

monovskaya // edited by V.E. Radzinskiy – M.: Editing house of StatusPraesens journal, 2013. – P. 24.

12. Sidorova I.S., Unanyan A.L. Application of vitamin mineral complexes in therapy of miscarriage // Medical almanac. – 2011. – № 6. – P. 68-69.

13. Sprun S.V. Structure of folic cycle gene (MTHFR) polymorphism in indigenous and endemic pregnant women // Taurid medical biological journal. – 2013. – Vol. 16. – № 2. – P. 115-118.

14. Khoroshilov I.E. New approaches in nutritional therapy of pregnant and lactating women // Gynecology. – 2008. – № 4. – P. 67-77.

15. Colapinto C.K., O'Connor D.L., Dubois L., Tremblay M.S. Folic acid supplement use is the most significant predictor of folate concentrations in Canadian women of childbearing age // Appl. Physiol. Nutr. Metab. – 2012. – № 37 (2). – P. 284-292.

16. Hao L., Yang Q.H., Li Z., Bailey L.B., Zhu J.H., Hu D.J., et al. Folate status and homocysteine response to folic acid doses and withdrawal among young Chinese women in a large-scale randomized double-blind trial // Am. J. Clin. Nutr. – 2008. – № 88 (2). – P. 448-457.

17. Kondo A., Asada Y., Shibata K., Kihira M., Ninomiya K., Suzuki M., et al. Dietary folate intakes and effects of folic acid supplementation on folate concentrations among Japanese pregnant women // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2011. – № 37 (4). – P. 331-336.

18. Zhuchenko L. Monitoring System of Moscow Region, Russia // Annual Report 2007 with data for 2005. International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. Published by the International Centre for Birth Defects. Director P. Mastroiacovo. – Roma – Italy, 2008. – P. 230-233.

Координаты для связи с авторами: Супрун Стефания Викторовна – д-р мед. наук, главный научный сотрудник Лаборатории комплексных методов исследований бронхолегочной и перинатальной патологии Хабаровского филиала ДНЦ ФПД– НИИОМид, тел. +7-914-543-47-13, e-mail: evg-suprun@yandex.ru; Ларина Татьяна Николаевна – соискатель Хабаровского филиала ДНЦ ФПД– НИИОМид, врач акушер-гинеколог; Наговицына Елена Борисовна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики Лаборатории комплексных методов исследований бронхолегочной и перинатальной патологии Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИОМид; Морозова Ольга Николаевна – младший научный сотрудник Лаборатории комплексных методов исследований бронхолегочной и перинатальной патологии Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИОМид, врач акушер-гинеколог.



УДК 612.017.1:616.155.32:616.211/.232:618.3-06:616.523-022-002

А.С. Соловьева

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНИТЕТА И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЛИМФОИДНЫХ ОРГАНОВ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БЕРЕМЕННЫХ С ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Дальневосточный научный центр» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства,
680022, ул. Воронежская, 49, корп. 1, тел. 8-(4212)-76-55-35, e-mail: iomid@yandex.ru, г. Хабаровск

Резюме

Цель исследования – изучение системного иммунного ответа и состояния местного иммунитета лимфоидных органов верхних дыхательных путей у женщин с обострением герпесной инфекции в I триместре беременности. В работе использована периферическая кровь и биопсийный материал небной миндалины беременных женщин в возрасте от 18 до 35 лет. У 85 женщин во время беременности было обострение вируса простого герпеса (ВПГ), 30 практически здоровых беременных составили группу контроля. В работе использованы иммуноферментные, иммуногистохимические и биохимические методы исследования. Обострение герпесной инфекции во время беременности приводит к срыву адаптационного механизма, угнетению гуморального иммунного ответа под влиянием антигена вируса. Нарушение системного иммунитета и подавление местного иммунитета на уровне небных миндалин во время обострения ВПГ могут являться одной из причин развития осложнений течения беременности, оказывающих влияние на исход беременности и здоровье новорожденного.

Ключевые слова: иммунитет, герпес-вирусная инфекция, беременность, цитокины, лимфоциты, серотонин, секреторный иммуноглобулин А (sIgA).

FEATURES OF IMMUNE SYSTEM'S INDICATORS AND CHARACTERISTICS OF MORPHOFUNCTIONAL CONDITION OF LYMPHOID ORGANS IN THE UPPER RESPIRATORY TRACT IN PREGNANT WOMEN WITH HERPES VIRUS INFECTION

Khabarovsk affiliate of the Far-Eastern research center of respiratory pathology and physiology – Mother and child care institute, Khabarovsk

Summary

The purpose of the research is to study the state of a systematic immune response and the local immune system of lymphoid organs in the upper respiratory tract in women with an exacerbation of herpes infection during the first trimester of pregnancy. The author used peripheral blood and biopsy material of palatine tonsils of pregnant women, aged 18 to 35 years. 85 women had an exacerbation of herpes simplex virus (HSV) during pregnancy, while 30 healthy pregnant women represented the control group. The study used enzyme immunoassay, immunohistochemical and biochemical methods. The exacerbation of herpes infection during pregnancy leads to a breakdown of an adaptive mechanism, suppression of the humoral immune response under the influence of a virus antigen. Violation of a systemic immune system and suppression of the mucosal immune system at the level of palatine tonsils during acute HSV might be one of the causes of complications during pregnancy that affect the outcome of the pregnancy and newborn health.

Key words: immunity, herpes virus infection, pregnancy, cytokines, lymphocytes, serotonin, secretory immunoglobulin A (sIgA).

Проблема внутриутробной инфекции остается актуальной и до конца не изученной. Это касается негативного влияния ее на течение беременности, функционирование жизнеобеспечивающих систем плода, состояние здоровья новорожденных, детей раннего и старшего возраста [2, 12]. Несмотря на то, что до сих пор ни в одной стране нет тотального скрининга на перинатально значимые инфекции, общепризнан высокий риск участия герпес-вирусной инфекции (ГВИ) в развитии осложнений течения гестации, формирования патологии плода, неблагоприятных исходов беременности [2, 6, 8]. При обострении ГВИ возбудитель, находящийся в структурах спинного (задние рога, дорсальные спинальные межпозвоночные ганглии) или головного (базальные ядра) мозга, имеет возможность распространения как гематогенным, так и нейрогенным (транссаксональным) путем, с дальнейшим проникновением на периферию в эпителиальные ткани, вызывая микрофокусы инфекции [8]. Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой, контактирует с эпителиальной тканью верхних дыхательных путей (ВДП), занимает особое место в многокомпонентной клеточно-тканевой организации иммунной системы. Небные миндалины лимфоглоточного кольца являются местом индукции иммунного ответа и выполняют защитную функцию в поддержании и сохранении гомеостаза организма [7].

Обострение ГВИ, как одно из наиболее частых осложнений во время беременности, является фактором риска нарушений иммунозащитных механизмов матери [6]. Специфические и неспецифические факторы иммунной системы обеспечивают противовирусную защиту у беременных во время обострения ГВИ. Исследование цитокинового профиля не только отражает регуляцию иммунного ответа и играет важную роль в понимании процессов протекания вирусных инфекций, позволяет прогнозировать исход заболевания [1, 3, 4, 9, 13-16].

Целью нашего исследования явилось изучение системного иммунного ответа и состояния местного иммунитета лимфоидных органов ВДП у женщин с обострением ГВИ в I триместре беременности на основе

комплексного определения иммунологических и морфофункциональных показателей.

Материалы и методы

В работе использована периферическая кровь и биопсийный материал небной миндалины 105 беременных женщин в возрасте от 18 до 35 лет, проходивших обследование на базе клинического отделения патологии дыхания беременных ДНЦ ФПД (г. Благовещенск). У 85 женщин I триместр беременности сопровождался обострением ВПГ, 30 практически здоровых беременных составили группу контроля. Обострение ГВИ подтверждалось клинической картиной высыпания герпетических везикул в области носогубного треугольника и 4-кратным повышением титра специфических антител IgG (1:12 800). Все исследования проведены с учетом требований Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с учетом человека» с поправками 2008 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г.

С помощью проточного цитофлуориметра «BECKMAN COULTER PICSXL-MCL» (USA) проведены иммунологические исследования по определению фенотипической характеристики лимфоцитов периферической крови. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) в периферической крови, в слюне, смывах с поверхности небных миндалин выявляли sIgA, интерферон γ (IFN γ) и интерлейкины 4 и 8 (IL-4,8) («Вектор-Бест», Россия), а также TNF α и IL-2 («Цитокин» и «Протеиновый контур», Санкт-Петербург). Специфические антитела к ВПГ 1 типа (IgM, IgG) определяли при помощи тест-систем («Вектор-Бест», Россия).

В тканях миндалин иммуногистохимическим методом определяли иммунокомпетентные клетки, экспрессию серотонинергических рецепторов, sIgA, используя моноклональные антитела фирмы DAKO (ЗАО «ФинБио», Санкт-Петербург). Для иммуногистохимического исследования применялся авидин-биотиновый метод, основанный на высокой аффинно-

сти авидина или стрептавидина к биотину. Результаты иммуногистохимической реакции выражались качественной оценкой реакции: отрицательная (-), слабо положительная (+), умеренно положительная (++) и сильно положительная (+++) реакции.

Содержание серотонина в периферической крови определяли по прописи Л.Я. Прошиной [10], а активность фермента моноаминоксидазы определяли по Гленнеру [5]. Математический анализ цифрового материала был выполнен на персональном компьютере IBM PC/AT.

Результаты и обсуждение

Известно, что при рецидиве персистирующей герпесной инфекции происходит нарушение механизмов нейрогуморальной регуляции. Результаты определения серотонина в периферической крови показали увеличение его уровня в среднем до $1,16 \pm 0,01$ мкмоль/л (контроль – $0,42 \pm 0,03$ мкмоль/л) во время обострения ВПГ в I триместре беременности. Одновременно определяли уровень активности моноаминоксидазы – фермента, выполняющего функцию деградации серотонина, показатель которого достоверно снижался до $47,40 \pm 3,10$ мкмоль/л (контроль – $65,30 \pm 5,61$ мкмоль/л), что расценивалось как фактор, усиливающий влияние этого вещества.

Гематогенный путь распространения ВПГ влияет на системный иммунитет, который определяет иммуннозащитные механизмы беременной [2, 8]. На фоне обострения ГВИ в периферической крови снижались как В-лимфоциты, так и общее количество Т-клеток, причем, количество Т-супрессоров цитотоксических лимфоцитов уменьшалось в 2 раза по сравнению с контролем. По данным наших исследований, в ответ на увеличение антигенной нагрузки в периферической крови повышается количество NK-клеток (табл. 1).

Таблица 1

Показатели клеточного иммунитета у беременных с ГВИ, %

Показатели	CD19 ⁺ CD3 ⁺	CD3 ⁺ CD19 ⁺	CD3 ⁺ CD4 ⁺	CD3 ⁺ CD8 ⁺	CD3 ⁺ CD16 ⁺	CD3 ⁺ CD56 ⁺	CD3 ⁺ CD25 ⁺	CD3 ⁺ HLADR
Беременные с ГВИ	$14,3 \pm 0,8^*$	$52,1 \pm 1,2^*$	$42,6 \pm 1,2^*$	$9,5 \pm 0,9^*$	$15,8 \pm 0,7^*$	$14,4 \pm 0,8^*$	$12,5 \pm 0,4^*$	$8,4 \pm 0,4^*$
Контроль	$19,6 \pm 1,2$	$70,9 \pm 0,9$	$50,0 \pm 1,4$	$20,0 \pm 1,5$	$10,0 \pm 0,1$	$12,0 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,1$	$4,5 \pm 0,6$

Примечание. * – статистически достоверные различия ($p < 0,001$) по сравнению с контролем.

Система интерферонов играет одну из центральных ролей в иммунорегуляции, включает механизмы врожденного и адаптивного иммунного ответа, является первой линией защиты от вирусных и других внутриклеточных инфекций. При физиологической беременности происходит сложная перестройка этой системы, характеризующаяся активацией интерфероногенеза в первом триместре [9, 12, 16]. IFN γ , обеспечивающий механизм экстренной неспецифической резистентности организма, при обострении ГВИ у беременных в слюне и смывах с поверхности миндалин снижается на 30-40 % по сравнению с контролем. Одновременно отмечено снижение выработки IFN γ в периферической крови более, чем в 2 раза по сравнению с контролем ($89,67 \pm 1,9$ и $214,1 \pm 7,22$ пг/мл, соот-

ветственно) (табл. 2). Известно, что IFN γ повышает функциональную активность натуральных киллеров, которые служат главным эффекторным механизмом сопротивления ГВИ [16]. Следовательно, сниженный уровень IFN γ не позволяет достичь адекватного увеличения цитотоксичности и не способен эффективно предупреждать самые ранние негативные процессы взаимодействия вируса герпеса с организмом. Более того, учитывая действие IFN γ не только на первой линии защиты организма от инфекций, но и участие в дальнейших процессах уничтожения чужеродных объектов [9, 12, 16].

Таблица 2

Уровень цитокинов в периферической крови у беременных с ГВИ, пг/мл

Показатели	IL-1	IL-2	IL-8	TNF α	IFN γ
Беременные с ГВИ	$80,0 \pm 1,9^*$	$15,0 \pm 2,9^*$	$102,5 \pm 5,8^*$	$90,4 \pm 2,8^*$	$89,67 \pm 1,9^*$
Контроль	$14,7 \pm 0,5$	$14,7 \pm 0,5$	$18,0 \pm 0,6$	$12,0 \pm 0,7$	$214,1 \pm 7,22$

Примечание. * – статистически достоверные различия ($p < 0,001$) по сравнению с контролем.

Основные молекулярно-клеточные механизмы нарушения адаптационной реактивности системы крови при инфекциях связаны с дисбалансом секреции цитокинов и дисрегуляцией цитокиноопосредованной кооперации, а экспрессия генов большинства цитокинов начинается в ответ на проникновение в организм патогенов, антигенное раздражение [3, 6, 9, 11, 13-15]. Известно, что IL-2 участвует в дифференцировке и пролиферации Т-лимфоцитов, повышает литическую активность NK-клеток [14]. Анализ количества IL-2 в периферической крови в I триместре беременности на фоне обострения герпесной инфекции показал снижение его до $15,0 \pm 2,9$ пг/мл. В результате измерения уровней TNF α , как одного из ключевых цитокинов в ответ на ГВИ, и IL-8 выявлено их увеличение по сравнению с контрольными данными – $90,4 \pm 2,8$ пг/мл и $102,5 \pm 5$ пг/мл соответственно. Поскольку основной функцией IL-8 является индукция хемотаксиса и дегрануляция гранулоцитов, а также экспрессия адгезионных молекул [15], то повышение этого цитокина расценивается как фактор, усиливающий воспалительный процесс. Повышение активности рецепции дендритных клеток при обострении инфекции подтверждалось нарастанием процентного содержания лимфоцитов с фенотипом CD3⁺HLA DR до $8,4 \pm 0,4$ %. Во время обострения ГВИ в слюне и смывах с поверхности миндалин беременных уровень IL-4 был выше ($26,3 \pm 40,85$ и $29,88 \pm 1,7$ пг/мл соответственно), чем в группе контроля ($14,87 \pm 1,5$ и $14,34 \pm 1,1$ пг/мл соответственно) (табл. 3). Одновременно в периферической крови также выявлено повышение этого показателя ($35,5 \pm 1,1$ пг/мл) по сравнению с аналогичными показателями у здоровых беременных.

Проведение иммуногистохимической реакции на ткани небных миндалин показало экспрессию серотонинергических рецепторов, в основном, в лимфоцитах корковой зоны фолликулов (рисунок). При иммуногистохимическом исследовании самой лимфоидной ткани фолликула обнаружены множественные участки,

окруженные лимфоцитами с фенотипом Т-киллеров/цитотоксических.

Таблица 3

Уровень активности IL-4 у беременных с ГВИ пг/мл

Группы	Слюна	Смывы с поверхности миндалин	Периферическая кровь
Беременные с ГВИ	26,34±0,85*	29,88±1,7*	35,5±1,1*
Контроль	14,87±1,5	14,34±1,1	24,5±1,2

Примечание. * – статистически достоверные различия ($p < 0,001$) по сравнению с контролем.

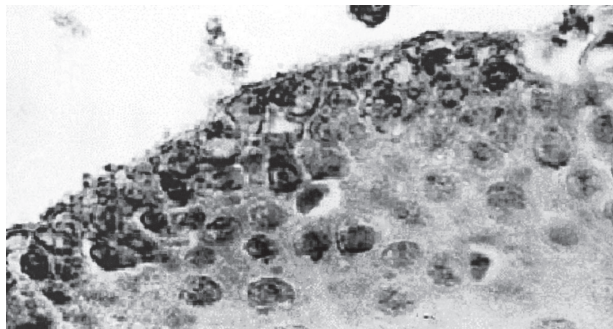


Рис. Коровая зона фолликула. Отмечается скопление серотонина во многих лимфоидных клетках. Иммуногистохимическая реакция (Clone 5HT – H209). Увеличение 10×40

Система местного иммунитета слизистой миндалин отличается развитой лимфоидной тканью и высокой насыщенностью иммунокомпетентными клетками. Во время иммунного реагирования под контролем центральных органов иммунной системы формируются клоны антигенспецифических Т- и В-клеток с высокой рецепторной специфичностью и аффинностью рецепторного аппарата, происходит дифференцировка В-лимфоцитов в антителопродуценты [14]. Наибольшую функциональную нагрузку в формировании местного иммунитета несут секреторные IgA, которые действуют как в пределах самих тканей, так и в составе секрета слизистых оболочек, куда они поступают в результате направленного транспорта или диффузии [7]. Обострение ГВИ характеризовалось достоверным снижением ($p < 0,001$) уровня sIgA в слюне и в смывах с

поверхности миндалин, отражая снижение защитных реакций местного иммунитета и отсутствие адаптационных механизмов на первом этапе беременности (табл. 4). Несмотря на то, что доминирование присутствия sIgA характерно для секрета слизистых оболочек, одновременно отмечалось снижение этого показателя по сравнению с контрольными данными и в периферической крови. Более того, иммуногистохимическим методом также обнаружено резкое снижение интенсивности реакции на sIgA в слизистой миндалин беременных во время обострения ГВИ. Учитывая тот факт, что при физиологической беременности участвуют компенсаторные механизмы стимуляции гуморального иммунитета в ответ на супрессию специфического звена иммунитета, обострение герпесной инфекции приводит к срыву адаптационного механизма.

Таблица 4

Содержание sIgA у беременных с ГВИ, мг/л

Группы	Слюна	Смывы с поверхности миндалин	Периферическая кровь
Беременные с ГВИ	106,70±21,3*	147,00±28,0*	3,66±0,11*
Контроль	214,63±12,4	217,30±14,5	6,21±0,29

Примечание. * – статистически достоверные различия ($p < 0,001$) по сравнению с контролем.

Таким образом, обострение ГВИ приводит к нарушению иммунозащитных механизмов во время беременности, что подтверждалось изменением показателей местного и системного иммунитета. Тесная взаимосвязь между состоянием лимфоэпителиальных органов ВДП и основными показателями состояния иммунной защиты, регулируемой цитокиновой продукцией, может дать ценную информацию для оценки течения, прогноза развития осложнений беременности на фоне обострения вирусной инфекции. Это дает возможность использовать данные показатели в оценке уровня адаптационно-компенсаторных реакций, прогнозирования исхода беременности и состояния здоровья новорожденных у матерей, беременность которых была осложнена вирусной инфекцией.

Литература

- Альперина Е.Л., Идова Г.В. Центральный характер взаимодействия нейромедиаторных систем в иммуномодуляции // Физиол. журн. СССР. – 1990. – Т. 76, № 4. – С. 374-376.
- Баринский И.Ф. Герпесвирусные инфекции – иммунодефицитные заболевания XXI века // Аллергология и иммунология. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 202-203.
- Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 552 с.
- Крыжановский Г.Н. Нейроиммунопатология. – М., 2003. – 437 с.
- Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия. – М.: Мир. – 1969. – 624 с.
- Луценко М.Т., Соловьева А.С., Андриевская И.А. Механизмы изменений иммунной системы у беременных с герпес-вирусной инфекцией. – Новосибирск-Благовещенск, 2007. – 171 с.
- Луценко М.Т., Соловьева А.С., Андриевская И.А. Механизмы регуляции местного иммунитета у беременных при герпес-вирусной инфекции. – Благовещенск, 2007. – 170 с.
- Львов Н.Д. Герпесвирусы человека – системная, интегративная, лимфопролиферативная иммунопатология // Российский медицинский журнал. – 2012. – № 22. – С. 1133-1117.
- Новикова И.А., Романова О.А. Особенности продукции цитокинов при рецидивирующей герпетической инфекции // Медицинская иммунология. – 2013. – Т. 15, № 6. – С. 571-576.
- Прошина Л.Я. Исследование гистамина и серотонина в одной пробе крови // Лабораторное дело. – 1981. – № 2. – С. 90-93.
- Ярилин Д.А. Роль фактора некроза опухолей в регуляции воспалительного ответа моноцитов и макрофагов // Иммунология. – 2014. – № 4. – С. 195-201.

12. Carbone F.R., Speck P.G. Hide and seek: the immunology of HSV persistence // *Immunity*. – 2003. – Vol. 18, № 5. – P. 583-584.
13. Ellermann-Eriksen S. Macrophages and cytokines in the early defence against herpes simplex virus // *Virology J.* – 2005. – Vol. 3, № 2. – P. 59-89.
14. Flad H.D. Interaction of human lymphocyte subpopulation with interleukin-2 (IL-2) // *Europ. J. Cell. Biol.* – 1981. – Vol. 25. – P. 16-18.

15. Melchjorsen J. Induction of cytokine expression by herpes simplex virus in human monocyte-derived macrophages and dendritic cells is dependent on virus replication and is counter-acted by ICP27 targeting NF-kappa B and IRF-3 // *J. Gen. Virol.* – 2006. – Vol. 87. – P. 1099-1108.
16. Melroe G.T. Herpes simplex virus 1 has multiplay mechanisms for blocking virus-induced interferon production // *Journal of Virology*. – 2004. – Vol. 78. – P. 8411-8420.

Literature

1. Alperin E.L., Yadova G.V. The central character of the interaction of neurotransmitter systems in immunomodulation // *Physiol. J. THE USSR*. – 1990. – T. 76, №4. – P. 374-376.
2. Barinskyi F.I. Herpesvirus infection-immunodeficiency diseases of the XXI century // *Allergology and Immunology*. – 2004. – Vol. 5, № 1. – P. 202-203.
3. Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines. – St. Petersburg: OOO «Folio Press», 2008. – P. 552.
4. Kryzhanovsky G.N. Neuroimmunopathology – M., 2003. – P. 437.
5. Lilly R. Histopathological technique and practical histochemistry. – M.: Peace. – 1969. – P. 624.
6. Lutsenko M.T., Solovyeva A.S., Andrievskaja I.A. Mechanisms of changes in the immune system of pregnant women with herpes viral infection. – Novosibirsk, Blagoveshchensk, 2007. – P. 171.
7. Lutsenko M.T., Solovyeva A.S., Andrievskaja I.A. Mechanisms of local immunity regulation in pregnant women with herpes viral infections. – Blagoveshchensk, 2007. – P. 170.
8. Lions N.D. HHV – systematic, integrative, lymphoproliferative immuno-oncopathology // *Russian Medical Journal*. – 2012. – № 22. – P. 1133-1117.
9. Novikova I.A., Romanova O.A. Features of cytokine production with recurrent herpes infection // *Medical Immunology*. – 2013 – Vol. 15, № 6. – P. 571-576.

10. Proshina L.Y. The study of histamine and serotonin in a blood sample // *Laboratory business*. – 1981. – № 2. – P. 90-93.
11. Yarilin D.A. The role of tumor necrosis factor in the regulation of inflammatory responses monocytes and macrophages // *Immunology*. – 2014. – № 4. – P. 195-201.
12. Carbone F.R., Speck P.G. Hide and seek: the immunology of HSV persistence // *Immunity*. – 2003. – Vol. 18, № 5. – P. 583-584.
13. Ellermann-Eriksen S. Macrophages and cytokines in the early defense against herpes simplex virus // *Journal of Virology*. – 2005. – Vol. 3, № 2. – P. 59-89.
14. Flad H.D. Interaction of human lymphocyte subpopulation with interleukin-2 (IL-2) // *Europ. J. Cell. Biol.* – 1981. – Vol. 25. – P. 16-18.
15. Melchjorsen J. Induction of cytokine expression by herpes simplex virus in human monocyte-derived macrophages and dendritic cells is dependent on virus replication and is counter-acted by ICP27 targeting NF-kappaB and IRF-3 // *J. Gen. Virol.* – 2006. – Vol. 87. – P. 1099-1108.
16. Melroe G.T. Herpes simplex virus 1 has multiple mechanisms for blocking virus-induced interferon production // *Journal of Virology*. – 2004. – Vol. 78. – P. 8411-8420.

Координаты для связи с авторами: Соловьева Анна Степановна – д-р мед. наук, зам. директора по НИР Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМиД, тел.: 8-(4212)-76-55-35, +7-914-206-58-68.

