

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

УДК 612.017.1:616:523

*Д. К. Ермоленко¹, А. В. Закревская¹, И. Р. Желтакова¹,
К. Д. Ермоленко^{1,2}, В. А. Исаков³, Д. В. Исаков³, Н. Г. Рощина¹*

**СУБКЛИНИЧЕСКОЕ ВЫДЕЛЕНИЕ ВИРУСОВ ЭПШТЕЙНА—БАРР
И ИММУНИТЕТ ПРИ ГЕНИТАЛЬНОМ ГЕРПЕСЕ У ЖЕНЩИН**

¹ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера,
Российская Федерация, 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14

² Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического
агентства, Российская Федерация, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. академика И. П. Павлова, Российская Федерация, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Целью исследования явилось изучение частоты бессимптомного выделения вирусов Эпштейна—Барр (ВЭБ) у женщин с генитальным герпесом с рецидивирующим течением в зависимости от стадии инфекционного процесса и состава вагинальной микрофлоры. Показано, что при тяжелом течении генитального герпеса указанный феномен отмечается как при рецидиве заболевания (28 % случаев), так и при ремиссии (18 % случаев). Этому способствует формирующийся у больных иммунный ответ по Th2-типу. При среднетяжелом течении генитального герпеса во время ремиссии, но на фоне бактериального вагиноза, вирусы выделены в 23 % случаев, а после его лечения — в 8 %. Указанное объясняется и Th2-типом иммунного ответа, и недостаточностью местного противовирусного иммунитета при бактериальном вагинозе. Показано, что снижение напряженности местного и общего противовирусного иммунного ответа способно включать механизм бессимптомного выделения вирусов Эпштейна—Барр. Библиогр. 23 назв. Ил. 6. Табл. 2.

Ключевые слова: вирусы Эпштейна—Барр, генитальный герпес, бактериальный вагиноз, общий и местный иммунитет.

**SUBCLINICAL ISOLATION OF EPSTEIN—BARR VIRUSES AND IMMUNITY
IN WOMEN WITH GENITAL HERPES**

*D. K. Ermolenko¹, A. V. Zakrevskaya¹, I. R. Zheltakova¹,
K. D. Ermolenko^{1,2}, V. A. Isakov³, D. V. Isakov³, N. G. Roshchina¹*

¹ Pasteur Institute of Epidemiology and Microbiology,
14, ul. Mira, St. Petersburg, 197101, Russian Federation

² Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases,
9, ul. Professora Popova, St. Petersburg, 197022, Russian Federation

³ Pavlov First St. Petersburg-State Medical University,
6–8, ul. L'va Tolstogo, St. Petersburg, 197022, Russian Federation

The aim of the study was to study the incidence of asymptomatic determination of Epstein-Barr viruses (EBV) in women with genital herpes (GH) with a recurring course of the disease depending on

© Санкт-Петербургский государственный университет, 2017

the stage of the process of infection and the state of vaginal microbiota. It was shown that, in the case of a severe course of GH, this phenomenon is observed both with recurrence of the disease (28 % of cases) and remission (18 % of cases). This is facilitated by the immune response that forms in patients with Th2 type. With an average course of GH during remission, but against a background of bacterial vaginosis (BV), VEB is isolated in 23 % of cases, and after its treatment in 8 %. This is explained by the Th2 type of immune response, and the lack of local antiviral immunity in BV. It was shown that a decrease in the intensity of the local and general antiviral immune response is able to “include” the mechanism of asymptomatic VEB secretion. Refs 23. Figs 6. Tables 2.

Keywords: Epstein—Barr viruses, genital herpes, bacterial vaginosis, general and local immunity.

Вирусы Эпштейна—Барр (ВЭБ), относящиеся к четвертому антигенному серотипу семейства *Herpesviridae*, характеризуются широчайшей распространенностью в человеческой популяции. В первые 2–3 десятилетия жизни возбудителями инфицируются до 90 % населения развивающихся и развитых стран [1; 2]. Более того, суммированные в течение первых 10 лет XXI века данные эпидемиологических исследований привели авторов к заключению о неуклонно возрастающей роли этих возбудителей в патологии человека. Например, в бюллетене американского Центра по контролю и профилактике заболеваний (2016), посвященном этим вирусам, подчеркивается, что помимо инфекционного мононуклеоза, являющегося наиболее частым проявлением острой формы инфекции, на сегодняшний день доказана этиологическая роль ВЭБ в возникновении поражений центральной и периферической нервной системы, кроветворения, внутренних органов (печени, поджелудочной железы, сердца и сосудов, легких), развитии онкологических, прежде всего онкогематологических заболеваний [3].

ВЭБ-инфекция является самым распространенным ассоциированным инфекционным заболеванием у лиц с различными иммунодефицитными состояниями, включая ВИЧ-инфицированных пациентов, при ранних ее клинических проявлениях. Доказана возможность развития синдрома хронической усталости (СХУ) после перенесенного инфекционного мононуклеоза. Определено участие ВЭБ в иммунологических нарушениях при СХУ. Ведущая роль при этом принадлежит неструктурному белку ВЭБ — ферменту диоксиуридин-3-фосфат-нуклеотидгидролаза, которая повышает продукцию в мононуклеарных клетках крови ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, причастных к патогенезу СХУ, и усиливает способность НК-клеток к лизису клеток-мишеней, что менее характерно для данного заболевания [4].

Изучается значение вирусов в патогенезе аутоиммунных заболеваний и патологии беременности [5–7]. Даже такая в общих чертах очерченная значимость ВЭБ в развитии разнообразных патологических состояний человека показывает необходимость разработки профилактических мер, способных снизить инфицированность населения этими возбудителями, а также важность создания надежных методов контроля клинического течения вызываемых им нарушений. На сегодняшний день установлено, что источниками заражения являются не только больные манифестными (типичными и стертными), а также бессимптомными формами болезни, но и клинически здоровые вирусоносители (субклинические формы ВЭБ-инфекции). Именно им, здоровым вирусоносителям, отводится ведущее значение в распространении инфекции. Это связано со способностью ВЭБ персистировать в эпителиальных клетках слизистых оболочек мукозоассоциированной лимфоидной ткани, где формируются условия для периодического выделения возбудителей

во внешнюю среду у практически здоровых людей. Данные патогенетические феномены определяют и наиболее значимые пути передачи инфекции: воздушно-капельный, контактно-бытовой и приобретающий все большее значение в развитых странах половой [8; 9]. Однако, несмотря на целый ряд работ, посвященных изучению патогенетических особенностей ВЭБ-инфекции, до сих пор не определены факторы, способствующие «включению» механизма вирусывыделения возбудителей у здоровых носителей [10]. Поэтому как возможная модель, при которой нарушения общего иммунного ответа могли бы способствовать формированию подобных условий, был выбран рецидивирующий генитальный герпес (ГГ) [11], а как патологическое состояние, при котором нарушаются механизмы противовирусной защиты местного иммунитета с определенной автономностью развития иммунных реакций — бактериальный вагиноз [7; 12–14]. Указанные положения и определили цель проведенного исследования: оценить частоту выделения ВЭБ из органов уrogenитального тракта у женщин, страдающих ГГ с рецидивирующим течением в зависимости от фазы инфекционного процесса и состояния вагинальной микробиоты.

Материалы и методы

Для проведения исследования было отобрано 80 женщин детородного возраста с рецидивирующим течением ГГ в анамнезе без нарушений менструального цикла и сопутствующих протозойных и бактериальных инфекций органов уrogenитального тракта и наличием в анамнезе ВЭБ-инфекции.

Рассматриваемый контингент был разделен на две группы. В первую вошли 40 пациенток в возрасте от 25 до 34 лет, страдающих тяжелым течением ГГ с частотой рецидивирования до одного раза в месяц, во вторую — 40 человек в возрасте от 26 до 33 лет со среднетяжелым течением заболевания и обострениями ГГ не чаще пяти раз в год. Дополнительным фактором отбора во вторую группу служило развитие у пациентки нарушения вагинальной микробиоты по типу бактериального вагиноза (БВ). Диагностика ГГ осуществлялась на основании характерных анамнестических и клинических данных и подтверждалась обнаружением ДНК-вирусов герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ 1 и 2) в содержимом пузырьков, соскобов из цервикального канала, шейки матки, влагалища и уретры методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Параллельно полученный материал отслеживался на наличие ДНК ВЭБ. Выделение ДНК из биологических субстратов проводили с применением набора «ДНК-сорб-Ам» («Amplisens», ФГУН «ЦНИИЭ», РФ). Амплификацию осуществляли на приборе с флуоресцентным методом детекции «RotorGene6000» («Corbet», Австралия) с использованием коммерческих наборов реагентов «АмплиСенс» в соответствии с прилагаемыми инструкциями. БВ диагностировался на основании клинико-лабораторных критериев, определяемых «Федеральными клиническими рекомендациями по ведению больных бактериальным вагинозом» (2015).

Забор материала у больных первой группы осуществлялся в первые двое суток от начала рецидива, во второй группе — в день обращения по поводу бактериального вагиноза в период ремиссии ГГ. Повторно у контингента первой группы указанные исследования проводились через 14–18 дней после завершения рецидива

ГГ, а у пациенток из второй группы — через 14 дней после окончания лечения по поводу БВ. В эти же дни в обеих группах проводился забор крови для определения стадии инфекции, связанной с ВЭБ, на наличие антител к капсидному антигену (IgMVCA), раннему антигену (IgGEA) и ядерному антигену (IgGNA) возбудителя, на проведение кластерной дифференцировки иммунокомпетентных клеток при помощи проточной цитометрии. Оценивались следующие субпопуляции лимфоцитов: CD45⁺CD3⁺ (нормальные значения: 0,95–1,52 × 10⁹ кл/л), CD45⁺CD3⁺CD4⁺ (нормальные значения: 0,50–0,90 × 10⁹ кл/л), CD45⁺CD3⁺CD8⁺ (нормальные значения: 0,42–0,64 × 10⁹ кл/л), CD45⁺CD3⁻CD16⁺CD56⁺ (нормальные значения: 0,20–0,40 × 10⁹ кл/л), CD45⁺CD25⁺ (нормальные значения: 0,20–0,58 × 10⁹ кл/л). Учитывались также следующие показатели цитокинового статуса: интерлейкин-4 (IL-4, нормальные значения: 0–13 пг/л), интерферон-γ (IFN-γ, нормальные значения: 0–10 пг/мл), способность клеток периферической крови к выработке интерферонов 1-го (IFN-α/β) и 2-го (IFN-γ) типов (нормальные показатели: 250–520 МЕ/мл и 110–250 МЕ/мл соответственно).

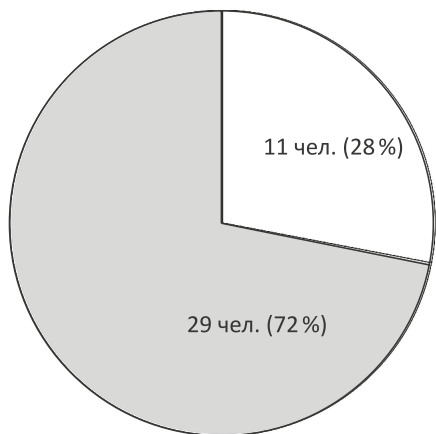
Для выявления антител различных классов к ВЭБ использовались иммуноферментные тест-системы ДС-ИФА-АНТИ-ВЭБ-VCA-M, ДС-ИФА-ВЭБ-EA-G, ДС-ИФА-АНТИ-ВЭБ-NA-G (ООО «НПО «Диагностические системы», РФ). Методика выполнялась в соответствии с прилагаемой к каждому набору инструкцией. Субпопуляции Т-лимфоцитов исследовались с помощью проточной цитофлуориметрии по стандартным методикам [15].

Способность лейкоцитов к выработке индуцированных вирусом болезни Ньюкасла IFN-α/β и индуцированного фосфоглицериновым альдегидом IFN-γ определяли по методу, описанному ранее [16]. Содержание IL-4, IFN-γ в сыворотке крови больных исследовали с помощью набора реагентов ProCon (ТОО «Протеиновый контур», РФ). Дополнительно у пациенток первой и второй групп проводилась оценка вагинальной микробиоты при помощи микроскопического и бактериологического методов по общепринятым методикам. Математическую обработку полученных данных осуществляли с использованием компьютерных программ Excel (Microsoft Inc., 1997), Statistica for Windows, V.5.0 (StatSoft Inc., 1995) [17]. Достоверность различий между средними величинами рассчитывали с использованием *t*-критерия Стьюдента (уровень значимости $p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

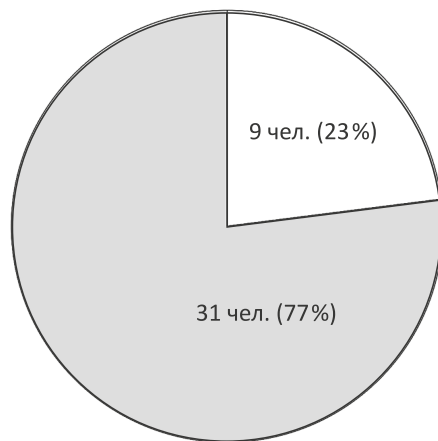
Анализ полученных результатов показал, что ни в одном случае, как во время рецидива ГГ, так и в период ремиссии, у больных 1-й группы, а также на фоне БВ и после его излечения во 2-й группе, не отмечено серологических изменений, характерных для активной фазы инфекционного процесса, обусловленного ВЭБ. В то же время в 11 (28 %) образцах материала из урогенитального тракта пациенток первой группы, полученных в период рецидива ГГ (рис. 1), и у 9 (23 %) женщин второй группы в пробах, взятых на фоне БВ, выделена ДНК ВЭБ (рис. 2).

В аналогичных образцах, полученных во время ремиссии ГГ (рис. 3) в первой группе, а также после лечения БВ во второй группе, ВЭБ обнаруживались у 7 (18 %) и 3 (8 %) человек соответственно (рис. 4). Более того, в 4 (10 %) пробах, полученных у контингента первой группы, взятых в период ремиссии ГГ, а также в 10 (24 %)



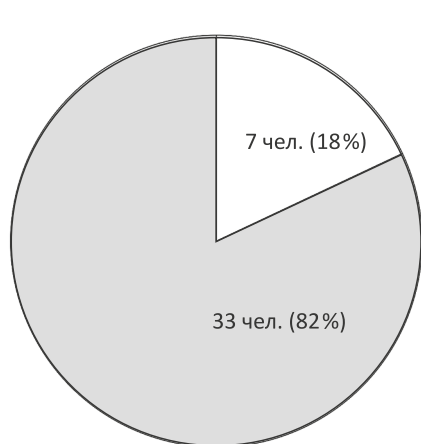
□ — отсутствие вирусов ВЭБ
 ■ — наличие вирусов ВЭБ

Рис. 1. Частота субклинического выделения ВЭБ у пациенток с тяжелым течением генитального герпеса в период рецидива (здесь и далее N = 40 чел.)



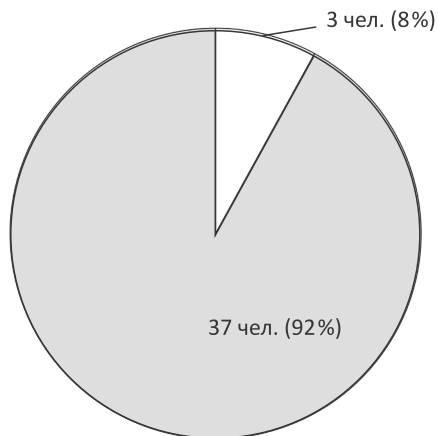
□ — отсутствие вирусов ВЭБ
 ■ — наличие вирусов ВЭБ

Рис. 2. Частота субклинического выделения ВЭБ у пациенток со среднетяжелым течением генитального герпеса на фоне бактериального вагиноза



□ — отсутствие вирусов ВЭБ
 ■ — наличие вирусов ВЭБ

Рис. 3. Частота субклинического выделения ВЭБ у пациенток с тяжелым течением генитального герпеса во время ремиссии



□ — отсутствие вирусов ВЭБ
 ■ — наличие вирусов ВЭБ

Рис. 4. Частота субклинического выделения ВЭБ у пациенток со среднетяжелым течением генитального герпеса при нормоценозе

образцах, полученных во второй группе на фоне БВ, и в 2 (5%) в этой же группе, взятых после лечения БВ, выделены ВПГ 1 и 2.

Исследование показателей клеточного звена иммунного ответа у больных первой группы (рис. 5) во время рецидива ГГ выявило снижение числа $CD45^+CD3^+$ до $0,64 \pm 0,06$; $CD45^+CD3^+CD4^+$ до $0,32 \pm 0,04$; $CD45^+CD3^+CD8^+$ до $0,33 \pm 0,05$ (показатель на 10^9 кл/л), что соответствовало значениям ниже границы физиологической нормы. Количество иммуноцитов $CD45^+CD3^-CD16^+CD56^+$ и $CD45^+CD25^+$ хотя и соответствовало референсным значениям ($0,22 \pm 0,07$ и $0,24 \pm 0,05$ соответственно), но находилось у нижней границы физиологической нормы. Изучение цитокинового статуса у этих больных в период рецидива ГГ (табл. 1) показало снижение способности клеток периферической крови к выработке интерферонов 1-го и 2-го типов ($108,57 \pm 17,54$ МЕ/мл и $56,82 \pm 13,34$ МЕ/мл соответственно). Уровни IFN- γ и IL-4, хотя и находились в пределах физиологической нормы ($1,94 \pm 0,26$ пг/мл и $5,34 \pm 0,36$ пг/мл соответственно), характеризовались значительным превышением количества IL-4 по сравнению с IFN- γ , что отразилось на низком значении коэффициента, определяемого как их отношение (до 0,36). Указанные данные свидетельствует о преобладании у пациенток иммунного ответа Th2-типа, не являющегося продуктивным при герпесвирусных инфекциях [18].

В период ремиссии у этих больных хотя и отмечено достоверное повышение ($p < 0,05$) уровня $CD45^+CD3^+$, $CD45^+CD3^+CD4^+$ и $CD45^+CD3^+CD8^+$ лимфоцитов, однако их значения оставались ниже физиологической нормы ($0,88 \pm 0,07$, $0,42 \pm 0,03$ и $0,45 \pm 0,05$ соответственно). Схожие тенденции отмечены при оценке содержания $CD45^+CD3^-CD16^+CD56^+$ и $CD45^+CD25^+$ клеток: их число немного

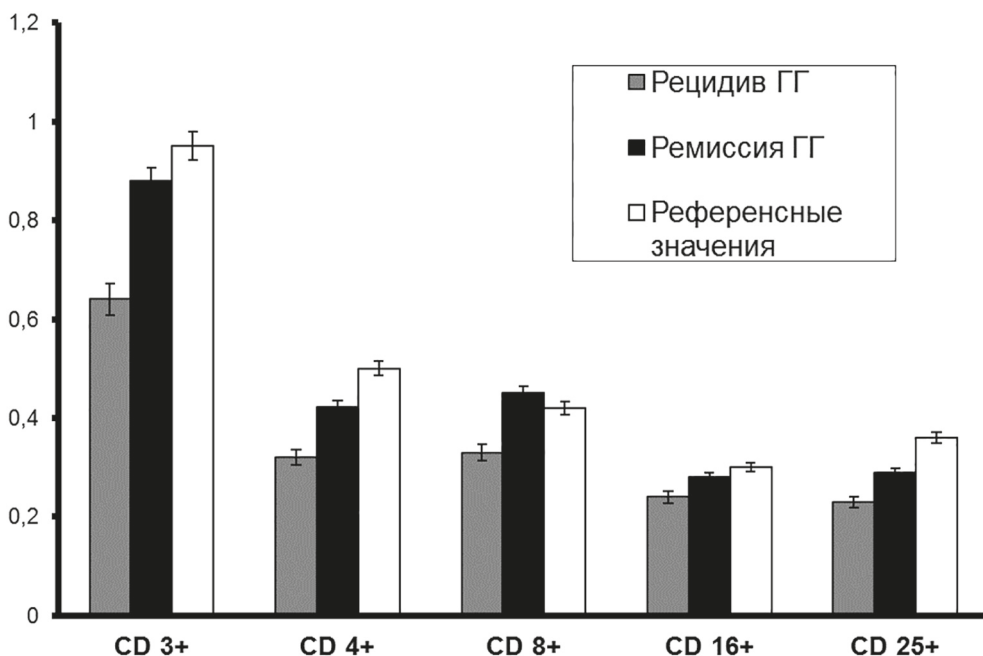


Рис. 5. Показатели иммунного ответа у пациенток с тяжелым течением ГГ в зависимости от фазы инфекционного процесса

Таблица 1. Показатели цитокинового профиля сыворотки периферической крови больных с тяжелым течением ГГ в различных фазах инфекционного процесса

| Показатель | Рецидив | Ремиссия | Референсные значения |
|-----------------------------------|----------------|-----------------|----------------------|
| IFN I типа (выработка, МЕ/мл) | 108,57 ± 17,54 | 154,88 ± 11,32* | 250–520 |
| IFN II типа (выработка, МЕ/мл) | 56,82 ± 13,34 | 88,87 ± 9,82* | 110–250 |
| IFN-γ (пг/мл) | 1,94 ± 0,26 | 2,52 ± 0,22 | 0–10 |
| IL-4 (пг/мл) | 5,34 ± 0,73 | 4,91 ± 0,47 | 0–13 |
| IFN-γ /IL-4 | 0,36 | 0,51* | – |

*Достоверная разница.

превышало нижнюю границу физиологической нормы ($0,22 \pm 0,07$ и $0,24 \pm 0,05$ соответственно). Цитокиновый статус у контингента первой группы во время ремиссии ГГ продемонстрировал достоверное увеличение ($p < 0,05$) способности клеток периферической крови к выработке интерферонов 1-го и 2-го типов ($154,88 \pm 11,32$ МЕ/мл и $88,87 \pm 9,82$ МЕ/мл соответственно), снижение уровня IL-4 и повышение уровня IFN-γ в сыворотке крови ($4,91 \pm 0,47$ пг/мл и $2,52 \pm 0,22$ пг/мл соответственно). Однако коэффициент IFN-γ/IL-4 оставался низким (0,51), что свидетельствовало о сохраняющемся Th2-типе иммунного ответа. У пациентов второй группы (рис. 6) вне зависимости от характера вагинальной микробиоты сохранялись стабильные показатели представленных иммуноцитов со значениями, близкими к нижней границе физиологической нормы. Так, на фоне лечения бактериального вагиноза количество CD45⁺CD3⁺ клеток составляло $0,102 \pm 0,09$, CD45⁺CD3⁺CD4⁺ — $0,56 \pm 0,07$; CD45⁺CD3⁺CD8⁺ — $0,47 \pm 0,11$; CD45⁺CD3⁺CD16⁺CD56⁺ — $0,28 \pm 0,03$; CD45⁺CD25⁺ — $0,29 \pm 0,04$, а при контрольном исследовании после лечения не отмечено достоверного увеличения этих показателей ($p > 0,05$): CD45⁺CD3⁺ — $0,104 \pm 0,07$; CD45⁺CD3⁺CD4⁺ — $0,57 \pm 0,04$; CD45⁺CD3⁺CD8⁺ — $0,48 \pm 0,08$; CD45⁺CD3⁺CD16⁺CD56⁺ — $0,30 \pm 0,07$; CD45⁺CD25⁺ — $0,27 \pm 0,06$. Схожие тенденции отмечены и по способности клеток периферической крови к выработке интерферонов 1-го и 2-го типов: $242,56 \pm 10,33$ МЕ/мл и $256,14 \pm 14,62$ МЕ/мл, а также $108,08 \pm 8,42$ МЕ/мл и $114,12 \pm 10,21$ МЕ/мл соответственно (табл. 2). Приходится констатировать, что и в данном случае уровень IL-4 превышал уровень IFN-γ как на фоне нарушенной вагинальной микробиоты ($3,83 \pm 0,56$ пг/мл и $3,48 \pm 0,42$ пг/мл соответственно), так и после ее восстановления ($3,76 \pm 0,64$ пг/мл и $3,52 \pm 0,78$ пг/мл соответственно). Прямым следствием описанного феномена является сохранение невысоких значений коэффициента IFN-γ/IL-4 до и после лечения (IFN-γ/IL-4 0,91 и 0,94 соответственно), что свидетельствует о сохранении Th2-типа иммунного ответа.

В работах, проведенных отечественными и зарубежными авторами по изучению особенностей патогенеза БВ, показано, что при данном состоянии формируется целый комплекс нарушений местного иммунитета, способствующих снижению эффективности локальных факторов противoinфекционной защиты [19–21].

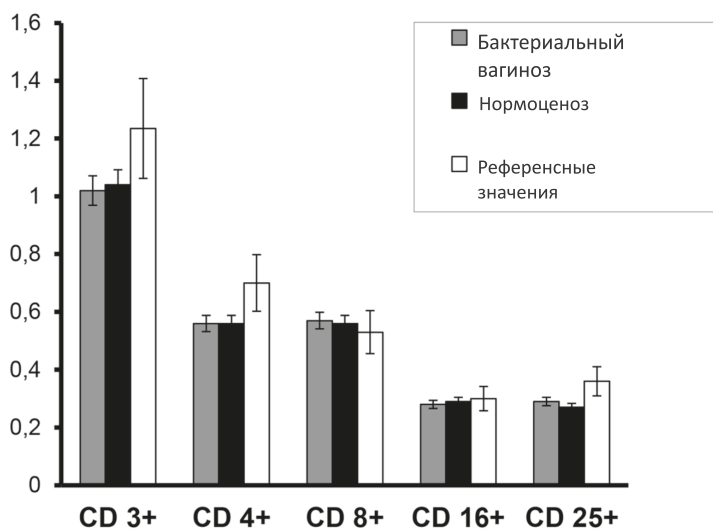


Рис. 6. Динамика показателей иммунного ответа у пациенток со среднетяжелым течением генитального герпеса

Таблица 2. Показатели цитокинового профиля сыворотки периферической крови больных со среднетяжелым течением при нормоценозе и бактериальном вагинозе

| Показатель | Бактериальный вагиноз | Нормоценоз | Референсные значения |
|--------------------------------|-----------------------|----------------|----------------------|
| IFN I типа (выработка, МЕ/мл) | 242,56 ± 10,33 | 256,14 ± 14,62 | 250–520 |
| IFN II типа (выработка, МЕ/мл) | 108,08 ± 8,42 | 114,12 ± 10,21 | 110–250 |
| IFN-γ (пг/мл) | 3,48 ± 0,2 | 3,52 ± 0,78 | 0–10 |
| IL-4 (пг/мл) | 3,83 ± 0,56 | 3,76 ± 0,64 | 0–13 |
| IFN-γ/IL-4 | 0,91 | 0,94 | – |

Установлено, что у таких больных, несмотря на высокий уровень в вагинальном секрете основного провоспалительного цитокина IL-1, свидетельствующий об общей активации иммунного ответа и воспаления, и местное повышение содержания IL-8, являющееся мощным провоспалительным и хемотаксическим фактором, дальнейшее развитие иммунного ответа как бы прерывается. Наблюдается последующее нарушение выработки большинства провоспалительных цитокинов, в частности IFN-γ, способного организовать эффективную защиту в отношении внутриклеточных патогенов, что указывает на дефицитность противовирусного локального иммунитета при БВ.

Здесь уместно упомянуть результаты исследований, посвященных изучению молекулярно-биологических механизмов субклинического выделения ВЭБ в ротоглотке человека. Авторами было показано, что основным последствием эффективного распознавания компонентов вириона является продукция провоспалительных цитокинов и IFN I-го типа, выделяемых как непосредственно инфицирован-

ными клетками-мишенями, так и клетками врожденного иммунитета (дендритные клетки, моноциты, макрофаги, нейтрофилы, натуральные киллеры) [22].

Приведенные данные позволяют полагать, что при рецидивирующем течении ГГ создаются условия для персистенции и выделения из органов урогенитального тракта на фоне вторичной иммунологической недостаточности еще одного представителя семейства герпесвирусов — ВЭБ. Данный феномен наблюдается в период рецидива ГГ, а также, хотя и реже, в период ремиссии. Учитывая относительную автономность местного иммунитета влагалища, БВ можно рассматривать как еще один возможный фактор, способствующий развитию подобного состояния.

Немаловажным является тот факт, что поскольку до 20 % уретритов у мужчин ассоциированы с ВЭБ, то необходимо оценить выделение возбудителя в период рецидива и ремиссии ГГ у данного контингента [23]. Полученные результаты показывают, что снижение напряженности общего противовирусного иммунного ответа, аналогичные изменения местного иммунитета способны приводить к развитию условий для бессимптомного вирусывыделения ВЭБ, а также подчеркивают необходимость дальнейшего изучения данного феномена.

Литература

1. *Action A.* Epstein-Barr virus: new insights for healthcare professional: 2013 edition. Atlanta, 2013. 87 p.
2. *Савченко Т.Н., Алешкин В.А., Агаева М.И., Шмарина Г.В.* Беременность и инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр // Российский вестник акушера-гинеколога. 2014. № 5. С. 22–27.
3. Epstein-Barrvirus and infectious mononucleosis. URL: <https://www.cdc.gov/epstein-barr/hcp.html> (дата обращения: 10.12.16).
4. *Нестерова И.В., Балмасова И.П.* Интерфероно- и иммунотерапия в реабилитации пациентов с постинфекционным синдромом хронической усталости и иммунной дисфункции. М.: Capricorn Publishing, 2012. 28 с.
5. *Draborg A.H., Duus K., Houen G.* Epstein-Barr virus in systemic autoimmune diseases // Clin. Develop. Immunol. 2013. N 8. P. 1–9.
6. *Janegova A., Janega P., Rychly B., Kuracinova K., Babal P.* The role of Epstein-Barr virus infection in the development of autoimmune thyroid diseases // Endokrynol. Pol. 2015. Vol. 66, N 2. P. 132–136.
7. *Каранетян Т.Э., Кречетова Л.В., Зиганишина М.М., Ванько Л.В.* Содержание цитокинов в отделяемом цервикального канала у беременных с бактериальным вагинозом // Акушерство и гинекология. 2011. № 5. С. 25–28.
8. *Nowalk A., Green M.* Epstein-Barr Virus // Microbiology spectrum. 2016. Vol. 4, N 3. P. 148–156.
9. *Thorley-Lawson D., Hawkins J., Tracy S., Shapiro M.* The pathogenesis of Epstein-Barr virus persistent infection // Current Opinion in Virology. 2013. Vol. 3, N 3. P. 227–232.
10. *Libert N., Bigaillon C., Chargari C., Bensalah M., Muller V., Merat S., de Rudnicki S.* Epstein-Barr virus reactivation in critically ill immunocompetent patients // Biomed. J. 2015. Vol. 38, N 1. P. 70–76.
11. *Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В.* Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. СПб.: Спецлит, 2013. 670 с.
12. *Antovska S., Basheska N., Grncarova Z., Aleksioska N.* Relationship among bacterial vaginosis, local inflammatory response and presence of cervical intraepithelial neoplasia in women with and without human papilloma virus infection // Korean J. Obstet. Gynecol. 2012. Vol. 55, N 7. P. 468–476.
13. *Mitchell C., Marrazzo J.* Bacterial vaginosis and cervicovaginal immune response // Am. J. Reprod. Immunol. 2014. Vol. 71, N 6. P. 555–563.
14. *Thurman A.R., Kimble T., Herold B., Mesquita P.M., Fichorova R.N., Dawood H.Y., Fashemi T., Chandra N., Rabe L., Cunningham T.D., Anderson S.* Bacterial vaginosis and subclinical markers of genital tract inflammation and mucosal immunity // AIDS research and human retroviruses. 2015. Vol. 31, N 11. P. 1139–1152.
15. *Балаева И.В.* Проточная цитофлуорометрия. Н. Новгород, 2014. 75 с.
16. *Ершов Ф.И., Готовцева Е.П.* Интерфероновый статус в норме и при патологии // Вопросы вирусологии. 1989. Т. 34, №1. С. 15–22.

17. Юнкеров В. И., Григорьева С. Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб., 2002. 266 с.
18. Ермоленко Д. К., Исаков В. А. Иммунопатогенетические особенности тяжелых форм генитального герпеса с монотонным типом рецидивирования // Вестн. С.-Петербург. ун-та. Сер. 11. Медицина. 2013. № 3. С. 91–105.
19. Симбарская М. Л. Особенности местного иммунитета слизистой оболочки влагалища при хроническом рецидивирующем кандидозе гениталий и бактериальном вагинозе у женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2015. 26 с.
20. *Cauci S.* Vaginal immunity in bacterial vaginosis // *Curr. Infect. Diss. Rep.* 2004. Vol. 6, N 6. P. 450–456.
21. *Mitchell C., Marrazzo J.* Bacterial vaginosis and cervicovaginal immune response // *Am. Reprod. Immunol.* 2014. Vol. 71, N 6. P. 555–563.
22. *Lünemann A., Rowe M., Nadal D.* Innate Immune Recognition of EBV // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2015. Vol. 391. P. 265–287. doi: 10.1007/978-3-319-22834-1_9.
23. *Berntsson M., Löwhagen G. B., Bergström T., Dubicanac L., Welinder-Olsson C., Alvingren G., Tunbäck P.* Viral and bacterial aetiologies of male urethritis: findings of a high prevalence of Epstein-Barr virus // *International Journal of STD & AIDS.* 2010. Vol. 21, N 3. P. 191–194.
- Для цитирования:** Ермоленко Д. К., Закревская А. В., Желтакова И. Р., Ермоленко К. Д., Исаков В. А., Исаков Д. В., Роцица Н. Г. Субклиническое выделение вирусов Эпштейна—Барр и иммунитет при генитальном герпесе у женщин // Вестник СПбГУ. Медицина. 2017. Т. 12. Вып. 4. С. 396–406. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2017.408>

References

1. Action A. *Epstein-Barr virus: new insights for healthcare professional: 2013 edition.* Atlanta, 2013. 87 p.
2. Savchenko T. N., Aleshkin V. A., Agaeva M. I., Shmarina G. V. Beremennost' i infektsiia, vyzvanaia virusom Epshteina—Barr [Pregnancy and infection caused by the virus Epstein-Barr]. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa* [The Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist], 2014, no. 5, pp. 22–27. (In Russian)
3. *Epstein-Barrvirus and infectious mononucleosis.* Available at: <https://www.cdc.gov/epstein-barr/hcp.html> (accessed: 10.12.2016).
4. Nesterova I. V., Balmasova I. P. *Interferono- i immunoterapiia v reabilitatsii patsientov s postinfektsionnyim sindromom khronicheskoi ustalosti i immunnoi disfunktsii* [Interferon- and immunotherapy in the rehabilitation of patients with post-infectious chronic fatigue syndrome and immune dysfunction]. Moscow, Capricorn Publ., 2012. 28 p. (In Russian)
5. Draborg A. H., Duus K., Houen G. Epstein-Barr virus in systemic autoimmune diseases. *Clin. Develop. Immunol.*, 2013, no. 8, pp. 1–9.
6. Janegova A., Janega P., Rychly B., Kuracinova K., Babal P. The role of Epstein-Barr virus infection in the development of autoimmune thyroid diseases. *Endokrynol. Pol.*, 2015, vol. 66, no. 2, pp. 132–136.
7. Karapetian T. E., Krechetova L. V., Ziganshina M. M., Van'ko L. V. Soderzhanie tsitokinov v otdeliaemom tservikal'nogo kanala u beremennykh s bakterial'nym vaginozom [The contents of cytokines in cervical pregnant women with bacterial vaginosis]. *Obstetrics and Gynecology*, 2011, no. 5, pp. 25–28. (In Russian)
8. Nowalk A., Green M. Epstein-Barr Virus. *Microbiology spectrum*, 2016, vol. 4, no. 3, pp. 148–156.
9. Thorley-Lawson D., Hawkins J., Tracy S., Shapiro M. The pathogenesis of Epstein-Barr virus persistent infection. *Current Opinion in Virology*, 2013, vol. 3, no. 3, pp. 227–232.
10. Libert N., Bigaillon C., Chargari C., Bensalah M., Muller V., Merat S., de Rudnicki S. Epstein-Barr virus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *Biomed. J.*, 2015, vol. 38, no. 1, pp. 70–76.
11. Isakov V. A., Arkhipova E. I., Isakov D. V. *Gerpsevirusnye infektsii cheloveka: rukovodstvo dlia vrachei* [Herpesvirus infections of humans: a guide for physicians]. St. Petersburg, Spetslit Publ., 2013. 670 p. (In Russian)
12. Antovska S., Basheska N., Grncacarova Z., Aleksioska N. Relationship among bacterial vaginosis, local inflammatory response and presence of cervical intraepithelial neoplasia in women with and without human papilloma virus infection. *Korean J. Obstet. Gynecol.*, 2012, vol. 55, no. 7, pp. 468–476.
13. Mitchell C., Marrazzo J. Bacterial vaginosis and cervicovaginal immune response. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2014, vol. 71, no. 6, pp. 555–563.

14. Thurman A.R., Kimble T., Herold B., Mesquita P.M., Fichorova R.N., Dawood H.Y., Fashemi T., Chandra N., Rabe L., Cunningham T.D., Anderson S. Bacterial vaginosis and subclinical markers of genital tract inflammation and mucosal immunity. *AIDS research and human retroviruses*, 2015, vol. 31, no. 11, pp. 1139–1152.

15. Balaeva I.V. *Protochnaia tsitofluorometriia [Flow cytofluorometry]*. Nizhny Novgorod, 2014. 75 p. (In Russian).

16. Ershov F.I., Gotovtseva E.P. Interferonovyi status v norme i pri patologii [Interferon status in norm and pathology]. *Problems of Virology*, 1989, vol. 34, no. 1, pp. 15–22. (In Russian)

17. Iunkerov V.I., Grigor'eva S.G. *Matematiko-statisticheskaya obrabotka dannykh meditsinskikh issledovaniy [Matematiko-statistical data processing of medical research]*. St. Petersburg, 2002. 266 p. (In Russian)

18. Yermolenko D.K., Isakov V.A. Immunopatogeneticheskie osobennosti tiazhelykh form genital'nogo gerpesa s monotonnym tipom retsidivirovaniia [Immunopathogenetic features of severe forms of genital herpes with monotonic type of recurrences]. *Vestnik of Saint Petersburg University. Series 11. Medicine*, 2013, issue 4, pp. 91–105. (In Russian)

19. Simbarskaia M.L. *Osobennosti mestnogo immuniteta slizistoi obolochki vlagalishcha pri khronicheskoy retsidiviruiushchem kandidoze genitalii i bakterial'nom vaginoze u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. Autoref. dis. ... kand. med. nauk [Peculiarities of local immunity of the vaginal mucosa with chronic recurrent genital candidiasis and bacterial vaginosis in women of reproductive age]*. Thesis of PhD Diss. of medical sciences]. St. Petersburg, 2015. 26 p. (In Russian)

20. Cauci S. Vaginal immunity in bacterial vaginosis. *Curr. Infect. Diss. Rep.*, 2004, vol. 6, no. 6, pp. 450–456.

21. Mitchell C., Marrazzo J. Bacterial vaginosis and cervicovaginal immune response. *Am. Reprod. Immunol.*, 2014, vol. 71, no. 6, pp. 555–563.

22. Lünemann A., Rowe M., Nadal D. Innate Immune Recognition of EBV. *Curr. Top Microbiol. Immunol.*, 2015, vol. 391, pp. 265–287. doi: 10.1007/978-3-319-22834-1_9.

23. Berntsson M., Löwhagen G.B., Bergström T., Dubicanac L., Welinder-Olsson C., Alvensgren G., Tunbäck P. Viral and bacterial aetiologies of male urethritis: findings of a high prevalence of Epstein-Barr virus. *International Journal of STD & AIDS*, 2010, vol. 21, no. 3, pp. 191–194.

For citation: Ermolenko D.K., Zakrevskaya A.V., Zheltakova I.R., Ermolenko K.D., Isakov V.A., Isakov D.V., Roshchina N.G. Subclinical isolation of Epstein—Barr viruses and immunity in women with genital herpes. *Vestnik SPbSU. Medicine*, 2017, vol. 12, issue 4, pp. 396–406. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2017.408>

Статья поступила в редакцию 13 июня 2017 г.

Статья принята в печать 11 сентября 2017 г.

Контактная информация:

Ермоленко Дмитрий Константинович — кандидат медицинских наук; yermolenkoDK@yandex.ru

Закревская Анна Васильевна — кандидат медицинских наук; laborimmun@mail.ru

Желтакова Ирина Робертовна — izheltakova@mail.ru

Ермоленко Константин Дмитриевич — аспирант; ermolenko.kd@yandex.ru

Исаков Валерий Александрович — доктор медицинских наук; issakov45@mail.ru

Исаков Дмитрий Валерьевич — кандидат медицинских наук; issakov45@mail.ru

Рощина Наталья Георгиевна — кандидат биологических наук; roschina_n@mail.ru

Ermolenko Dmitriy K. — PhD; yermolenkoDK@yandex.ru

Zakrevskaya Anna V. — PhD; laborimmun@mail.ru

Zheltakova Irina R. — izheltakova@mail.ru

Ermolenko Konstantin D. — Postgraduate, Junior researcher; ermolenko.kd@yandex.ru

Isakov Valery A. — MD; issakov45@mail.ru

Isakov Dmitriy V. — PhD; issakov45@mail.ru

Roshchina Natalya G. — PhD; roschina_n@mail.ru