг/л). Частота превышения референсных значений СРБ в исследуемых группах значимо не отличалась. Повышенные уровни мелатонина достоверно чаще выявлялись у лиц в поздней фазе по сравнению с подгруппой с ранней реактивацией, а пониженные – наоборот. Средняя концентрация мелатонина у лиц с поздней реактивацией (40,2 пг/мл) достоверно выше, чем в ранней фазе (18,9 пг/мл). Пониженные уровни неоптерина среди лиц с реактивацией вируса выявлялись достоверно реже, чем с латентной формой. Средняя концентрация неоптерина у лиц с поздней фазой реактивации (5,5 нмоль/л) значимо ниже, чем с ранней (9,0 нмоль/л).

Заключение. Изучение уровней СРБ, неоптерина и мелатонина позволяет определить наличие инфекционного процесса. Дальнейшие исследования позволят наметить новые перспективы диагностики, терапии и профилактики ВЭБ-инфекции.

Ключевые слова: вирус Эпштейна–Барр; ВЭБ, латентная инфекция; реактивация; С-реактивный белок; неоптерин; мелатонин

Статья получена 30.06.2021. Принята в печать 17.08.2021.

Для цитирования: Соломай Т.В., Семененко Т.А., Готвянская Т.П., Коноплева М.В., Давтян С.А., Суслов А.П., Ильина Н.И. Роль С-реактивного белка, неоптерина и мелатонина в диагностике инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр. Иммунология. 2021; 42 (5): 502–510. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-5-502-510>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции
Соломай Татьяна Валерьевна –
канд. мед. наук, зам. руководителя,
Межрегиональное управление № 1
ФМБА России, Москва,
Российская Федерация
E-mail: solomay@rambler.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7040-7653>

Solomay T.V.^{1,2}, Semenenko T.A.^{3,4}, Gotvyanskaya T.P.³, Konopleva M.V.³,
Davtyan S.A.³, Suslov A.P.³, Ilina N.I.⁵

The role of C-reactive protein, neopterin and melatonin in the diagnosis of Epstein–Barr virus infection

¹ Interregional Department No. 1 of the Federal Medical-Biological Agency, 123182, Moscow, Russian Federation

² I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Sera of the Ministry of Science and High Education of the Russian Federation, 105064, Moscow, Russian Federation

³ National Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, 123098, Moscow, Russian Federation

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119048, Moscow, Russian Federation

⁵ National Research Center Institute of Immunology of the Federal Medical-Biological Agency, 115478, Moscow, Russian Federation

Abstract

Introduction. The complexity of the diagnosis of Epstein–Barr virus (EBV) infection determines the relevance of the search for non-specific markers indicating the activity of the process.

The aim of the study is to evaluate the role of C-reactive protein (CRP), neopterin and melatonin in the diagnosis of EBV infection.

Material and methods. The blood levels of CRP, neopterin, and melatonin were studied in 90 people with chronic EBV infection, including 45 people with reactivation (24 – in the early and 21 – in the late phase of reactivation) and 45 people with latent infection.

Results. The average concentration of CRP in individuals at the late phase of reactivation (193 mg/l) is significantly higher than in the group with latent EBV infection (60.5 mg/l). The frequency of exceeding the reference values of CRP in the studied groups did not significantly differ. Elevated levels of melatonin were significantly more often detected in individuals in the late phase compared to the subgroup in early reactivation, and lowered – on the contrary. The average concentration of melatonin in individuals in late reactivation (40.2 pg/ml) is significantly higher than in the early phase (18.9 pg/ml). Reduced values of neopterin among persons with virus reactivation were detected significantly less often than in the latent form. The average concentration of neopterin in individuals in a late reactivation phase (5.5 nmol/l) is significantly lower than in those in an early one (9.0 nmol/l).

Conclusion. The study of the levels of CRP, neopterin and melatonin allows us to determine the presence of an infectious process. Further research will allow us to outline new prospects for the diagnosis, therapy and prevention of EBV infection.

Keywords: Epstein–Barr virus; latent infection; reactivation; C-reactive protein; neopterin; melatonin

Received 30.06.2021. Accepted 17.08.2021.

For citation: Solomay T.V., Semenenko T.A., Gotvyanskay T.P., Konopleva M.V., Davtyan S.A., Suslov A.P., Ilina N.I. The role of C-reactive protein, neopterin and melatonin in the diagnosis of Epstein–Barr virus infection. *Immunologiya*. 2021; 42 (5): 502–10. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-5-502-510> (in Russian)

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Введение

Герпес-вирусные инфекции имеют повсеместное распространение и представляют значимую проблему для современного здравоохранения, поскольку принимают участие в формировании как инфекционной, так и соматической патологии [1, 2]. Широкий спектр возбудителей обуславливает сложности диагностики данной группы инфекций, а хроническое течение с периодами реактивации, в том числе без выраженных клинических проявлений, создает риск нозокомиальной передачи, особенно при оказании медицинской помощи по трансплантологии и трансфузиологии [3, 4]. В этой связи особую актуальность представляет поиск неспецифических маркеров, указывающих на активный инфекционный процесс.

На протяжении многих лет для выявления воспалительных процессов в клинической практике проводится

определение концентрации С-реактивного белка (СРБ), увеличение которой в крови происходит уже в первые 3–6 ч от начала острого заболевания и быстро снижается в период выздоровления [5]. Считается, что СРБ в первую очередь является индикатором бактериальных инфекций, при которых его концентрация увеличивается в 10–100 раз. У пациентов с острой вирусной патологией (ОРВИ, инфекционный мононуклеоз) показатели остаются в пределах нормы или незначительно повышаются [5–7]. В то же время практически не изучен вопрос изменения показателей СРБ при реактивации хронических герпес-вирусных инфекций [8, 9].

Еще одним неспецифическим маркером острого инфекционного процесса является неоптерин – нуклеотид, который вырабатывается клетками (моноциты, макрофаги и др.) под воздействием интерферона-γ (ИФН-γ). В отличие от СРБ, изменение концентрации неоптерина

For correspondence

Tatyana V. Solomay – PhD,
Deputy Head,
Interregional Department No. 1
of the Federal
Medical-Biological Agency,
Moscow, Russian Federation
E-mail: solomay@rambler.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7040-7653>

в крови происходит преимущественно при вирусных инфекциях. Уровень данного маркера повышается задолго до обнаружения специфических антител и до того, как возбудитель появляется в крови [10, 11]. В этой связи неоптерин может использоваться для идентификации вирусных инфекций с бессимптомным течением или до начала клинических проявлений, что позволит оперативно организовать и провести противоэпидемические мероприятия и не допустить последовательного заражения.

Необходимо отметить, что воздействие ИФН-γ на моноциты и макрофаги, помимо выработки неоптерина, сопровождается активацией фермента индоламин-2,3-диоксигеназы, который, в свою очередь, снижает уровень аминокислоты триптофана по кинурениновому пути [11–13].

Триптофан используется в синтезе белка и аминергического нейромедиатора серотонина, нейрогормона мелатонина, метаболитов кинурамина, аминотриптамина и др. [14]. Показано, что инфекционное воспаление запускает катаболизм триптофана при некоторых инфекциях, вызываемых бактериями, простейшими и вирусами: *Chlamydia psittaci*, *Toxoplasma gondii*, *Leishmania donovani*, ВИЧ и вирусом простого герпеса (ВПГ) типа 2. Истощение триптофана связано с подавлением роста некоторых бактерий, паразитов, а также с действием против вирусов кори, ВПГ 1 и 2, осповакцины и ряда других.

Кинурениновый путь катаболизма триптофана за счет истощения серотонина был признан ключевым звеном в патогенезе нескольких основных нейровоспалительных состояний мозга, связанных с хроническими инфекциями, вызываемыми ВИЧ, цитомегаловирусом и ВПГ и некоторыми другими вирусами. В то же время показано, что иммунная дисфункция при вирусных гепатитах также связана с метаболизмом этой незаменимой аминокислоты. Таким образом, в настоящее время метаболизм триптофана рассматривается в контексте хронических вирусных инфекций [14]. Из триптофана через ряд промежуточных продуктов, включая серотонин, в клетках шишковидной и поджелудочной железы, тимуса, кожи, легких, репродуктивной системы, сетчатки, а также в лимфоцитах синтезируется мелатонин [15, 16]. Обладая высокой антиоксидантной активностью и участвуя в различных биохимических процессах, мелатонин играет важную роль в обеспечении нормального функционирования систем и органов [17, 18]. Его продукция тесно связана с реакцией организма на патогены, под воздействием которых концентрация мелатонина в крови снижается [14, 17]. В частности, снижение уровня мелатонина показано при инфекции *Herpes zoster* [17]. Кроме того, известно, что мелатонин защищает лимфоциты от апоптоза, в то время как вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) ингибирует его антиапоптотическое действие [19]. При этом изучение содержания мелатонина в крови у лиц с маркерами активной и латентной ВЭБ-инфекции до настоящего момента не проводилось.

На основании вышеизложенного **целью** работы стала оценка роли СРБ, неоптерина и мелатонина в диагностике активной герпес-вирусной инфекции на примере ВЭБ.

Материал и методы

Участники исследования. Для оценки уровней СРБ, неоптерина и мелатонина в крови было отобрано 90 человек с выявленными IgG к капсидному (IgG VCA) и нуклеарному (IgG EBNA) антигенам ВЭБ. Из них сформировано 2 группы. В 1-ю (45 человек) вошли лица с серологическими и молекулярно-биологическими маркерами, указывающими на реактивацию хронической ВЭБ-инфекции: IgM к капсидному антигену (IgM VCA), IgG к раннему антигену (IgG EA), ДНК ВЭБ в крови (метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, ПЦР-РВ). 2-я группа (45 человек) представлена лицами с хронической латентной формой инфекции и имела только маркеры IgG VCA+/IgG EBNA+. В 1-й группе было 48,9 % мужчин (95 % ДИ 35,7–62,1) и 51,1 % женщин (95 % ДИ 37,9–64,3), во 2-й – 44,4 % (95 % ДИ 29,7–59,1) и 55,6 % (95 % ДИ 40,9–70,3) мужчин и женщин соответственно.

В зависимости от сроков реактивации ВЭБ-инфекции лица из 1-й группы подразделялись на подгруппы. В 1-ю подгруппу включили 24 индивидуума в ранней фазе реактивации ВЭБ (в среднем 0–14 дней от начала репродукции вируса), у которых на фоне IgG VCA+/IgG EBNA+ дополнительно выявлялась ДНК ВЭБ и/или IgM VCA. Подгруппа пациентов в поздней фазе реактивации ВЭБ (в среднем 15–28 дней от начала репродукции ВЭБ) состояла из 21 человек с серологическим профилем IgG VCA+/IgG EBNA+/IgG EA+.

Исследование выполнено с соблюдением Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г., WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (2013), «Правил клинической практики в Российской Федерации», утвержденных приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266. Все обследованные лица предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным локальным советом по этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (протокол № 1 от 23.03.2021).

Группы и подгруппы обследованных были сопоставимы по возрасту (табл. 1).

Лабораторные исследования. Забор крови у всех обследованных проводился весной (март–апрель) в промежутки с 8.00 до 9.00 часов утра одновременно в 2 пробирки: сухую и с добавлением этилендиаминтетраацетата (ЭДТА) для предотвращения свертывания крови. Пробирку с ЭДТА направляли на молекулярно-

Таблица 1. Средний возраст обследованных с серологическим профилем IgG VCA+/IgG EBNA+ (лет, 95 % ДИ)

Группа (подгруппа)	Дополнительные маркеры	Средний возраст
Реактивация ВЭБ (n = 45)	IgM VCA+ и/или ДНК ВЭБ+ /или IgG EA+	42,1 (36,6–47,6)
Ранняя фаза (n = 24)	IgM VCA+/ДНК ВЭБ+, IgM VCA-/ДНК ВЭБ+	42,8 (34,8–50,8)
Поздняя фаза (n = 21)	IgG EA+	41,5 (34,2–48,8)
Латентная ВЭБ-инфекция (n = 45)	Нет	39,4 (33,5–45,3)

биологическое исследование. Обнаружение генетического материала ВЭБ в крови осуществлялось методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ОТ-ПЦР-РВ) с использованием набора реагентов для выявления и количественного определения ДНК ВЭБ «АмплиСенс» EBV-скрин/монитор-FL» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия). Венозную кровь, собранную в сухую пробирку, центрифугировали, полученные сыворотки исследовали методом иммуноферментного анализа.

Для определения серологических маркеров ВЭБ-инфекции использовали наборы реагентов производства «Вектор-Бест» (Россия): «ВектоВЭБ-NA-IgG» (кат. D-2170), «ВектоВЭБ-VCA-IgG» (кат. D-2184), «ВектоВЭБ-VCA-IgM» (кат. D-2176), «ВектоВЭБ-EA-IgG» (кат. D-2172).

Концентрации СРБ, неоптерина, мелатонина определяли в соответствии с методиками, описанными в инструкциях к наборам реагентов: «CRP Ultra EIA» (XEMA Co. LTD, Германия, кат. REF K250), «Neopterin ELISA» (IBL International GmbH, Германия, кат. RE59321), «Melatonin ELISA» (IBL International GmbH, Германия, кат. RE54021). Границы референсных значений СРБ составили 0–5 мг/л, неоптерина – 5,3–8,7 нмоль/л [8–10, 13, 14]. С учетом снижения концентрации мелатонина под воздействием света референсные значения на 8.00 часов утра составляют 20–40 пг/мл (в среднем – 28,5 пг/мл) [20].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета Microsoft Excel, 2019. Рассчитывали частоту выявления уровней всех исследованных маркеров, превышающих референсные значения, а для неоптерина и мелатонина – ниже референсных (%). Кроме того, определяли средние концентрации СРБ,

неоптерина, мелатонина. Различия считались достоверными при доверительной вероятности 95 % и доверительной значимости $p < 0,05$.

Результаты

Частота превышения референсных значений всех исследуемых маркеров в крови обследованных лиц из основных двух групп существенно не отличалась. В то же время повышенные уровни мелатонина значимо чаще выявлялись у лиц в поздней фазе реактивации по сравнению с подгруппой ранней реактивации ВЭБ-инфекции (табл. 2).

Как в 1-й, так и во 2-й основных группах были выявлены лица с уровнями неоптерина и мелатонина в крови ниже референсных значений (табл. 3). Среди лиц с маркерами активности ВЭБ (1-я группа) пониженные уровни неоптерина выявляли достоверно реже, нежели во 2-й группе ($p < 0,05$). Аналогичные различия для мелатонина не установлены, однако более детальный анализ группы с реактивацией ВЭБ показал, что у лиц с лабораторными признаками ранней реактивации частота выявления уровней данного маркера ниже референсных значений встречалась значимо чаще, чем среди тех, у кого были выявлены IgG EA ($p < 0,05$).

Анализ средних уровней СРБ не выявил значимых различий между основными исследуемыми группами. Этот показатель также не различался в подгруппах с ранней и поздней фазой реактивации вируса. Однако у лиц с IgG EA (поздняя фаза реактивации ВЭБ-инфекции) данный показатель был достоверно выше, чем в группе обследованных с латентной ВЭБ-инфекцией (табл. 4).

Различия между средними уровнями неоптерина и мелатонина в группе с маркерами активности ВЭБ и без них недостоверны ($p > 0,05$). В то же время у лиц подгруппы поздней фазы реактивации вируса средний

Таблица 2. Частота превышения референсных значений уровней СРБ, неоптерина и мелатонина в крови обследованных (% , 95 % ДИ) с серологическим профилем IgG VCA+/IgG EBNA+

Группа (подгруппа)	Дополнительные маркеры	С-реактивный белок	Неоптерин	Мелатонин
Реактивация ВЭБ (n = 45)	IgM VCA+ и/или ДНК ВЭБ+ /или IgG EA+	62,2 (47,9–76,5)	20,0 (8,2–31,8)	11,1 (1,8–20,4)
Ранняя фаза (n = 24)	IgM VCA+/ДНК ВЭБ+, IgM VCA-/ДНК ВЭБ+	66,7 (47,4–86,0)	29,2 (11,2–47,2)	0 %*
Поздняя фаза (n = 21)	IgG EA+	57,1 (35,5–78,7)	9,5 (0–22,4)	23,8 (5,2–42,4)*
Латентная ВЭБ-инфекция (n = 45)	Нет	60,0 (45,5–74,5)	11,1 (1,8–20,4)	11,1 (1,8–20,4)

Примечание. Здесь и в табл. 3–4: * – различия достоверны ($p < 0,05$)

Таблица 3. Частота выявления уровней неоптерина и мелатонина ниже референсных значений (%; 95 % ДИ) в крови обследованных с серологическим профилем IgG VCA+/IgG EBNA+

Группы (подгруппы)	Дополнительные маркеры	Неоптерин	Мелатонин
Реактивация ВЭБ (<i>n</i> = 45)	IgM VCA+ и/или ДНК ВЭБ+ / или IgG EA+	11,1 (1,8–20,4)*	26,7 (13,6–39,8)
Ранняя фаза (<i>n</i> = 24)	IgM VCA+/ДНК ВЭБ+, IgM VCA-/ДНК ВЭБ+	4,2 (0–12,4)	45,8 (25,4–66,2)*
Поздняя фаза (<i>n</i> = 21)	IgG EA+	19,0 (1,8–36,2)	4,8 (0–14,2)*
Латентная ВЭБ-инфекция (<i>n</i> = 45)	Нет	35,6 (21,5–49,7)*	40,0 (25,5–54,5)

уровень неоптерина (5,5 нмоль/л, 95 % ДИ 3,2–7,8) был значимо ниже такового у лиц подгруппы ранней фазы (9,0 нмоль/л, 95 % ДИ 8,0–10,0). Для мелатонина также были выявлены достоверные различия в указанных подгруппах, однако, в отличие от неоптерина, средний уровень мелатонина в группе поздней реактивации (40,2 пг/мл, 95 % ДИ 27,5–52,9) был достоверно выше, чем при наличии IgM VCA и ДНК ВЭБ в крови (18,9 пг/мл, 95 % ДИ 11,3–26,5).

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что изменение уровней СРБ, неоптерина и мелатонина в крови обследованных лиц с активной и латентной хронической ВЭБ-инфекцией имеет определенные закономерности.

Так, увеличение среднего уровня СРБ в крови индивидуумов с IgG EA свидетельствует о том, что через 2–4 нед от момента реактивации хронической ВЭБ-инфекции к первичному вирусному процессу присоединяется бактериальная флора. В литературе описаны случаи воспалительных поражений носоглотки и полости рта, инициированных ВЭБ и обусловленных патогенными и условно-патогенными бактериями [21, 22]. При этом превышение референсных значений уровня СРБ на фоне активной ВЭБ-инфекции может рассматриваться как отправная точка в коррекции терапии и назначении антибактериальных препаратов [23].

Достоверно более высокие уровни неоптерина в крови пациентов ранней фазы реактивации ВЭБ-инфекции по сравнению с лицами, у которых определялись IgG EA, подтверждают результаты, полученные в ходе других исследований [13, 24, 25], и указывают

на то, что определение данного маркера целесообразно проводить для оценки активности вирусного процесса. Еще одним аргументом в эту пользу является значимо более редкое выявление пониженных уровней неоптерина у всех лиц с активной хронической ВЭБ-инфекцией, независимо от фазы реактивации, по сравнению с латентной.

Исследование уровня мелатонина у лиц с активной и латентной хронической ВЭБ-инфекцией проведено впервые. Поскольку прослеживается выраженная зависимость его содержания в биологических жидкостях с сезоном года и временем суток [17–19], эти параметры были учтены в ходе настоящего исследования: забор крови проводился весной (март–апрель) в утренние часы (с 8.00 до 9.00). Кроме того, в доступной литературе приводятся данные о снижении уровня мелатонина по мере увеличения возраста [26, 27]. В настоящем исследовании лица с латентной инфекцией и с реактивацией ВЭБ, в том числе в ранней и поздней фазе, не имели достоверных различий по возрастному признаку, что позволило избежать погрешностей и получить сопоставимые между собой результаты.

Ранее установлено, что содержание мелатонина в крови снижается у пациентов с опоясывающим герпесом (*Herpes zoster*) и находится в обратной зависимости с выраженностью клинических проявлений (сыпь, боль) [17]. Результаты, полученные в настоящем исследовании, показывают, что аналогичные изменения уровня этого маркера характерны и для реактивации инфекций, вызванных другими герпес-вирусами, в частности ВЭБ. Можно предположить, что окислительный стресс, возникающий на фоне активного инфекционного процесса,

Таблица 4. Средние уровни С-реактивного белка, неоптерина и мелатонина в крови обследованных с серологическим профилем IgG VCA+/IgG EBNA+

Группа (подгруппа)	Дополнительные маркеры	С-реактивный белок, мг/л	Неоптерин, нмоль/л	Мелатонин, пг/мл
Реактивация ВЭБ (<i>n</i> = 45)	IgM VCA+ и/или ДНК ВЭБ+ / или IgG EA+	103,9 (62,7–145,1)	7,7 (5,5–9,9)	28,9 (26,0–31,8)
Ранняя фаза (<i>n</i> = 24)	IgM VCA+/ДНК ВЭБ+, IgM VCA-/ДНК ВЭБ+	100,8 (47,6–168,4)	9,0 (8,0–10,0)*	18,9 (11,3–26,5)*
Поздняя фаза (<i>n</i> = 21)	IgG EA+	193,0 (106,0–280,0)*	5,5 (3,2–7,8)*	40,2 (27,5–52,9)*
Латентная ВЭБ-инфекция (<i>n</i> = 45)	Нет	60,5 (28,2–92,8)*	6,8 (4,3–9,3)	23,7 (20,8–26,6)

вызывает повышенный расход мелатонина, который, в свою очередь, обладает мощными антиоксидантными свойствами [18, 26, 28]. В то же время наши результаты полностью согласуются с результатами по изучению катаболизма триптофана при многих других инфекциях, среди которых герпес 1-го и 2-го типа, а также цитомегаловирус [14]. С другой стороны, снижение уровня мелатонина в биологических жидкостях индивидов по мере увеличения возраста [27] может являться триггерным фактором реактивации хронических герпес-вирусных инфекций или, наоборот, являться следствием приобретения хронических заболеваний.

Несмотря на то, что все предположения требуют дальнейшего углубленного изучения, неоспоримым остается факт участия мелатонина в воспалительных процессах. Так, было показано, что введение мелатонина лабораторным животным способствовало снижению выработки провоспалительных цитокинов, интерлейкина-1 β и фактора некроза опухоли α , а также повышения уровня противовоспалительного цитокина интерлейкина-4 в сыворотке крови [29, 30]. В Японии при обследовании 1088 пожилых людей установлена обратная корреляционная связь между уровнями мелатонина в моче с количеством лейкоцитов и тромбоцитов в крови, указывающих на наличие системного воспаления [31]. Полученные в ходе настоящего исследования данные о значимом снижении уровня мелатонина в ранней фазе реактивации ВЭБ-инфекции также свидетельствуют о его интенсивном участии в противовоспалительных реакциях. Последующий достоверный рост уровня мелатонина в поздней фазе реактивации, вероятно, обусловлен компенсаторным синтезом.

В доступной литературе рассматриваются вопросы коррекции уровня мелатонина и его биохимических предшественников, в частности триптофана, для лечения и профилактики сопряженных с ними патологических состояний [32]. В этой связи используемые в настоящее время лекарственные препараты и биологически активные добавки на основе этих веществ

могут найти новую точку приложения – в качестве терапевтического и профилактического средства при ВЭБ-инфекции [33].

Заключение

Комплексное изучение уровней одновременно 3 маркеров (СРБ, неоптерин и мелатонин) позволяет не только определить наличие инфекционного процесса у обследуемого индивидуума, но и предположить его природу. Превышение референсных значений уровней неоптерина в сочетании с низкими уровнями мелатонина в крови сопряжено с реактивацией хронической ВЭБ-инфекции, а одновременное увеличение концентрации СРБ свидетельствует о вирусно-бактериальной ассоциации. В то же время такой комплекс неспецифических маркеров может указывать на наличие не только ВЭБ, но и других вирусных заболеваний, в том числе на самой ранней фазе их проявления, возможно, даже ранее полноценного развития адаптивного иммунитета и появления специфических маркеров. Дальнейшее накопление данных позволит оценить целесообразность включения идентификации комплекса СРБ/неоптерин/мелатонин у потенциальных доноров крови и ее компонентов, органов и тканей с целью своевременного выявления источников инфекции и отстранения их от донации.

Полученные данные также могут быть использованы в качестве отправной точки при разработке алгоритмов этиотропной терапии, а также для коррекции уровня мелатонина и его биохимических предшественников для лечения и профилактики сопряженных с ними патологических состояний.

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования – Соломай Т.В., Семененко Т.А.; лабораторные исследования – Коноплева М.В., Давтян С.А., Суслов А.П., Готвянская Т.П.; обобщение и обработка данных – Соломай Т.В., Коноплева М.В., Готвянская Т.П., Ильина Н.И.; написание текста – Соломай Т.В., Коноплева М.В.; редактирование – Семененко Т.А., Суслов А.П., Ильина Н.И.

Литература

1. Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Приходько Н.Г. Профили фосфолипидов и содержание аннексина V в ворсинчатом хорионе от женщин с самопроизвольным выкидышем, ассоциированным с цитомегаловирусной инфекцией. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021; 79: 72–9. DOI: <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-79-72-79>
2. Крынский С.А., Малашенкова И.К., Огурцов Д.П., Хайлов Н.А., Чекулаева Е.И., Шипулина О.Ю., Пономарёва Е.В., Гаврилова С.И., Дидковский Н.А., Величковский Б.М. Герпес-вирусные инфекции и иммунологические нарушения при различных стадиях когнитивных расстройств альцгеймеровского типа. Вопросы вирусологии. 2021; 2: 129–39. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-32>
3. Соломай Т.В., Семененко Т.А. Предотвращение передачи в медицинских организациях инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр (обзор литературы). Гигиена и санитария. 2021; 100 (1): 36–41. DOI: <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-1-36-41>
4. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н., Корниенко М.Н., Бошняк Р.Е., Голосова С.А., Иванова И.В. Оценка риска инфицирования герпесвирусами при переливании донорской крови и ее компонентов. Анализ риска здоровью. 2020; 2: 135–42. DOI: <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.2.15.eng>
5. Алибаева К.М., Бердиярова Н.А., Мухамеджанова Н.К., Маймакова А.М., Нурахова А.Д. Анализ количественного определения уровня С-реактивного белка и прокальцитонина у пациентов с инфекционной патологией. Вестник АГИУВ. 2015; 1–2: 36–40.
6. Фазылов В.Х., Дроздова Н.Ф., Валеева И.Х. Клинико-патогенетическое значение метаболических расстройств при инфекционном мононуклеозе. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020; 1 (32): 73–7. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-1-73-77>
7. Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А., Джафарова А.Н. Диссеминированные герпетические инфекции у детей на современном этапе. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015; 5: 174–8.
8. Bennett J.M., Glaser R., Malarkey W.B., Beversdorf D.Q., Peng J., Kiecolt-Glaser J.K. Inflammation and reactivation of latent herpesviruses in older adults. Brain Behav. Immun. 2012; 26 (5): 739–46. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.11.007>

9. Tang L.Q., Li C.F., Chen Q.Y., Zhang L., Lai X.P., He Y., Xu Y.X., Hu D.P., Wen S.H., Peng Y.T., Chen W.H., Liu H., Guo S.S., Liu L.T., Li J., Zhang J.P., Guo L., Zhao C., Cao K.J., Qian C.N., Zeng Y.X., Guo X., Mai H.Q., Zeng M.S. High-sensitivity C-reactive protein complements plasma Epstein-Barr virus deoxyribonucleic acid prognostication in nasopharyngeal carcinoma: a large-scale retrospective and prospective cohort study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2015; 91 (2): 325–36. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.10.005>
10. Гладких Р.А., Молочный В.П., Полеско И.В. Неоптерин как современный маркер воспаления. *Детские инфекции.* 2016; 2: 19–23.
11. Дудина К.Р., Кутателадзе М.М., Знойко О.О., Бокова Н.О., Шутько С.А., Козина А.Н., Огарёв В.В., Юшук Н.Д. Неоптерин – потенциальный диагностический и прогностический маркер при инфекционных заболеваниях. *Казанский медицинский журнал.* 2014; 6: 938–43.
12. Иволгин Д.А., Кудлай Д.А. Мезенхимальные мультипотентные стромальные клетки и онкобезопасность: две стороны одной медали или обоюдоострый меч (обзор зарубежной литературы). *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО).* 2021; 8 (1): 64–84. DOI: <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2021-8-1-64-84>
13. Bellmann-Weiler R., Schroecksnadel K., Holzer C., Larcher C., Fuchs D., Weiss G. IFN-gamma mediated pathways in patients with fatigue and chronic active Epstein Barr virus-infection. *J. Affect. Disord.* 2008; 108 (1–2): 171–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.09.005>
14. Mehraj V., Routy J.P. Tryptophan catabolism in chronic viral infections: handling uninvited guests. *Int. J. Tryptophan Res.* 2015; 8: 41–8. DOI: <https://doi.org/10.4137/IJTR.S26862>
15. Carrillo-Vico A., Calvo J.R., Abreu P., Lardone P.J., García-Mauriño S., Reiter R.J., Guerrero J.M. Evidence of melatonin synthesis by human lymphocytes and its physiological significance: possible role as intracrine, autocrine, and/or paracrine substance. *FASEB J.* 2004; 18 (3): 537–9. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.03-0694fj>
16. Naranjo M.C., Guerrero J.M., Rubio A., Lardone P.J., Carrillo-Vico A., Carrascosa-Salmoral M.P., Jiménez-Jorge S., Arellano M.V., Leal-Noval S.R., Leal M., Lissen E., Molinero P. Melatonin biosynthesis in the thymus of humans and rats. *Cell. Mol. Life Sci.* 2007; 64 (6): 781–90. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-007-6435-1>
17. Khazan M., Nasiri S., Riahi S.M., Robati R.M., Hedayati M. Measurement of melatonin, indole-dioxygenase, IL-6, IL-18, ferritin, CRP, and total homocysteine levels during herpes zoster. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (8): 1253–9. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25484>
18. Khazan M., Hedayati M., Robati R.M., Riahi S.M., Nasiri S. Impaired oxidative status as a potential predictor in clinical manifestations of herpes zoster. *J. Med. Virol.* 2018; 90 (10): 1604–10. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25204>
19. Paternoster L., Radogna F., Accorsi A., Cristina Albertini M., Gualandi G., Ghibelli L. Melatonin as a modulator of apoptosis in B-lymphoma cells. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2009; 1171: 345–9. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04910.x>
20. Terzieva D.D., Mateva N.D., Vladimirova-Kitova L.G. Melatonin reference limits at 3:00 AM and 8:00 AM in healthy adults. *Clin. Lab.* 2009; 55 (9–10): 359–61.
21. Jakovljevic A., Andric M., Knezevic A., Milicic B., Beljic-Ivanovic K., Perunovic N., Nikolic N., Milasin J. Herpesviral-bacterial co-infection in mandibular third molar pericoronitis. *Clin. Oral Investig.* 2017; 21 (5): 1639–46. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00784-016-1955-4>
22. Alimbarova L.M., Lazarenko A.A., Lvov N.D., Barinsky I.F. The spectrum of markers of herpes viral infections and algorithm of their laboratory diagnostic in children with inflammatory processes of upper respiratory ways and ent-organs. *Klin. Lab. Diagn.* 2017; 62 (3): 182–8.
23. Kulikova E., Golovko N., Chumakova A., Panchenko T. Treatment of secretory otitis media in children, depending on the stage of the process and on the background of the pathological conditions. *Georgian Med. News.* 2019; 296: 49–54.
24. Schuster V., Herold M., Wachter H., Reibnegger G. Serum concentrations of interferon gamma, interleukin-6 and neopterin in patients with infectious mononucleosis and other Epstein-Barr virus-related lymphoproliferative diseases. *Infection.* 1993; 21 (4): 210–3. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01728890>
25. Гаврилюк Е.В., Евсегнеева И.В., Михин В.П., Нургазина А.Ю. Оценка изменений концентраций цитокинов и активности нейтрофилов у больных эссенциальной артериальной гипертензией в зависимости от пораженных органов-мишеней на фоне антигипертензивной терапии. *Иммунология.* 2020; 41 (5): 441–7. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-5-441-447>
26. Reiter R.J., Tan D.X., Rosales-Corral S., Galano A., Zhou X.J., Xu B. Mitochondria: central organelles for melatonin's antioxidant and anti-aging actions. *Molecules.* 2018; 23 (2): 509. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules23020509>
27. Nanzadsuren T., Myatav T., Dorjkhoo A., Byamba K. Association between serum melatonin and skin aging in an urban population of Mongolia. *J. Cosmet. Dermatol.* 2020; 19 (6): 1501–7. DOI: <https://doi.org/10.1111/jocd.13166>
28. Bahrapour Juybari K., Pourhanifeh M.H., Hosseinzadeh A., Hemati K., Mehrzadi S. Melatonin potentials against viral infections including COVID-19: current evidence and new findings. *Virus Res.* 2020; 287: 198108. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198108>
29. El-Shenawy S.M., Abdel-Salam O.M.E., Baiuomy A.R., El-Batran S., Arbid M.S. Studies on the anti-inflammatory and antinociceptive effects of melatonin in the rat. *Pharm. Res.* 2002; 46: 235–43.
30. Carrasco C., Marchena A.M., Holguin-Arévalo M.S., Martín-Partido G., Rodríguez A.B., Paredes S.D., Pariente J.A. Anti-inflammatory effects of melatonin in a rat model of caerulein-induced acute pancreatitis. *Cell Biochem. Funct.* 2013; 31: 585–90.
31. Obayashi K., Saeki K., Kurumatani N. Higher melatonin secretion is associated with lower leukocyte and platelet counts in the general elderly population: The Kyo-Heijo Cohort. *J. Pineal Res.* 2015; 58: 227–33.
32. Günther J., Fallarino F., Fuchs D., Wirthgen E. Editorial: immunomodulatory roles of tryptophan metabolites in inflammation and cancer. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1497. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01497>
33. Лебедева Е.С., Атауллаханов Р.И., Хаитов Р.М. Вакцины для лечения злокачественных новообразований. *Иммунология.* 2019; 40 (4): 64–76. DOI: <https://doi.org/10.24411/0206-4952-2019-14008>

■ References

1. Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Prikhodko N.G. Phospholipid profiles and annexin v content in the villous chorion from women with spontaneous miscarriage associated with cytomegalovirus infection. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2021; 79: 72–9. DOI: <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-79-72-79> (in Russian)
2. Krynsky S.A., Malashenkova I.K., Ogurtsov D.P., Khaylov N.A., Chekulaeva E.I., Shipulina O.Yu., Ponomareva E.V., Gavrilova S.I., Didkovsky N.A., Velichkovsky B.M. Herpesvirus infections and immunological disorders at various stages of Alzheimer's cognitive disorders. *Voprosy virusologii.* 2021; 2: 129–39. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-32> (in Russian)
3. Solomay T.V., Semenenko T.A. Prevention of transmission of Epstein-Barr virus infection in medical organizations (literature review). *Gigiena i sanitariya.* 2021; 100 (1): 36–41. DOI: <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-1-36-41> (in Russian)
4. Solomay T.V., Semenenko T.A., Karazhas N.V., Rybalkina T.N., Kornienko M.N., Bosh'yan R.E., Golosova S.A., Ivanova I.V. Assessment of the risk of infection with herpesviruses during transfusion of donor blood and its components. *Analiz riska zdorov'yu.* 2020; 2: 135–142. DOI: <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.2.15.eng> (in Russian)
5. Alibaeva K.M., Berdiyeva N.A., Mukhamedzhanova N.K., Maymakova A.M., Nurakhova A.D. Analysis of quantitative determination of the level of C-reactive protein and procalcitonin in patients with infectious pathology. *Vestnik AGIUV.* 2015; 1–2: 36–40. (in Russian)
6. Fazylov V.Kh., Drozdova N.F., Valeeva I.Kh. Clinical and pathogenetic significance of metabolic disorders in infectious mononucleosis. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye.* 2020; 1 (32): 73–7. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-1-73-77> (in Russian)

7. Fatkullina G.R., Anokhin V.A., Jafarova A.N. Disseminated herpetic infections in children at the present stage. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2015; 5: 174–8. (in Russian)
8. Bennett J.M., Glaser R., Malarkey W.B., Beversdorf D.Q., Peng J., Kiecolt-Glaser J.K. Inflammation and reactivation of latent herpesviruses in older adults. *Brain Behav. Immun.* 2012; 26 (5): 739–46. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.11.007>
9. Tang L.Q., Li C.F., Chen Q.Y., Zhang L., Lai X.P., He Y., Xu Y.X., Hu D.P., Wen S.H., Peng Y.T., Chen W.H., Liu H., Guo S.S., Liu L.T., Li J., Zhang J.P., Guo L., Zhao C., Cao K.J., Qian C.N., Zeng Y.X., Guo X., Mai H.Q., Zeng M.S. High-sensitivity C-reactive protein complements plasma Epstein-Barr virus deoxyribonucleic acid prognostication in nasopharyngeal carcinoma: a large-scale retrospective and prospective cohort study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2015; 91 (2): 325–36. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.10.005>
10. Gladkikh R.A., Molochny V.P., Polesko I.V. Neopterin as a modern marker of inflammation. *Detskii infektsii*. 2016; 2: 19–23. (in Russian)
11. Dudina K.R., Kutateladze M.M., Znoyko O.O., Bokova N.O., Shut'ko S.A., Kozina A.N., Ogarev V.V., Yushchuk N.D. Neopterin-a potential diagnostic and prognostic marker in infectious diseases. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; 6: 938–43. (in Russian)
12. Ivolgin D.A., Kudlay D.A. Mesenchymal multipotent stromal cells and cancer safety: two sides of the same coin or a double-edged sword (review of foreign literature). *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii (RZhDGO)*. 2021; 8 (1): 64–84. DOI: <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2021-8-1-64-84>
13. Bellmann-Weiler R., Schroecksnadel K., Holzer C., Larcher C., Fuchs D., Weiss G. IFN-gamma mediated pathways in patients with fatigue and chronic active Epstein Barr virus-infection. *J. Affect. Disord.* 2008; 108 (1–2): 171–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.09.005>
14. Mehraj V., Routy J.P. Tryptophan catabolism in chronic viral infections: handling uninvited guests. *Int. J. Tryptophan Res.* 2015; 8: 41–8. DOI: <https://doi.org/10.4137/IJTR.S26862>
15. Carrillo-Vico A., Calvo J.R., Abreu P., Lardone P.J., García-Mauriño S., Reiter R.J., Guerrero J.M. Evidence of melatonin synthesis by human lymphocytes and its physiological significance: possible role as intracrine, autocrine, and/or paracrine substance. *FASEB J.* 2004; 18 (3): 537–9. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.03-0694fje>
16. Naranjo M.C., Guerrero J.M., Rubio A., Lardone P.J., Carrillo-Vico A., Carrascosa-Salmoral M.P., Jiménez-Jorge S., Arellano M.V., Leal-Noval S.R., Leal M., Lissen E., Molinero P. Melatonin biosynthesis in the thymus of humans and rats. *Cell. Mol. Life Sci.* 2007; 64 (6): 781–90. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-007-6435-1>
17. Khazan M., Nasiri S., Riahi S.M., Robati R.M., Hedayati M. Measurement of melatonin, indole-dioxygenase, IL-6, IL-18, ferritin, CRP, and total homocysteine levels during herpes zoster. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (8): 1253–9. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25484>
18. Khazan M., Hedayati M., Robati R.M., Riahi S.M., Nasiri S. Impaired oxidative status as a potential predictor in clinical manifestations of herpes zoster. *J. Med. Virol.* 2018; 90 (10): 1604–10. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25204>
19. Paternoster L., Radogna F., Accorsi A., Cristina Albertini M., Gualandi G., Ghibelli L. Melatonin as a modulator of apoptosis in B-lymphoma cells. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2009; 1171: 345–9. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04910.x>
20. Terzieva D.D., Mateva N.D., Vladimirova-Kitova L.G. Melatonin reference limits at 3:00 AM and 8:00 AM in healthy adults. *Clin. Lab.* 2009; 55 (9–10): 359–61.
21. Jakovljevic A., Andric M., Knezevic A., Milicic B., Beljic-Ivanovic K., Perunovic N., Nikolic N., Milasin J. Herpesviral-bacterial co-infection in mandibular third molar pericoronitis. *Clin. Oral Investig.* 2017; 21 (5): 1639–46. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00784-016-1955-4>
22. Alimbarova L.M., Lazarenko A.A., Lvov N.D., Barinsky I.F. The spectrum of markers of herpes viral infections and algorithm of their laboratory diagnostic in children with inflammatory processes of upper respiratory ways and ent-organs. *Klin. Lab. Diagn.* 2017; 62 (3): 182–8.
23. Kulikova E., Golovko N., Chumakova A., Panchenko T. Treatment of secretory otitis media in children, depending on the stage of the process and on the background of the pathological conditions. *Georgian Med. News.* 2019; 296: 49–54.
24. Schuster V., Herold M., Wachter H., Reibnegger G. Serum concentrations of interferon gamma, interleukin-6 and neopterin in patients with infectious mononucleosis and other Epstein-Barr virus-related lymphoproliferative diseases. *Infection.* 1993; 21 (4): 210–3. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01728890>
25. Gavriluk E.V., Evsegneeva I.V., Mikhin V.P., Nurta-zina A.Yu. Analysis of changes in cytokine concentrations and neutrophil activity in patients with essential arterial hypertension depending on the affected target organs against the background of antihypertensive therapy. *Immunologiya.* 2020; 41 (5): 441–7. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-5-441-447> (in Russian)
26. Reiter R.J., Tan D.X., Rosales-Corral S., Galano A., Zhou X.J., Xu B. Mitochondria: central organelles for melatonin's antioxidant and anti-aging actions. *Molecules.* 2018; 23 (2): 509. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules23020509>
27. Nanzadsuren T., Myatav T., Dorjkhue A., Byamba K. Association between serum melatonin and skin aging in an urban population of Mongolia. *J. Cosmet. Dermatol.* 2020; 19 (6): 1501–7. DOI: <https://doi.org/10.1111/jocd.13166>
28. Bahrampour Juybari K., Pourhanif M.H., Hosseinzadeh A., Hemati K., Mehrzadi S. Melatonin potentials against viral infections including COVID-19: current evidence and new findings. *Virus Res.* 2020; 287: 198108. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198108>
29. El-Shenawy S.M., Abdel-Salam O.M.E., Baiuomy A.R., El-Batran S., Arbid M.S. Studies on the anti-inflammatory and antinociceptive effects of melatonin in the rat. *Pharm. Res.* 2002; 46: 235–43.
30. Carrasco C., Marchena A.M., Holguín-Arévalo M.S., Martín-Partido G., Rodríguez A.B., Paredes S.D., Pariente J.A. Anti-inflammatory effects of melatonin in a rat model of caerulein-induced acute pancreatitis. *Cell Biochem. Funct.* 2013; 31: 585–90.
31. Obayashi K., Saeki K., Kurumatani N. Higher melatonin secretion is associated with lower leukocyte and platelet counts in the general elderly population: The Kyo-Heijo Cohort. *J. Pineal Res.* 2015; 58: 227–33.
32. Günther J., Fallarino F., Fuchs D., Wirthgen E. Editorial: immunomodulatory roles of tryptophan metabolites in inflammation and cancer. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1497. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01497>
33. Lebedeva E.S., Ataulakhov R.I., Khaitov R.M. Vaccines for the treatment of malignant neoplasms. *Immunologiya.* 2019; 40 (4): 64–76. DOI: <https://doi.org/10.24411/0206-4952-2019-14008> (in Russian)

Сведения об авторах

Соломай Татьяна Валерьевна – канд. мед. наук, зам. руководителя Межрегионального управления № 1 ФМБА России; ст. науч. сотр. лаб. эпидемиологического анализа и мониторинга инфекционных заболеваний ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова» Минобрнауки России, Москва, Российская Федерация
E-mail: solomay@rambler.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7040-7653>

Authors' information

Tatyana V. Solomay – PhD, Deputy Head of the Interregional Department № 1 of the FMBA of Russia; Senior Researcher, Lab. of Epidemiological Analysis and Monitoring of Infectious Diseases, I.I. Mechnikov RIVS, MSHE of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: solomay@rambler.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7040-7653>

Семененко Татьяна Анатольевна – д-р мед. наук, проф., руководитель отдела эпидемиологии, ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России; проф. кафедры инфектологии и вирусологии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

E-mail: semenenko@gamaleya.org
<https://orcid.org/0000-0002-6686-9011>

Коноплева Мария Вениаминовна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. медиаторов и эффекторов иммунитета, отдел иммунологии ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: maria-konopleva@rambler.ru
<http://orcid.org/0000-0002-9724-695X>

Давтян Сона Аликовна – мл. науч. сотр. лаб. медиаторов и эффекторов иммунитета, отдел иммунологии ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: sunsofy2309@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0001-6455-6911>

Суслов Анатолий Петрович – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр., руководитель лаб. медиаторов и эффекторов иммунитета, отдел иммунологии ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: suslov.anatoly@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0001-5731-3284>

Ильина Наталья Ивановна – д-р мед. наук, проф., зам. директора по клинической работе, ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация

E-mail: instimmun@yandex.ru
<http://orcid.org/0000-0002-3556-966X>

Tatyana A. Semenenko – MD, PhD, Prof., Head of the Department of Epidemiology, N.F. Gamaleya NRCM of the MOH of Russia; Prof. of the Infectology and Virology Chair of the I.M. Sechenov First MSU of the MOH of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

E-mail: semenenko@gamaleya.org
<https://orcid.org/0000-0002-6686-9011>

Maria V. Konopleva – PhD, Senior Researcher of the Lab. of Mediators and Effectors of Immunity, Department of Immunology, N.F. Gamaleya NRCM of the MOH of Russia, Moscow, Russian Federation

E-mail: maria-konopleva@rambler.ru
<http://orcid.org/0000-0002-9724-695X>

Sona A. Davtyan – Junior Researcher of the Lab. of Mediators and Effectors of Immunity, Department of Immunology, N.F. Gamaleya NRCM of the MOH of Russia, Moscow, Russian Federation

E-mail: sunsofy2309@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0001-6455-6911>

Anatoly P. Suslov – MD, PhD, Prof., Leader Researcher, Head of the Lab. of Mediators and Effectors of Immunity, Department of Immunology, N.F. Gamaleya NRCM of the MOH of Russia, Moscow, Russian Federation

E-mail: suslov.anatoly@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0001-5731-3284>

Natalia I. Ilina – MD, PhD, Prof., Deputy Director for Clinical Work, NRC «Institute of Immunology» of the FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

E-mail: instimmun@yandex.ru
<http://orcid.org/0000-0002-3556-966X>