© Коллектив авторов, 2021

Соломай Т.В.^{1,2}, Семененко Т.А.^{3,4}, Ильина Н.И.⁵

Обоснование стратегии неспецифической иммунопрофилактики активной ВЭБ-инфекции

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. Актуальность инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ), определяют ее повсеместное распространение, рост заболеваемости на протяжении последних десятилетий, пожизненная персистенция возбудителя в организме хозяина, широкий спектр осложнений, формирующих соматическую патологию. Отсутствие эффективных средств терапии и специфической профилактики обуславливает необходимость поиска способов управления эпидемическим процессом с помощью препаратов, оказывающих неспецифическое действие на иммунную систему.

Цель работы – обоснование стратегии неспецифической иммунопрофилактики активной ВЭБ-инфекции.

Материал и методы. Проведен систематический обзор научных публикаций с использованием библиографических баз данных PubMed, CochraneReviews/CochraneLibrary, eLibrary, Cyberleninka. Разработка стратегии профилактики ВЭБ-инфекции осуществлялась на основе данных о патогенезе болезни и механизме действия лекарственных средств.

Результаты. Потенциальными средствами неспецифической иммунопрофилактики активной ВЭБ-инфекции могут стать лизаты бактерий и их компоненты, индукторы интерферонов, рекомбинантные интерфероны, интерлейкины-2 и -7, иммуномодуляторы растительного происхождения, витамины и антиоксиданты, пре- и пробиотики. С учетом особенностей ВЭБ-инфекции выделены 3 направления профилактики: экстренная, в том числе постконтактная; предотвращение осложнений активной ВЭБ-инфекции; предупреждение реактивации хронической ВЭБ-инфекции. Для каждой из них предложены потенциальные группы препаратов.

Заключение. Анализ отечественных и зарубежных публикаций позволил обосновать стратегию неспецифической иммунопрофилактики активной ВЭБ-инфекции, основанную на воздействии на разные звенья иммунной защиты организма применительно к разным патогенетическим этапам болезни. Использование предложенной стратегии требует дальнейшего углубленного изучения.

Ключевые слова: неспецифическая иммунопрофилактика; вирус Эпштейна–Барр; ВЭБ-инфекция; иммуномодуляторы; пробиотики; пребиотики

Статья получена 20.09.2021. Принята в печать 25.11.2021.

Для цитирования: Соломай Т.В., Семененко Т.А., Ильина Н.И. Обоснование стратегии неспецифической иммунопрофилактики активной ВЭБ-инфекции. Иммунология. 2021; 42 (6): 686–696. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-6-686-696>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции
Соломай Татьяна Валерьевна –
кандидат медицинских наук,
заместитель 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}, Ilina N.I.⁵

Substantiation of the strategy of nonspecific immunoprophylaxis of active EBV 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 relevance of the infection caused by the Epstein–Barr virus (EBV) is determined by its ubiquitous spread, the increase in morbidity over the past decades, the lifelong persistence of the pathogen in the host body, a wide range of complications that form somatic pathology. The lack of effective means of therapy and specific prevention makes it necessary to find ways to manage the epidemic process with the help of drugs that have a non-specific effect on the immune system.

The aim of the work was to substantiate the strategy of non-specific immunoprophylaxis of active EBV-infection.

Material and methods. A systematic review of scientific publications was carried out using the bibliographic databases PubMed, CochraneReviews/CochraneLibrary, eLibrary, Cyberleninka. The development of a strategy for the prevention of EBV infection was carried out on the basis of data on the pathogenesis of the disease and the mechanism of action of drugs.

Results. Potential means of non-specific immunoprophylaxis of active EBV infection can be bacterial lysates and their components, interferon inducers, recombinant interferons, interleukin-2 and -7, immunomodulators of plant origin, vitamins and antioxidants, pre- and probiotics. Taking into account the peculiarities of EBV infection, three directions of prevention are identified (emergency, including post-contact; prevention of complications of active EBV infection; prevention of reactivation of chronic EBV infection), for each of which potential groups of drugs are proposed.

Conclusion. The analysis of domestic and foreign publications made it possible to justify the strategy of non-specific immunoprophylaxis of active EBV infection, based on the impact on different parts of the body's immune defense in relation to different pathogenetic stages of the disease. The use of the proposed strategy requires further in-depth study.

Keywords: non-specific immunoprophylaxis; Epstein–Barr virus; EBV infection; immunomodulators; probiotics; prebiotics

Received 20.09.2021. Accepted 25.11.2021.

For citation: Solomay T.V., Semenenko T.A., Ilina N.I. Substantiation of the strategy of nonspecific immunoprophylaxis of active EBV infection. *Immunologiya*. 2021; 42 (6): 686–96. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-6-686-696> (in Russian)

Funding. The study had no sponsor support.

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

For correspondence

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

Введение

Актуальность инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ), определяют ее повсеместное распространение, неуклонный рост заболеваемости на протяжении последних десятилетий, пожизненная персистенция возбудителя в организме хозяина, при которой периоды латентного течения сменяются реактивациями, широкий спектр осложнений, формирующих соматическую, в том числе онкологическую, патологию [1–3]. Все

это обуславливает необходимость поиска эффективных стратегий управления эпидемическим процессом, нацеленных на снижение социального и экономического бремени, ассоциированного с данной инфекцией.

На настоящий момент в мире отсутствуют средства этиотропной терапии и специфической профилактики ВЭБ-инфекции [3, 4]. Учитывая тот факт, что частота ее реактиваций зависит от уровня иммунологического контроля организма хозяина, наиболее приемлемым

представляется профилактическое использование препаратов, стимулирующих или модулирующих неспецифическую иммунную защиту (далее – иммуномодуляторы) [5–9].

На современном фармацевтическом рынке широко представлены лекарственные средства, относящиеся к различным группам иммуномодуляторов. Существуют несколько подходов к классификации данных препаратов. Так, в зависимости от происхождения выделяют природные иммуномодуляторы, аналоги природных веществ, полученные искусственным путем, синтетические, не встречающиеся в живой природе. Кроме того, иммуномодуляторы подразделяют по химической структуре на низко- и высокомолекулярные соединения. Однако, по мнению академика Р.М. Хаитова (2020), наиболее информативной является классификация в зависимости от механизма действия, в рамках которой выделяют препараты, действующие на врожденную и адаптивную иммунную систему, а также опосредованно, без вовлечения рецепторов и сигнальных путей. Также существует группа иммуномодуляторов, механизм действия которых до конца не изучен [8].

Необходимо отметить, что лекарственные средства из вышеперечисленных групп используются преимущественно в терапевтических целях; они направлены на лечение и коррекцию иммунодефицитов [8, 9]. В то же время отдельные из них могут применяться для профилактики [9, 10].

Превалирующее число научных публикаций посвящено подробному описанию одного или нескольких иммуотропных препаратов, в то время как комплексная характеристика данной группы лекарственных средств, а также их применение с целью профилактики ВЭБ-инфекции не приводится.

Цель работы – обоснование стратегии неспецифической иммунопрофилактики активной ВЭБ-инфекции на основе систематического обзора отечественных и зарубежных научных публикаций.

Обоснование стратегии неспецифической иммунопрофилактики активной ВЭБ-инфекции

Для достижения поставленной цели с 10 августа по 18 сентября 2021 г. проведен поиск публикаций в электронных библиографических базах данных: PubMed, CochraneReviews/CochraneLibrary, eLibrary, Cyberleninka, а также по спискам литературы обзорных статей. При отсутствии полного текста статьи дополнительно проводился поиск в научной социальной сети Researchgate. Глубина поиска составила 28 лет (с 1993 по 2021 г.). Были использованы следующие ключевые слова: неспецифическая иммунопрофилактика; иммуномодуляторы; иммуностимуляторы; ВЭБ-инфекция; инфекционный мононуклеоз. Общее число ссылок, найденных по ключевым словам, составило 14 303, после исключения повторов – 3647. Для каждой ссылки проводили оценку резюме, при соответствии которого цели обзора осуществляли поиск полного текста статьи. Найденные публикации все авторы оценивали на возможность

включения. Окончательный список работ, на основании которых проведен настоящий обзор, составил 60 статей. Критерий отбора извлекаемой информации – потенциальная возможность использования лекарственных средств для неспецифической иммунопрофилактики активной ВЭБ-инфекции в зависимости от стадии заболевания и соответствующих ей иммунологических и патогенетических изменений. По итогам составлены схема, представленная на рисунке, и таблица.

Определение стратегии профилактики ВЭБ-инфекции требует понимания патогенеза болезни, с одной стороны, и механизма действия препаратов, с другой.

Среди препаратов, точкой приложения которых является **система врожденного иммунитета**, выделяют иммуномодуляторы:

- на основе лизатов бактерий и их компонентов;
- индукторы интерферонов;
- рекомбинантные интерфероны;
- прочие рекомбинантные цитокины и др.

Иммуномодуляторы на основе лизатов бактерий (ИРС-19, Имудон, Бронхомунал и др.), компонентов бактериальной клетки [рибосомы (Рибомунил и др.), липополисахариды (Пирогенал и др.), пептидогликаны клеточной стенки (Иммуномакс, Липопид и др.)], нуклеиновых кислот (Деринат, Ридостин и др.) зарекомендовали себя в качестве средств неспецифической иммунопрофилактики рецидивирующих респираторных инфекций не только в России, но и за рубежом [12]. Так, итальянскими исследователями показана высокая эффективность смешанных бактериальных лизатов в снижении числа новых эпизодов инфекции при применении на протяжении 2 лет у детей младшего возраста в период созревания иммунной системы [13]. Доказана эффективность препарата на основе рибосом (Рибомунил) в профилактике рецидивирующих инфекций верхних и нижних дыхательных путей у взрослых [14]. Одно из показаний к назначению Липопида (действующее вещество – глюкозаминилмурамилдипептид, ГМДП, аналог минимального биологически активного фрагмента пептидогликана клеточной стенки всех известных бактерий) – лечение хронических, в том числе герпес-вирусных инфекций [12]. Указанные свойства могут быть успешно использованы с профилактической целью для предотвращения осложнений у пациентов с активной ВЭБ-инфекцией, а также для сокращения числа рецидивов в период, предшествующий сезонному подъему заболеваемости респираторными инфекциями, особенно в группах повышенного риска (дети, посещающие дошкольные образовательные учреждения, школьники, взрослые с хронической соматической патологией, женщины в период гормональной перестройки) [1, 2, 15, 16].

Группа индукторов интерферонов представлена различными синтетическими химическими соединениями, в числе которых тилорон (Амиксин), умифеновир (Арбидол), меглюмина акридоната (Циклоферон), инозин пранобекс, аллоферон (Аллокин альфа) и др. Указанные препараты опосредованно индуцируют вы-

работку эндогенных интерферонов, ряд из них дополнительно оказывает прямое противовирусное действие (Амиксин, Арбидол, Циклоферон) [17–23]. Большинство из них рекомендовано для лечения респираторных инфекций, в том числе вызванных вирусами герпеса. В качестве профилактического средства представляет интерес инозин пранобекс, который может быть использован для профилактики ВЭБ-инфекции [24].

Большое внимание в клинической практике отводится рекомбинантным интерферонам, которые широко применяются в медицине для лечения и профилактики различных респираторных инфекций независимо от их этиологии как самостоятельно, так и в сочетании с лекарственными средствами из других групп [25]. На отечественном рынке представлены как монопрепараты, содержащие интерферон, так и его комбинации с аналогами нуклеозидов или антиоксидантами. К препаратам интерферона (ИФН)- α -2b относят Гриппферон, ИФН- γ – Ингарон. Комбинированные лекарственные средства – Виферон (ИФН- α -2b в сочетании с антиоксидантами – витаминами Е и С) и Герпферон (ИФН- α -2b в сочетании с ацикловиром).

Препарат Гриппферон проявил эффективность в постконтактной профилактике ОРВИ у воспитанников домов ребенка, что проявлялось в достоверно меньшем числе заболевших, продолжительности клинических проявлений и их выраженности у лиц, получавших препарат, по сравнению с группой сравнения [26].

При изучении динамики продукции ИФН- α и - γ у пациентов, в слюне которых методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) обнаружен генетический материал ВЭБ, под воздействием препарата Ингарон было установлено, что ИФН- γ не оказывает влияния на выработку ИФН- α . При этом у лиц с исходно низким уровнем ИФН- γ его продукция значительно повышалась на фоне приема препарата, что обосновывает его использование для лечения и профилактики данной инфекции, в том числе в комбинации с препаратами ИФН- α [10].

Высокую профилактическую эффективность продемонстрировали препараты ИФН- α -2b в сочетании с антиоксидантами – витаминами Е и С. Такая комбинация позволяет дополнить действие интерферона, обеспечить мембранопротекцию и регенерацию поврежденных клеток за счет ингибирования процессов перекисного окисления, оптимизации биохимических процессов организма. Так, у детей с ВЭБ-моноклеозом, получавших Виферон в виде суппозиториев, инфекция протекала без осложнений и рецидивирующих респираторных проявлений в отдаленные сроки, чего не удалось достичь в группе сравнения [27]. При одновременном использовании препарата Виферон в виде ректальных суппозиториев и геля для наружного применения установлено достоверно более быстрое купирование основных проявлений заболевания и сокращение сроков пребывания в стационаре как в группе сравнения, так и по сравнению с лицами, получавшими данный препарат только в виде ректальных суппозиториев [28]. Описанные результаты определяют широкий

спектр использования Виферона как в терапии, так и в профилактике различных инфекций, в том числе вызванной ВЭБ.

Несколько иной эффект был получен от комбинации ИФН- α -2b с ацикловиром. Установлено, что препарат Герпферон показал эффективность в остром периоде инфекционного моноклеоза, что выразилось в снижении интенсивности клинических проявлений, однако его назначение никак не повлияло на продолжительность болезни [29]. Такой результат, вероятнее всего, обусловлен низкой специфичностью аналогов нуклеозидов к ВЭБ, применение которых снижает количество инфицированных В-клеток, но не количество копий ДНК ВЭБ в них [30].

Значительно реже интерферонов в клинической практике используются иные рекомбинантные цитокины, в частности – интерлейкин (ИЛ)-1 β (Беталейкин). Показаниями к назначению являются острые и хронические иммунодефицитные состояния, хронические вирусные инфекции, в частности гепатит С, не поддающийся стандартному лечению интерферонами и рибавирином [31]. Учитывая возможность внутривенного введения препарата исключительно в условиях стационара, наличие противопоказаний и побочных эффектов, использование его в качестве профилактического средства затруднено.

К иммуномодуляторам, действующим на **адаптивный иммунитет**, относятся тимические пептиды (Тимактид, Тимоптин, Тактивин, Тималин) и цитокины, вызывающие пролиферацию Т- и В-лимфоцитов (ИЛ-2, ИЛ-7) [32].

Применение тимических пептидов оправдано у детей с тимомегалией в качестве профилактических средств, направленных на предупреждение частых респираторных инфекций, поскольку они вызывают повышение скорости созревания Т-лимфоцитов и их миграции из вилочковой железы [33]. В то же время у лиц без тимомегалии не выявлено существенного влияния этих препаратов на частоту обострений хронического тонзиллита [34]. Наибольшее применение в отечественной клинической практике нашел Тималин, который показал эффективность в лечении пневмонии и хронических обструктивных заболеваний легких у детей и взрослых [35]. Однако профилактическое использование данного препарата на настоящий момент не обосновано.

Эндогенные ИЛ-2 и ИЛ-7 регулируют важнейшие аспекты Т-клеточных реакций при вирусных инфекциях. Однако при хроническом течении болезни происходит истощение регуляторных ресурсов, в связи с чем введение указанных цитокинов извне рассматривается в современной медицинской практике как перспективный терапевтический подход [32]. Профилактика реактивации хронической ВЭБ-инфекции ИЛ-2 и ИЛ-7 представляется возможной, но на настоящий момент она не обоснована.

Интерес представляет группа лекарственных средств, действующих на иммунную систему **опосре-**

дованно, без вовлечения рецепторов и сигнальных путей. К ним в первую очередь относятся некоторые витамины и антиоксиданты.

Окислительный стресс лежит в основе различных патологических состояний. Развившийся под действием повреждающих факторов, включая инфекционные агенты, в зависимости от их силы и продолжительности, через цепочку последовательных биохимических и структурных изменений он приводит к формированию хронической патологии сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета, аутоиммунных и нейродегенеративных процессов [36]. Установлено, что активная ВЭБ-инфекция сопровождается активизацией процессов перекисного окисления липидов на фоне снижения антиоксидантной защиты. Указанные изменения находятся в прямой зависимости от тяжести клинических проявлений и сроков заболевания и оказывают непосредственное влияние на снижение числа тромбоцитов (тромбоцитопения) [37], повышают риск развития ассоциированных с ВЭБ опухолей [38].

В ходе проведенных исследований показано, что действие перекисных соединений способствует ВЭБ-трансформации В-клеток, которая может быть заблокирована введением витамина Е, обладающим антиоксидантными свойствами [3]. В другом исследовании была выявлена обратная зависимость концентраций серологических маркеров активной ВЭБ-инфекции и витаминов С и D в плазме крови: иммуноглобулинов М к капсидному антигену (IgM VCA) и витамина С, а также иммуноглобулинов G к раннему антигену (IgG EA) и витамина D. Это позволило сделать вывод о том, что дополнительное введение указанных витаминных препаратов препятствует репродукции ВЭБ в клетках хозяина [39]. Еще в 1993 г. было показано, что активная форма витамина А (ретиноевая кислота) ингибирует реактивацию ВЭБ, воздействуя на ген *BZLF1*, ответственный за переключение стадий латенции и репродукции вируса [40].

Доказывает связь окислительных процессов с иммунной системой использование активных форм кислорода (АФК) иммунными клетками в передаче сигналов. Например, регуляторные Т-клетки (Treg) высвобождают АФК для подавления активации других Т-клеток [41]. На настоящий момент доказаны иммуномодулирующие свойства липоевой и янтарной кислот, широко применяемых в клинической практике в качестве антиоксидантов [42]. В последнее время снова вырос интерес к исследованию антиоксидантных и адаптогенных свойств дибазола [43]. Ранее данный препарат использовался в качестве гипотензивного средства, однако наличие антиоксидантных и иммуномодулирующих свойств [44] позволяет эффективно использовать его для профилактики респираторных инфекций [45].

Антиоксидантными свойствами обладают такие синтетические иммуностропные препараты, как азоксимера бромид (Полиоксидоний), аминодигидрофалазиндион натрия (Галавит) и др. [8]. Профилактический эффект, заключающийся в снижении частоты респираторных

инфекций у школьников, был установлен для азоксимера бромида [16]. Помимо антиоксидантного действия, азоксимера бромид участвует в активации продукции ИЛ-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли α (ФНО α), ИФН- α , антителообразования, неспецифических факторов защиты слизистых, что позволяет использовать данный препарат в лечебных и в профилактических целях, поскольку указанные свойства обеспечивают повышение общей резистентности организма и местного гуморального иммунитета [16]. В случае с ВЭБ-инфекцией основной точкой приложения азоксимера бромида может стать профилактика осложнений и повторных случаев реактивации.

Галавит, как и Полиоксидоний, снижает выработку АФК и одновременно воздействует на врожденный и адаптивный иммунитет, в связи с чем имеет широкий спектр показаний к использованию. Описан опыт применения препарата Галавит для профилактики COVID-19, рассматривается его использование для восстановления иммунных функций в постковидном периоде [46]. Учитывая тот факт, что SARS-CoV-2 служит триггером реактивации хронической ВЭБ-инфекции [2, 15], использование данного препарата в комплексной терапии коронавирусной инфекции, вероятно, сможет предотвратить переход от латентной фазы инфекции к литической. Однако высказанное предположение требует дальнейшего углубленного изучения.

К иммуномодуляторам, **механизм действия** которых **до конца не изучен**, относят препараты растительного происхождения и гомеопатические средства (лекарственные средства на основе эхинацеи пурпурной, Кармолис, Эуфорбиум композитум, Энгистол и др.) [47].

Достаточно хорошо изучены свойства эхинацеи пурпурной, курсовой прием препарата которой способствовал достоверному снижению не только заболеваемости респираторными вирусными инфекциями, но и частоты осложнений после перенесенного заболевания у детей, посещающих дошкольные образовательные учреждения и школы [48]. Применение курсантами военного училища средства Кармолис капли (содержит комплекс эфирных масел тимьяна, аниса, китайского лимонника, гвоздики, лимона, лаванды, мяты индийской, шалфея, мускатного ореха) привело к снижению заболеваемости респираторными инфекциями, внебольничной пневмонией и острым тонзиллитом в 3,0, 2,3 и 3,2 раза соответственно по отношению к группе сравнения, не получавшей этот препарат [49]. Проведенные исследования эффективности позволили рекомендовать применение препарата Кармолис капли для профилактики респираторных инфекций в период пандемии COVID-19 [50]. В отдельных публикациях приводятся сведения об использовании в профилактических целях многокомпонентных гомеопатических препаратов, таких как Эуфорбиум композитум, Энгистол и др. [18].

В рамках профилактики ВЭБ-инфекции целесообразно рассмотреть еще одну группу лекарственных препаратов, не относящихся к иммуномодуляторам, но

Группы препаратов, рассматриваемые в качестве потенциальных средств неспецифической иммунопрофилактики активной ВЭБ-инфекции

оказывающим опосредованное действие на механизмы неспецифической иммунной защиты – **пре- и пробиотики** [51]. Установлено, что стойкий дисбиоз кишечника сопряжен с развитием хронического воспаления, которое, в свою очередь, является предиктором таких патологических состояний, как ожирение, сахарный диабет 2-го типа, нарушение функции печени, снижение иммунологической реактивности и др. [52]. Исследования на крысах показало, что комбинация пробиотиков и богатых полифенолами пребиотиков, синбиотиков, ослабляет воспалительные реакции в организме животных, что обусловлено действием метаболитов микробиоты на соотношение Th17/Treg.

Дальнейшие фармакокинетические исследования позволили установить химический состав указанных метаболитов – это 4-гидроксифенилпропионовая, 4-гидроксифенилуксусная и кофейная кислоты [53]. Процессы хронического воспаления тесно сопряжены с возрастными изменениями в организме человека, поскольку с возрастом иммунная система и микробиом кишечника претерпевают значительные изменения. Это выражается в повышении восприимчивости к инфекционным болезням и снижению реакции на вакцинацию [54]. Если сопоставить эти данные с результатами отечественных исследований, показывающих, что у лиц старше 40 лет происходит снижение серопревалентности IgG к ВЭБ [1], а частота выявления маркеров активной ВЭБ-инфекции, в частности IgG EA, начиная с этого возраста увеличивается [55], можно выдвинуть предположение, что описанные выше изменения иммунологической реактивности и состава микробиома могут являться основной причиной развития реактивации ВЭБ-инфекции.

В свою очередь, микробиом кишечника оказывает влияние на состояние антиоксидантной защиты организма, что было показано в исследовании на лабораторных животных [56]. Следовательно, использование про- и пребиотиков с целью профилактики не только

бактериальных осложнений активной ВЭБ-инфекции, но и реактивации хронической может быть оправдано и целесообразно. Подтверждением этому являются результаты исследования влияния пробиотиков (Флорин форте – содержит *Bifidobacterium bifidum* № 1, сорбированные на частицах активированного угля, и *Lactobacillus plantarum* 8P-A3) на течение острых респираторных заболеваний вирусно-бактериальной этиологии у детей, которые выявили сокращение продолжительности клинических проявлений и нормализации микрофлоры не только желудочно-кишечного тракта, но и слизистой ротоглотки [57]. Аналогичные исследования, проведенные в Австрии, показали снижение частоты инфекций верхних дыхательных путей у взрослых спортсменов на фоне приема комплексного пробиотика (*Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W51, *Enterococcus faecium* W54, *Lactobacillus acidophilus* W22, *Lactobacillus brevis* W63, *Lactococcus lactis* W58) при интенсивном тренировочном процессе [58].

Таким образом, большинство из перечисленных препаратов могут применяться для профилактики активной ВЭБ-инфекции с учетом доказанных эффектов воздействия на различные звенья иммунной защиты (см. рисунки).

С учетом особенностей ВЭБ-инфекции целесообразно выделить следующие направления профилактики в зависимости от стадии заболевания и соответствующих ей иммунологических и патогенетических изменений:

- экстренная, в том числе постконтактная;
- предотвращение осложнений активной ВЭБ-инфекции;
- предупреждение реактивации хронической ВЭБ-инфекции.

При активной ВЭБ-инфекции имеет место дефицит выработки эндогенных интерферонов, который обусловлен блокировкой мРНК ВЭБ передачи межклеточ-

Направления профилактики активной ВЭБ-инфекции

№	Направление профилактики	Цель	Группа препаратов	Период профилактического приема
1	Экстренная, в том числе постконтактная, профилактика ВЭБ-инфекции	Защита от проникновения вируса в клетку	Рекомбинантные ИФН и индукторы ИФН	При наличии высокого риска инфицирования или непосредственно после контакта с источником инфекции
2	Предотвращение осложнений активной ВЭБ-инфекции	Снижение числа инфицированных клеток, снижение негативного воздействия окислительного стресса	Рекомбинантные ИФН, лизаты бактерий и их компоненты, витамины, антиоксиданты, пре- и пробиотики	С 1-х дней клинических проявлений активной ВЭБ-инфекции
3	Предупреждение реактивации хронической ВЭБ-инфекции	Обеспечение и поддержание уровня иммунной защиты, способной противостоять внешним негативным воздействиям, играющим триггерную роль в реактивации ВЭБ	Лизаты бактерий и их компоненты, препараты растительного происхождения, витамины, антиоксиданты, пре- и пробиотики, иммунизация против других инфекций, способных вызвать реактивацию ВЭБ (грипп, COVID-19, пневмококковая, гемофильная)	Курсовой прием в предэпидемический и/или эпидемический периоды; для вакцин – в соответствии с установленными схемами иммунизации

ных сигналов [59]. В этой связи для предупреждения инфицирования клеток хозяина целесообразен прием экзогенных препаратов ИФН, в первую очередь, ИФН- α . ИФН- γ может применяться как на ранних стадиях, так и в более поздний период, поскольку участвует в формировании специфической защиты [10].

Развитие осложнений активной ВЭБ-инфекции в 1-ю очередь будет зависеть от масштабов повреждения – числа клеток, в которых осуществляется репродукция вируса, и от скорости их восстановления (репарации). В ходе исследований установлено, что клинические проявления при ВЭБ-инфекции являются следствием иммунного ответа организма хозяина на инфицированные вирусом собственные В-клетки, которые циркулируют в крови и проникают в различные ткани и органы. Само воспроизводство вирусных частиц в патогенезе заболевания играет незначительную роль. Вероятно, по этой причине противовирусные препараты, эффективные в отношении других герпес-вирусов, не оказывают существенного влияния на проявления активной ВЭБ-инфекции [4]. Следуя этой логике, снижение числа циркулирующих инфицированных В-клеток позволит предотвратить интенсивное образование аутоантител, чего можно добиться посредством использования на ранних сроках болезни препаратов интерферонового ряда, а также их индукторов. Синергичным действием будут обладать лизаты бактерий и их компоненты, пре- и пробиотики, которые одновременно предотвращают формирование стойких вирусно-бактериальных ассоциаций. На восстановление поврежденных клеток нацелены препараты с антиоксидантным действием.

Для предупреждения реактивации хронической ВЭБ-инфекции необходимо обеспечить корректный иммунный надзор, способный противостоять внешним негативным воздействиям, играющим триггерную роль в реактивации ВЭБ. Для этой цели могут быть использованы лизаты бактерий и их компоненты, препараты растительного происхождения, витамины и антиоксиданты, пре- и пробиотики, курсовой прием которых в предэпидемический и/или эпидемический периоды неоднократно показал убедительную эффективность. Кроме того, оптимальным методом профилактики представляется специфическая вакцинация против других болезней, возбудители которых способны вызвать реактивацию ВЭБ или участвуют в формировании вторичной бактериальной патологии: грипп, COVID-19, пневмококковая, гемофильная инфекции (см. таблицу) [2, 15, 60].

Заключение

Проведенный анализ отечественных и зарубежных публикаций позволил обосновать стратегию неспецифической иммунопрофилактики активной ВЭБ-инфекции, основанную на воздействии на разные звенья иммунной защиты организма применительно к разным патогенетическим этапам болезни.

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования – Соломай Т.В., Семененко Т.А., Ильина Н.И.; обобщение и обработка данных – Соломай Т.В., Семененко Т.А., Ильина Н.И.; написание текста – Соломай Т.В.; редактирование – Семененко Т.А., Ильина Н.И.

■ Литература

1. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Блох А.И. Распространенность антител к вирусу Эпштейна–Барр в разных возрастных группах населения Европы и Азии: систематический обзор

и метаанализ. Здравоохранение Российской Федерации. 2021; 65 (3): 276–86. DOI: <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2021-65-3-276-286>

2. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Филатов Н.Н., Ведунова С.Л., Лавров В.Ф., Смирнова Д.И., Грачева А.В., Файзулов Е.Б. Реактивация инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр (Herpesviridae: Lymphocryptovirus, HHV-4), на фоне COVID-19: эпидемиологические особенности. Вопросы вирусологии. 2021; 66 (2): 152–61. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-40>
3. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Филатов Н.Н., Костинов М.П., Ильина Н.И. Вирус Эпштейна-Барр: разработка вакцин. Иммунология. 2020; 41 (4): 381–90. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-3-381-390>
4. Andrei G., Trompet E., Snoeck R. Novel Therapeutics for Epstein-Barr Virus. Molecules. 2019; 24 (5): 997. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24050997>
5. Усенко Д.В., Горелов А.В. Комбинированная терапия воспалительных заболеваний ротоглотки у детей. Медицинский совет. 2016; 1: 54–7.
6. Гурьянова С.В., Хаитов Р.М. Глюкозаминилмурамилдипептид в терапии и профилактике инфекционных заболеваний. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020; 9 (3): 79–86. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-79-86>
7. Хаитов Р.М. Иммуномодуляторы: мифы и реальность. Иммунология. 2020; 41 (2): 101–6. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-2-101-106>
8. Иммунотерапия. Руководство для врачей / под ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова, А.Е. Шульженко. Москва, издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2020. 702 с.
9. Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е., Шубелко Р.В. Коррекция цитокиновых нарушений у пациентов с хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекцией. Фарматека. 2014; 10: 48–54.
10. Ракитянская И.А., Рябова Т.С., Калашникова А.А. Влияние ингалятора на динамику продукции интерферона-α и -γ и на проявление клинических симптомов у больных хронической вирусной Эпштейна-Барр инфекцией. Вопросы вирусологии. 2019; 64 (1): 23–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2019-64-1-23-29>
11. Kearney S.C., Dziekiewicz M., Feleszko W. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2015; 114 (5): 364–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2015.02.008>
12. Пинегин Б.В., Хаитов Р.М. Современные принципы создания иммунотропных лекарственных препаратов. Иммунология. 2019; 40 (6): 57–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/0206-4952-2019-16008>
13. Esposito S., Bianchini S., Polinori I., Principi N. Impact of OM-85 Given during Two Consecutive Years to Children with a History of Recurrent Respiratory Tract Infections: A Retrospective Study. Int J Environ Res Public Health. 2019; 16 (6): 1065. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph16061065>
14. Bousquet J., Oliveri D. Role of ribomunyl(r) in the prevention of recurrent respiratory tract infections in adults: overview of clinical results. Treat Respir Med. 2006; 5 (5): 317–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00151829-200605050-00003>
15. Соломай Т.В., Семененко Т.А., Исаева Е.И., Ветрова Е.Н., Чернышова А.И., Роменская Э.В., Каражас Н.В. COVID-19 и риск реактивации герпесвирусной инфекции. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2021; 11 (2): 55–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/epidem.2021.11.2.55-62>
16. Майоров Р.В., Озерова И.В., Нежданова Е.В., Самоукина А.М. Совершенствование методик профилактических мероприятий для снижения частоты респираторных заболеваний у детей школьного возраста. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020; 1: 36–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2075-4094-2020-16579>
17. Майоров Р.В., Гетманов С.Д., Малышева Е.А. Сравнение эффективности противовирусных препаратов для лечения вируса Эпштейна-Барр у часто болеющих детей школьного возраста. Врач-аспирант. 2016; 2 (1): 140–5.
18. Гарашенко Т.И., Селькова Е.П., Карнеева О.В., Гарашенко М.В., Оганесян А.С. Биорегуляционная терапия в лечении и профилактике заболеваний верхних дыхательных путей у детей. Медицинский совет. 2020; (18): 32–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2020-18-32-41>
19. Собчак Д.М., Рюмин А.М., Шуклина Т.В., Бутина Т.Ю., Горькова С.С. Изучение содержания медиаторов иммунного ответа у больных с затяжным и циклическим течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза и их изменения при проведении иммунокорригирующей терапии. Медицинский альманах. 2018; 4 (55): 105–9.
20. Чуйкова К.И., Попова О.А. Совершенствование терапии инфекционного мононуклеоза у детей. Детские инфекции. 2012; 4: 48–51.
21. Чугунова О.Л., Мелехина Е.В., Музыка А.Д. Рациональный подход к выбору противовирусной терапии острых респираторных заболеваний у детей. Педиатрия. Consilium Medicum. 2020; 1: 52–57. DOI: <http://dx.doi.org/10.26442/26586630.2020.1.2.00082>
22. Семененко Т.А., Селькова Е.П., Готвянская Т.П., Гайдариенко А.Д., Полежаева Н.А., Евсеева Л.Ф., Николаева О.Г. Показатели иммунного статуса при специфической и неспецифической профилактике гриппа у лиц пожилого возраста. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2005; 6: 24–8.
23. Романцов М.Г., Селькова Е.П., Гарашенко М.В., Семененко Т.А., Шульдяков А.А., Кондратьева Е.И., Тютеева Е.Ю., Коваленко А.Л. Повышение естественной резистентности детей с целью профилактики гриппа и ОРВИ (результаты многоцентровых рандомизированных исследований). Антибиотики и химиотерапия. 2009; 54 (9-10): 37–41.
24. Мелехина Е.В., Музыка А.Д., Понезева Ж.Б., Горелов А.В. Опыт применения препарата инозин пранобекс у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями. РМЖ. 2021; 6: 27–32.
25. Шамшева О.В., Новосад Е.В., Полеско И.В., Учайкин В.Ф., Малиновская В.В., Семененко Т.А. Наружные формы рекомбинантного интерферона альфа-2В-мазь и гель в комплексной терапии ОРВИ и гриппа у детей. Детские инфекции. 2020; 19 (2(71)): 42–6.
26. Филькина А.И. Эффективность профилактики ОРВИ у воспитанников домов ребенка при контакте с больными детьми. Российский педиатрический журнал. 2015; 2: 59–62.
27. Тимченко В.Н., Баннова С.Л., Павлова Н.В., Павлова Е.Б., Каплина Т.А., Федорова А.В., Булина О.В., Балашов А.Л., Хакизи-мана Ж.К. ВЭБ-мононуклеоз на госпитальном этапе: клиническая характеристика и этиотропная терапия у детей различного возраста. Педиатр. 2018; 9 (6): 77–82. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED9677-82>
28. Мартынова Г.П., Иккес Л.А., Богвилене Я.А. Клиническая эффективность комплексного использования двух лекарственных форм рекомбинантного интерферона α-2b в терапии инфекционного мононуклеоза у детей. Детские инфекции. 2019; 18 (1): 42–7. DOI: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-1-42-47>
29. Хлынина Ю.О., Арова А.А., Карпукшина О.А. Оценка эффективности и безопасности рекомбинантного альфа-интерферона (Герпиферон) у пациентов с клиническими симптомами инфекционного мононуклеоза. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 4: 257–8.
30. Hoshino Y., Katano H., Zou P., Hohman P., Marques A., Tying S.K., Follmann D., Cohen J.I. Long-term administration of valacyclovir reduces the number of Epstein-Barr virus (EBV)-infected B cells but not the number of DNA copies per B cell in healthy volunteers. J Virol. 2009; 83 (22): 11857–61. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.01005-09>
31. Гуломов З.С., Варюшина Е.А., Янов Ю.К., Симбирцев А.С. Изменения показателей местного иммунитета верхнечелюстных пазух при лечении больных хроническим гнойным риносинуситом препаратом «Беталейкин». Вестник Авиценны. 2009; 3 (40): 84–9.
32. Hashimoto M., Im S.J., Araki K., Ahmed R. Cytokine-Mediated Regulation of CD8 T-Cell Responses During Acute and Chronic Viral Infection. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2019; 11 (1): a028464. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028464>
33. Ваганов П.Д., Донецкова А.Д., Никонова М.Ф., Яновская Э.Ю., Петрайкина Е.Е., Пугачева И.А., Самсонович И.Р., Ярилин А.А. Влияние терапии тактивином на Т-лимфопозз при тимомегалии у детей раннего возраста с острым обструктивным бронхитом. Российский медицинский журнал. 2015; 21 (4): 18–20.
34. Кузьменко Л.Г., Лопушанская Н.А., Киселева Н.М., Арязмова В.В. Ближайшие и отдаленные результаты лечения препаратами тимуса детей с различными заболеваниями. Детские инфекции. 2005; 4: 42–5.
35. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Стуров В.Г., Гладкий П.А. Применение препарата Тималин® при заболеваниях органов ды-

хания. Перспективы использования при COVID-19. ПМЖ. 2020; 9: 24–30.

36. Senoner T., Dichtl W. Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases: Still a Therapeutic Target? *Nutrients*. 2019; 11 (9): 2090. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11092090>

37. Чабан Т.В., Журавовская Н.А. Состояние процессов перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы и тромбоцитарного звена гемостаза у больных инфекционным мононуклеозом. *Клиническая медицина*. 2014; 2: 52–6.

38. Lassoued S., Ben Ameer R., Ayadi W., Gargouri B., Ben Mansour R., Attia H. Epstein-Barr induces an oxidative stress during the early stages of infection in B lymphocytes, epithelial, and lymphoblastoid cell lines. *Mol Cell Biochem*. 2008; 313 (1-2): 179–86. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11010-008-9755-z>.

39. Mikirova N., Hunninghake R. Effect of high dose vitamin C on Epstein-Barr viral infection. *Med Sci Monit*. 2014; 20: 725–32. DOI: <https://doi.org/10.12659/MSM.890423>

40. Sista N.D., Pagano J.S., Liao W., Kenney S. Retinoic acid is a negative regulator of the Epstein-Barr virus protein (BZLF1) that mediates disruption of latent infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993; 90: 3894–8. DOI: <https://doi.org/10.1073/PNAS.90.9.3894>

41. Nathan C., Cunningham-Bussell A. Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species. *Nature Reviews Immunology*. 2013; 13 (5): 349–61.

42. Liu W., Shi L.J., Li S.G. The Immunomodulatory Effect of Alpha-Lipoic Acid in Autoimmune Diseases. *Biomed Res Int*. 2019; 2019: 8086257. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/8086257>

43. Катаев А.В. Влияние производных бензимидазола на формирование оксидативного стресса при действии физической нагрузки. *Пермский медицинский журнал*. 2017; 6: 81–6. DOI: <https://doi.org/10.17816/pmj34681-86>

44. Башарина О.В., Савостина И.Е., Артюхов В.Г., Зуев Н.П., Кадущая Л.А. Влияние диализа на ферменты антиоксидантной системы в лимфоцитах крови доноров. В сборнике: *Innovations in life sciences. Сборник материалов II международного симпозиума*. 2020: 37–8.

45. Кудрявцева О.А., Рахманов Р.С., Гаджибрагимов Д.А. Сравнительный анализ эффективности применения средств, повышающих естественную резистентность организма. *Медицинский альманах*. 2009; 1 (6): 129.

46. Трухан Д.И., Багешева Н.В., Мордык А.В., Небесная Е.Ю. Аминодигидрофалазиндион натрия в профилактике, лечении и реабилитации пациентов с заболеваниями органов дыхания. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (3): 296–303. DOI: <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.3.200839>

47. Kerr J.R. Barr virus (EBV) reactivation and therapeutic inhibitors. *J Clin Pathol*. 2019; 72 (10): 651–8. DOI: <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2019-205822>

48. Ишрефова Л.Р., Лялина Л.В., Лиознов Д.А., Маточкина О.В., Давыдова Т.Ю., Захарова Л.Е. Обоснование неспецифической профилактики острых респираторных вирусных инфекций в детских коллективах. *Инфекция и иммунитет*. 2016; 6 (2): 184–8. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2016-2-184-188>

49. Марьин Г.Г., Валевский В.В., Груздева О.А., Соколов М.А., Багдасарян М.Б. Опыт применения средств, повышающих неспецифическую резистентность организма, в профилакти-

ке инфекций в организованных коллективах. *Медицинский альманах*. 2012; 3 (22): 151–5.

50. Бутко Д.Ю., Баранцевич Е.Р., Вознюк И.А., Даниленко Л.А., Стариков С.М. Возможности использования в лечении и реабилитации пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями комбинированных лекарственных средств растительного происхождения в условиях пандемии COVID-19. *Академия медицины и спорта*. 2020; 1 (2): 23–7. DOI: <https://doi.org/10.15829/2712-7567-2020-2-11>

51. Калужин О.В., Афанасьев С.С., Быков А.С. Пробиотики как стимуляторы противоинфекционного иммунного ответа в респираторном тракте. *Терапевтический архив*. 2016; 5: 118–124. DOI: <https://doi.org/10.17116/terarkh2016885118-124>

52. Tsai Y.L., Lin T.L., Chang C.J., Wu T.R., Lai W.F., Lu C.C., Lai H.C. Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. *J Biomed Sci*. 2019; 26 (1): 3. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0493-6>

53. Westfall S., Caracci F., Zhao D., Wu Q.L., Frolinger T., Simon J., Pasinetti G.M. Microbiota metabolites modulate the T helper 17 to regulatory T cell (Th17/Treg) imbalance promoting resilience to stress-induced anxiety- and depressive-like behaviors. *Brain Behav Immun*. 2021; 91: 350–68. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.10.013>

54. Bosco N., Noti M. The aging gut microbiome and its impact on host immunity. *Genes Immun*. 2021; 9: 1–15. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41435-021-00126-8>. Online ahead of print.

55. 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 здоровья*. 2020; 2: 135–42. DOI: <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.2.15.eng>

56. Шевченко А.В., Медведева О.А., Мухина А.Ю., Королев В.А., Калущий П.В. Состав нормобиоценоза толстого кишечника и прооксидантно-антиоксидантный баланс плазмы крови, колоноцитов при экспериментальном дисбиозе и использовании пробиотика РиоФлора Иммуно Нео. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2018; 4: 27–33.

57. Феклисова Л.В., Целипанова Е.Е., Галкина Л.А., Савицкая Н.А., Воропаева Е.А., Пожалостина Л.В., Мацулевич Т.В. Результаты многоцентрового исследования применения комбинированного препарата-пробиотика у больных респираторными инфекционными заболеваниями. *Детские инфекции*. 2010; 3: 53–7.

58. Strasser B., Geiger D., Schauer M., Gostner J.M., Gatterer H., Burtcher M., Fuchs D. Probiotic Supplements Beneficially Affect Tryptophan-Kynurenine Metabolism and Reduce the Incidence of Upper Respiratory Tract Infections in Trained Athletes: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2016; 8 (11): 752. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu8110752>

59. Hooykaas M.J.G., van Gent M., Soppe J.A., Kruse E., Boer I.G.J., van Leenen D., Groot Koerkamp M.J.A., Holstege F.C.P., Rensing M.E., Wiertz E.J.H.J., Lebbink R.J. MicroRNA BART16 Suppresses Type I IFN Signaling. *J Immunol*. 2017; 198 (10): 4062–73. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1501605>

60. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Актуальность профилактики гриппа и пневмококковой инфекции в период продолжающейся пандемии COVID-19. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (3): 275–9. DOI: <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.3.200765>

■ References

1. Solomay T.V., Semenenko T.A., Bloh A.I. The prevalence of antibodies to the Epstein-Barr virus in different age groups of the population of Europe and Asia: a systematic review and meta-analysis. *Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii*. 2021; 65 (3): 276–86. DOI: <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2021-65-3-276-286> (in Russian)

2. Solomay T.V., Semenenko T.A., Filatov N.N., Vedunova S.L., Lavrov V.F., Smirnova D.I., Grachjova A.V., Fajzuloev E.B. Reactivation of infection caused by the Epstein-Barr virus (Herpesviridae: Lymphocryptovirus, HHV-4), against the background of COVID-19: epidemiological features. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2021; 66 (2): 152–61. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-40> (in Russian)

3. Solomay T.V., Semenenko T.A., Filatov N.N., Kostinov M.P., Ilina N.I. Epstein-Barr virus: development of vaccines. *Immunologiya*. 2020; 41 (4): 381–90. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-3-381-390> (in Russian)

4. Andrei G., Trompet E., Snoeck R. Novel Therapeutics for Epstein-Barr Virus. *Molecules*. 2019; 24 (5): 997. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24050997>

5. Usenko D.V., Gorelov A.V. Combined therapy of inflammatory diseases of the oropharynx in children. *Medicinskij sovet*. 2016; 1: 54–7. (in Russian)

6. Gur'janova S.V., Khaitov R.M. Glucosaminylmuramyl dipeptide in the treatment and prevention of infectious diseases. *Infekcionnye bolezni: novosti, mnenija, obuchenie*. 2020; 9 (3): 79–86. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-79-86> (in Russian)

7. Khaitov R.M. Immunomodulators: myths and reality. *Immunologiya*. 2020; 41 (2): 101–6. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-2-101-106> (in Russian)

8. Immunotherapy. A guide for doctors / Edited by R.M. Khaitov, R.I. Ataullahanov, A.E. Shul'zhenko. Moskva, izdatel'skaja grupa «GEOTAR-Media», 2020. 702 p. (in Russian)

9. Zujkova I.N., Shul'zhenko A.E., Shubelko R.V. Correction of cytokine disorders in patients with chronic recurrent herpesvirus infection. *Farmateka*. 2014; 10: 48–54. (in Russian)
10. Rakityanskaya I.A., Ryabova T.S., Kalashnikova A.A. Influence of ingaron on the dynamics of interferon- α and γ production and on the manifestation of clinical symptoms in patients with chronic virus Epstein-Barr infection. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2019; 64 (1): 23–9. (in Russian)
11. Kearney S.C., Dziekiewicz M., Feleszko W. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015; 114 (5): 364–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2015.02.008>
12. Pinegin B.V., Khaitov R.M. Modern principles of creating immunotropic drugs. *Immunologiya*. 2019; 40 (6): 57–62. DOI: <https://doi.org/10.24411/0206-4952-2019-16008> (in Russian)
13. Esposito S., Bianchini S., Polinori I., Principi N. Impact of OM-85 Given during Two Consecutive Years to Children with a History of Recurrent Respiratory Tract Infections: A Retrospective Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16 (6): 1065. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph16061065>
14. Bousquet J., Oliveri D. Role of ribomunyl(r) in the prevention of recurrent respiratory tract infections in adults : overview of clinical results. *Treat Respir Med*. 2006; 5 (5): 317–24. DOI: <https://doi.org/10.2165/00151829-200605050-00003>
15. Solomay T.V., Semenenko T.A., Isaeva E.I., Vetrova E.N., Chernyshova A.I., Romenskaja Je.V., Karazhas N.V. COVID-19 and the risk of reactivation of herpesvirus infection. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2021; 11 (2): 55–62. DOI: <https://doi.org/10.18565/epidem.2021.11.2.55-62> (in Russian)
16. Majorov R.V., Ozerova I.V., Nezhdanova E.V., Samoukina A.M. Improvement of methods of preventive measures to reduce the frequency of respiratory diseases in school-age children. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie*. 2020; 1: 36–42. DOI: <https://doi.org/10.24411/2075-4094-2020-16579> (in Russian)
17. Majorov R.V., Getmanov S.D., Malysheva E.A. Comparison of the effectiveness of antiviral drugs for the treatment of Epstein-Barr virus in frequently ill school-age children. *Vrach-aspirant*. 2016; 2 (1): 140–5. (in Russian)
18. Garashhenko T.I., Sel'kova E.P., Karneeva O.V., Garashhenko M.V., Oganessian A.S. Bioregulatory therapy in the treatment and prevention of upper respiratory tract diseases in children. *Medicinskij sovet*. 2020; (18): 32–41. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-18-32-41> (in Russian)
19. Sobchak D.M., Rjumin A.M., Shuklina T.V., Butina T.Ju., Gor'kova S.S. Study of the content of immune response mediators in patients with prolonged and cyclic course of EBV-infectious mononucleosis and their changes during immunocorrective therapy. *Medicinskij al'manah*. 2018; 4 (55): 105–9. (in Russian)
20. Chujkova K.I., Popova O.A. Improving the therapy of infectious mononucleosis in children. *Detskie infekcii*. 2012; 4: 48–51. (in Russian)
21. Chugunova O.L., Meljohina E.V., Muzyka A.D. Rational approach to the choice of antiviral therapy for acute respiratory diseases in children. *Pediatriza. Consilium Medicum*. 2020; 1: 52–7. DOI: <https://doi.org/10.26442/26586630.2020.1.200082> (in Russian)
22. Semenenko T.A., Selkova E.P., Gotvjanskaja T.P., Gajdarenko A.D., Polezhaeva N.A., Evseeva L.F., Nikolaeva O.G. Indicators of the immune status in specific and non-specific prevention of influenza in the elderly. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii*. 2005; 6: 24–8. (in Russian)
23. Romancov M.G., Sel'kova E.P., Garashhenko M.V., Semenenko T.A., Shul'djakov A.A., Kondrat'eva E.I., Tjuteva E.Ju., Kovalenko A.L. Increasing the natural resistance of children for the prevention of influenza and ARVI (results of multicenter randomized studies) *Antibiotiki i himioterapija*. 2009; 54 (9-10): 37–41. (in Russian)
24. Melekhina E.V., Muzyka A.D., Ponezhova Zh.B., Gorelov A.V. Experience of using the drug inosine pranobex in children with recurrent respiratory infections. *RMZh*. 2021; 6: 27–32. (in Russian)
25. Shamsheva O.V., Novosad E.V., Polesko I.V., Uchajkin V.F., Malinovskaja V.V., Semenenko T.A. External forms of recombinant interferon alpha-2B ointment and gel in the complex therapy of acute respiratory viral infections and influenza in children. *Detskie infekcii*. 2020; 19 (271): 42–6. (in Russian)
26. Fil'kina O.M., Vorob'eva E.A., Kudrjashova I.L., Malyskina A.I. The effectiveness of prevention of acute respiratory viral infections in children's homes in contact with sick children. *Rossijskij pediatričeskij zhurnal*. 2015; 2: 59–62. (in Russian)
27. Timchenko V.N., Bannova S.L., Pavlova N.V., Timchenko V.N., Bannova S.L., Pavlova N.V., Pavlova E.B., Kaplina T.A., Fedorova A.V., Bulina O.V., Balashov A.L., Hakizimana Zh.K. EBV-mononucleosis at the hospital stage: clinical characteristics and etiotropic therapy in children of various ages. *Pediatr*. 2018; 9 (6): 77–82. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED9677-82> (in Russian)
28. Martynova G.P., Ikkes L.A., Bogvilene Ja.A. Clinical efficacy of the combined use of two dosage forms of recombinant interferon α -2b in the treatment of infectious mononucleosis in children. *Detskie infekcii*. 2019; 18 (1): 42–7. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-1-42-47> (in Russian)
29. Hlynina Ju.O., Arova A.A., Karpuhina O.A. Evaluation of the effectiveness and safety of recombinant alpha-interferon (Herpferon) in patients with clinical symptoms of infectious mononucleosis. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2016; 4: 257–8. (in Russian)
30. Hoshino Y., Katano H., Zou P., Hohman P., Marques A., Tyring S.K., Follmann D., Cohen J.I. Long-term administration of valacyclovir reduces the number of Epstein-Barr virus (EBV)-infected B cells but not the number of DNA copies per B cell in healthy volunteers. *J Virol*. 2009; 83 (22): 11857–61. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.01005-09>
31. Gulomov Z.S., Varjushina E.A., Janov Ju.K., Simbircev A.S. Changes in the indicators of local immunity of the maxillary sinuses in the treatment of patients with chronic purulent rhinosinusitis with the drug «Betaleikin». *Vestnik Avicenny*. 2009; 3 (40): 84–9. (in Russian)
32. Hashimoto M., Im S.J., Araki K., Ahmed R. Cytokine-Mediated Regulation of CD8 T-Cell Responses During Acute and Chronic Viral Infection. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2019; 11 (1): a028464. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028464>
33. Vaganov P.D., Doneckova A.D., Nikonova M.F., Janovskaja Je.Ju., Petrjakina E.E., Pugacheva I.A., Samonovich I.R., Yarin A.A. The effect of tactivin therapy on T-lymphopoiesis in thymomegaly in young children with acute obstructive bronchitis. *Rossijskij medicinskij zhurnal*. 2015; 21 (4): 18–20. (in Russian)
34. Kuz'menko L.G., Lopushanskaja N.A., Kisel'jova N.M., Arzjamova V.V. Immediate and long-term results of treatment with thymus preparations in children with various diseases. *Detskie infekcii*. 2005; 4: 42–5. (in Russian)
35. Havinson V.H., Kuznik B.I., Sturov V.G., Gladkij P.A. The use of the drug Timalin® in respiratory diseases. Prospects for use in COVID-19. *RMZh*. 2020; 9: 24–30. (in Russian)
36. Senoner T., Dichtl W. Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases: Still a Therapeutic Target? *Nutrients*. 2019; 11 (9): 2090. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11092090>
37. Chaban T.V., Zhurakovskaja N.A. The state of the processes of lipid peroxidation, the antioxidant system and the platelet link of hemostasis in patients with infectious mononucleosis. *Klinicheskaja medicina*. 2014; 2: 52–6. (in Russian)
38. Lassoued S., Ben Ameer R., Ayadi W., Gargouri B., Ben Mansour R., Attia H. Epstein-Barr induces an oxidative stress during the early stages of infection in B lymphocytes, epithelial, and lymphoblastoid cell lines. *Mol Cell Biochem*. 2008; 313 (1-2): 179–86. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11010-008-9755-z>
39. Mikirova N., Hunninghake R. Effect of high dose vitamin C on Epstein-Barr viral infection. *Med Sci Monit*. 2014; 20: 725–32. DOI: <https://doi.org/10.12659/MSM.890423>
40. Sista N.D., Pagano J.S., Liao W., Kenney S. Retinoic acid is a negative regulator of the Epstein-Barr virus protein (BZLF1) that mediates disruption of latent infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993; 90: 3894–8. DOI: <https://doi.org/10.1073/PNAS.90.9.3894>
41. Nathan C., Cunningham-Bussell A. Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species. *Nature Reviews Immunology*. 2013; 13 (5): 349–61.
42. Liu W., Shi L.J., Li S.G. The Immunomodulatory Effect of Alpha-Lipoic Acid in Autoimmune Diseases. *Biomed Res Int*. 2019; 2019: 8086257. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/8086257>
43. Kataev A.V. The effect of benzimidazole derivatives on the formation of oxidative stress under the action of physical activity. *Permskij medicinskij zhurnal*. 2017; 6: 81–6. DOI: <https://doi.org/10.17816/pmj34681-86> (in Russian)
44. Basharina O.V., Savostina I.E., Artjuhov V.G., Zuev N.P., Kaduckaja L.A. The effect of dibazole on the enzymes of the antioxidant system in blood lymphocytes of donors. V *sbornike: Innovations in life sciences. Sbornik materialov II mezhdunarodnogo simpoziuma*. 2020: 37–8. (in Russian)
45. Kudrjavceva O.A., Rahmanov R.S., Gadzhibragimov D.A. Comparative analysis of the effectiveness of the use of drugs that

increase the natural resistance of the body. *Medicinskij al'manah*. 2009; 1 (6): 129. (in Russian)

46. Truhan D.I., Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Nebesnaja E.Ju. Sodium Aminodihydrophthalazinedione in the prevention, treatment and rehabilitation of patients with respiratory diseases. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (3): 296–303. DOI: <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.3.200839> (in Russian)

47. Kerr J.R. Barr virus (EBV) reactivation and therapeutic inhibitors. *J Clin Pathol*. 2019; 72 (10): 651–8. DOI: <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2019-205822>

48. Ishrefova L.R., Ljalina L.V., Lioznov D.A., Matochkina O.V., Davydova T.Ju., Zaharova L.E. Justification of non-specific prevention of acute respiratory viral infections in children's groups. *Infekcija i immunitet*. 2016; 6 (2): 184–8. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2016-2-184-188> (in Russian)

49. Mar'in G.G., Valevskij V.V., Gruzdeva O.A., Sokolov M.A., Bagdasarjan M.B. Experience of using drugs that increase nonspecific resistance of the body in the prevention of infections in organized groups. *Medicinskij al'manah*. 2012; 3 (22): 151–5. (in Russian)

50. Butko D.Ju., Barancevich E.R., Voznjuk I.A., Danilenko L.A., Starikov S.M. The possibilities of using combined herbal medicines in the treatment and rehabilitation of patients with acute respiratory viral infections in the conditions of the COVID-19 pandemic. *Akademija mediciny i sporta*. 2020; 1 (2): 23–7. DOI: <https://doi.org/10.15829/2712-7567-2020-2-11> (in Russian)

51. Kaljuzhin O.V., Afanas'ev S.S., Bykov A.S. Probiotics as stimulants of the anti-infectious immune response in the respiratory tract. *Terapevticheskij arhiv*. 2016; 5: 118–24. DOI: <https://doi.org/10.15829/2712-7567-2020-2-11> (in Russian)

52. Tsai Y.L., Lin T.L., Chang C.J., Wu T.R., Lai W.F., Lu C.C., Lai H.C. Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. *J Biomed Sci*. 2019; 26 (1): 3. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0493-6>

53. Westfall S., Caracci F., Zhao D., Wu Q.L., Frolinger T., Simon J., Pasinetti G.M. Microbiota metabolites modulate the T helper 17 to regulatory T cell (Th17/Treg) imbalance promoting resilience to stress-induced anxiety- and depressive-like behaviors. *Brain*

Behav Immun. 2021; 91: 350–368. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.10.013>

54. Bosco N., Noti M. The aging gut microbiome and its impact on host immunity. *Genes Immun*. 2021; 19: 1–15. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41435-021-00126-8>. Online ahead of print.

55. 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. Assessing risks of infection with herpes viruses during transfusion of donor blood and its components. *Health Risk Analysis*. 2020; 2: 135–42. DOI: <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.2.15>

56. Shevchenko A.V., Medvedeva O.A., Muhina A.Ju., Korolev V.A., Kaluckij P.V. Composition of the normobiocenosis of the large intestine and the prooxidant-antioxidant balance of blood plasma, colonocytes in experimental dysbiosis and the use of the probiotic Rioflor Immuno Neo. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii*. 2018; 4: 27–33. (in Russian)

57. Feklisova L.V., Celipanova E.E., Galkina L.A., Savickaja N.A., Voropaeva E.A., Pozhalostina L.V., Maculevich T.V. Results of a multicenter study of the use of a combined probiotic drug in patients with respiratory infectious diseases. *Detskie infekcii*. 2010; 3: 53–7. (in Russian)

58. Strasser B., Geiger D., Schauer M., Gostner J.M., Gatterer H., Burtscher M., Fuchs D. Probiotic Supplements Beneficially Affect Tryptophan-Kynurenine Metabolism and Reduce the Incidence of Upper Respiratory Tract Infections in Trained Athletes: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2016; 8 (11): 752. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu8110752>

59. Hooykaas M.J.G., van Gent M., Soppe J.A., Kruse E., Boer I.G.J., van Leenen D., Groot Koerkamp M.J.A., Holstege F.C.P., Rensing M.E., Wiertz E.J.H.J., Lebbink R.J. MicroRNA BART16 Suppresses Type I IFN Signaling. *J Immunol*. 2017; 198 (10): 4062–73. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1501605>

60. Ignatova G.L., Antonov V.N. The relevance of the prevention of influenza and pneumococcal infection during the ongoing COVID-19 pandemic. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (3): 275–9. DOI: <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.3.200765> (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>

Семененко Татьяна Анатольевна – д-р мед. наук, проф., руководитель отдела эпидемиологии, ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России; проф. кафедры инфектологии и вирусологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация
E-mail: semenenko@gamaleya.org
<https://orcid.org/0000-0002-6686-9011>

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>

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>

Tatyana A. Semenenko – MD, PhD, Prof., Head of the Department of Epidemiology, N.F. Gamaleya NRCEM of the MOH of Russia; Prof. of the Infectology and Virology Chair of the I.M. Sechenov First MSMU of the MOH of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
E-mail: semenenko@gamaleya.org
<https://orcid.org/0000-0002-6686-9011>

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>