






Структурно-функціональний стан лімфоцитів крові хворих на інфекційний мононуклеоз із різним його перебігом

Я. В. Колесник  *^{1,A-F}, Т. О. Брюханова  ^{1,C,D,E,F}, М. Ю. Слєпченко  ^{1,B,D,E},
О. А. Наконечна  ^{1,B,D,E}, О. Г. Сорокіна  ^{2,B,D,E}

¹Харківський національний медичний університет, Україна, ²Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

діти, інфекційний мононуклеоз, структура, імунітет, лімфоцит, прогнозування перебігу.

Патологія. 2021.
Т. 18, № 3(53).
С. 286-294

*E-mail:
yanakolesnik8@gmail.com

У статті наведені результати власних досліджень.

Мета роботи – визначення структурно-функціонального стану лімфоцитів крові дітей із гострим і тривалим перебігом інфекційного мононуклеозу (ІМ).

Матеріали та методи. Під клінічним і лабораторно-інструментальним наглядом перебували 102 дитини. Пацієнтів поділили на групи: перша – 65 дітей із гострим перебігом ІМ; друга – 37 хворих на ІМ тривалого перебігу. Всім дітям здійснили стандартне клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження. Діагноз ІМ верифікували методами ПЛР (виявлення ДНК ВЕБ у крові) та ІФА (анти-ВЕБ ІgM та ІgG).

Результати. У результаті дослідження структурного стану цитоплазматичної мембрани лімфоцитів крові хворих на ІМ у дебюті захворювання виявили: середні значення швидкості проникнення електронного парамагнітного резонансу спінових зондів (ШП ЕПР с. з.) у дітей обох груп вірогідно перевищували нормативні ($p < 0,001$). Виявили також відмінності між групами хворих. Значення ШП ЕПР с. з. у хворих із тривалим перебігом на 15,8 % перевищували такі в пацієнтів із гострим ІМ ($p < 0,001$). Щодо показника мікрів'язкості внутрішньоклітинного вмісту, то його значення виявилися зниженими порівняно з контролем: на 22,1 % ($p < 0,001$) у хворих із гострим перебігом захворювання, на 25,1 % у пацієнтів із тривалим перебігом ІМ ($p < 0,001$). У дітей із тривалим перебігом хвороби цей показник на 9 % нижчий, ніж у групі з гострим перебігом ІМ.

Оцінюючи імунологічні дані, встановили: з-поміж показників Т-системи імунітету для хворих із тривалим перебігом хвороби порівняно з альтернативною групою характерне зниження вмісту CD3 <50 % (у 51,3 % і 26,2 % пацієнтів за групами відповідно; $p < 0,05$); CD4 <31 % (у 62,1 % і 32,4 % відповідно, $p < 0,05$), CD8 <15 % (у 37,8 % і 10,8 % відповідно, $p < 0,01$). Щодо цитокинового профілю, то в пацієнтів із тривалим перебігом хвороби порівняно з дітьми з гострим перебігом у 3,5 раза частіше визначали ІЛ-1 <20,0 пг/мл (у 64,8 % і 18,5 % хворих відповідно); ФНП α <20,0 пг/мл в 1,9 раза частіше (у 48,6 % і 24,6 % відповідно) і дуже високий (>30,1 пг/мл) рівень ІЛ-4 (у 40,5 % і 20,0 % відповідно). З боку В-системи імунітету в пацієнтів із тривалим перебігом ІМ порівняно з дітьми з гострим перебігом частіше визначали підвищені концентрації CD22, а також низький рівень ІgA, ІgM (<1,1 г/л) і ІgG (<10,0 г/л).

Висновки. У результаті спостережень встановили патогенетичну роль порушення структурної організації лімфоцитів крові у формуванні перебігу ІМ. Наведені порушення (підвищення проникності цитоплазматичної мембрани лімфоцитів і зниження в'язкоеластичних властивостей їхнього внутрішньоклітинного середовища) більше виражені в пацієнтів із тривалим перебігом хвороби, і це – фактор пролонгації захворювання. Показники клітинної та гуморальної ланок імунітету впливають на варіант перебігу ІМ. При формуванні гострого перебігу ІМ у дітей у гострому періоді захворювання спостерігають активацію і клітинної, і гуморальної ланки імунітету (збільшення відносного вмісту CD3+, CD4+, CD8+ та CD22+ і рівнів імуноглобулінів М, А). Для тривалого перебігу ІМ у дебюті хвороби характерна депресія Т-клітинної ланки імунітету (зниження відносного вмісту CD3+, CD4+ та CD8+ лімфоцитів, підвищення CD22+), а також гальмування антиліггезу. Варіант перебігу ІМ залежить від типу реакції Т-хелперних клонів: у початковому періоді маніфестації ІМ із гострим перебігом відбувається активація Т1 і Т2 хелперної відповіді (суттєве підвищення ІЛ-1, ФНП α , помірно – ІЛ-4). Тривалий перебіг хвороби формується на тлі слабкої активації прозапальних інтерлейкінів (ІЛ-1, ФНП α), значущої – протизапального ІЛ-4.

Key words:

children, infectious mononucleosis, structure, immunity, lymphocyte, prognosis of the course.

Pathologia
2021; 18 (3), 286-294

Structural and functional state of blood lymphocytes in patients with infectious mononucleosis with different course

Ya. V. Kolesnyk, T. O. Briukhanova, M. Yu. Sliepchenko, O. A. Nakonechna, O. H. Sorokina

The article presents the results of our own studies.

The aim was to determine the structural and functional status of blood lymphocytes in patients with acute and prolonged course of infectious mononucleosis (IM) in children.

Materials and methods. 102 children were under clinical and laboratory-instrumental supervision, the children were divided into groups: group 1 – 65 children with IM with an acute course of the disease; group 2 – 37 children with a prolonged course of the disease. All children underwent standard clinical laboratory and instrumental laboratory examinations. The diagnosis of IM was confirmed by PCR (detection of EBV DNA in the blood) and ELISA (anti-EBV IgM and IgG).

Research results. In the study of the structural state of the cytoplasmic membrane of the lymphocytes in the blood of patients with IM in the onset of the disease, it was found that the average values of penetration rate of the electron paramagnetic resonance of spin probes (PR EPR s. p.) in children of both groups were significantly higher than normal ($P < 0.001$). There are also differences between groups of patients. In this case, the value of PR EPR s. p. in patients with a prolonged course by 15.8 % exceeded those in patients with acute IM ($P < 0.001$). According to the rate of microviscosity of the intracellular content (MV IC), its values were reduced compared with the control – by 22.1 % ($P < 0.001$) in patients with acute course of the disease and by 25.1 % – with a prolonged course of IM). In addition, in patients with a prolonged course of the disease, the values were 9 % lower than in the group with acute infectious mononucleosis. When considering immunological parameters, it was found that the indicators of the T-immune system for patients with a prolonged course of the disease in comparison with the alternative group was characterized by a decrease in the content of CD3 <50 % (respectively in 51.3 % and 26.2 % of patients; $P < 0.05$); CD4 <31 % (62.1 % and 32.4 %, respectively; $P < 0.05$) and CD8 <15 % (37.8 % and 10.8 %, respectively; $P < 0.01$). With regard to the cytokine profile, the level of IL-1 <20.0 pg/ml was determined 3.5 times more often in patients with a prolonged course of the disease compared to the acute course (64.8 % and 18.5 % of patients, respectively); TNF α <20.0 pg/ml 1.9 times more often (48.6 % and 24.6 %, respectively) and a very high (>30.1 pg/ml) level of IL4 in 40.5 % and 20 %). From the B-system of immunity in patients with a prolonged course of IM in comparison with the acute course increased content of CD22 was more often determined, as well as low levels of IgA, IgM <1.1 g/l and IgG <10.0 g/l.

Conclusions. According to the results of observations, the pathogenetic role of the violation of the structural organization of blood lymphocytes in the formation of IM is established. It was found that these disorders in the form of increased permeability of their cytoplasmic membrane and reduced viscoelastic properties of their intracellular environment are more pronounced with a prolonged course of the disease, which is a factor in the prolongation of the disease. It is determined that the indicators of cellular and humoral parts of the immune system affect the course of IM. During formation of an acute course of IM in children already in the acute period of a disease activation of both cellular and humoral links of immunity, which is shown in the form of increase in relative content of CD3+, CD4+, CD8+ and CD22+ and levels of immunoglobulins M, A, is noted. For the prolonged course of the disease depression of T-cell immunity in the form of a decrease in the relative content of CD3+, CD4+ and CD8+ lymphocytes and an increase in CD22+, as well as inhibition of antibody genesis are characteristic. It was found that the variant of IM depends on the type of reaction of T-helper clones, namely – in the initial period of manifestation of IM with its acute course there is activation of T1 and T2 helper response, which manifests itself in a significant increase in IL-1, TNF α and moderate IL-4. Prolonged course of the disease is formed against the background of weak activation of pro-inflammatory interleukins (IL-1, TNF α) and significant – anti-inflammatory IL-4.

Структурно-функциональное состояние лимфоцитов крови больных инфекционным мононуклеозом с различным его течением

Я. В. Колесник, Т. А. Брюханова, М. Ю. Слепченко, О. А. Наконечная, О. Г. Сорокина

В статье представлены результаты собственных исследований.

Цель работы – определение структурно-функционального состояния лимфоцитов крови детей с острым и затяжным течением инфекционного мононуклеоза (ИМ).

Материалы и методы. Под клиническим и лабораторно-инструментальным наблюдением находились 102 ребенка. Пациентов поделили на группы: первая – 65 детей с острым течением ИМ; вторая – 37 больных ИМ затяжного течения. Всем детям провели стандартное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование. Диагноз ИМ верифицировали методами ПЦР (выявление ДНК ВЭБ в крови) и ИФА (анти-ВЭБ IgM и IgG).

Результаты. В результате исследования структурного состояния цитоплазматической мембраны лимфоцитов крови больных ИМ в дебюте заболевания установили: средние значения скорости проникновения электронного парамагнитного резонанса спиновых зондов (СП ЭПР с. з.) у детей обеих групп достоверно выше нормативных ($p < 0,001$). Установлены различия и между группами больных. Значения СП ЭПР с. з. у больных с затяжным течением на 15,8 % превышали соответствующие у пациентов с острым течением ИМ ($p < 0,001$). Что касается показателя микровязкости внутриклеточного содержимого, то его значения оказались сниженными по сравнению с контролем: на 22,1 % ($p < 0,001$) у больных с острым течением заболевания, на 25,1 % у пациентов с затяжным течением ИМ ($p < 0,001$). У детей с затяжным течением этот показатель на 9 % ниже, чем в группе с острым течением ИМ. Оценивая иммунологические данные, установили: среди показателей Т-системы иммунитета у больных с затяжным течением болезни по сравнению с альтернативной группой характерно снижение содержания CD3 <50 % (у 51,3 % и 26,2 % пациентов по группам соответственно, $p < 0,05$); CD4 <31 % (у 62,1 % и 32,4 % соответственно, $p < 0,05$) и CD8 <15 % (в 37,8 % и 10,8 % соответственно, $p < 0,01$). Что касается цитокинового профиля, то у больных с затяжным течением болезни по сравнению с острым течением в 3,5 раза чаще определяли уровень ИЛ-1 <20,0 пг/мл (у 64,8 % и 18,5 % пациентов соответственно) ФНП α <20,0 пг/мл в 1,9 раза чаще (у 48,6 % и 24,6 % соответственно) и очень высокий (>30,1 пг/мл) уровень ИЛ-4 (в 40,5 % и 20,0 % соответственно). Со стороны В-системы иммунитета у пациентов с затяжным течением ИМ по сравнению с острым течением чаще определяли повышенные концентрации CD22, а также низкий уровень IgA, IgM <1,1 (г/л) и IgG <10,0 (г/л).

Выводы. По результатам наблюдений установлена патогенетическая роль нарушения структурной организации лимфоцитов крови в формировании течения ИМ. Указанные нарушения (повышение проницаемости цитоплазматической мембраны лимфоцитов и снижение вязко-эластичных свойств их внутриклеточной среды) выражены в большей степени у пациентов с затяжным течением болезни, и это – фактор пролонгации заболевания. Показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета влияют на вариант течения ИМ. При формировании острого течения ИМ у детей уже в остром периоде заболевания наблюдают активацию как клеточного, так и гуморального звеньев

Ключевые слова:

дети, инфекционный мононуклеоз, структура, иммунитет, лимфоцит, прогнозирование течения.

Патология. 2021.
Т. 18, № 3(53).
С. 286-294

имунитета (увеличение относительного содержания CD3+, CD4+, CD8+, CD22+ и уровней иммуноглобулинов М, А). Для зяжнього течения ИМ в дебюте болезни характерна депрессия Т-клеточного звена иммунитета (снижение относительного содержания CD3+, CD4+ и CD8+ лимфоцитов, повышение CD22+), а также торможение антителогенеза. Вариант течения ИМ зависит от типа реакции Т-хелперных клонов: в начальном периоде манифестации ИМ с острым его течением происходит активация Т1 и Т2 хелперного ответа (значительное повышение ИЛ-1, ФНП α , умеренное – ИЛ-4). Зяжжое течение болезни формируется на фоне слабой активации провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1, ФНП α), значительной – противовоспалительного ИЛ-4.

Актуальність проблеми інфекційного мононуклеозу (ИМ) визначається високим рівнем інфікованості дитячого населення вірусом Епштейна–Барр (ЕБВ), можливістю розвитку несприятливого перебігу хвороби та формування пролонгованої імуносупресії з дефіцитом Т-клітинної та фагоцитарної ланок імунітету [1,2].

У доступній фаховій літературі доволі добре висвітлені питання етіології, патогенезу, клінічних проявів хвороби [3,4]. Утім відомості щодо ранньої діагностики перебігу інфекційного мононуклеозу суперечливі [4,6,7]. Пізня діагностика активних форм ЕБВ інфекції та несвоєчасне лікування можуть зумовити неконтрольовану проліферацію В-лімфоцитів – фактор малігнізації ВЕБ-інфікованих клітин із розвитком лімфопроліферативних захворювань [4,5].

Відомо, що розвиток, перебіг інфекційної патології залежить від структурно-функціонального стану лімфоцитів крові [8,9]. Серед структурно-функціональних систем клітини важливу роль відіграє цитоплазматична мембрана, що забезпечує бар'єр клітини, іонний транспорт, електричну збудливість, міжклітинну комунікацію, внутрішньоклітинну передачу інформації [10]. Біологічні мембрани першими реагують на зовнішні щодо клітини впливи, і модифікація їхньої структури та властивостей часто є основою порушення нормальної життєдіяльності клітини, а отже розвитку багатьох патологій, включаючи онкологічну [11]. Показано, що безперечна роль у формуванні перебігу та наслідків інфекційного мононуклеозу належить факторам імунної відповіді, які включають клітинну та гуморальну ланку імунітету [12–14]. Остання здатна надмірно посилювати запальні ефекти, сприяти згасанню клінічних проявів хвороби або може призводити до несприятливого перебігу захворювання, його хронізації, формування патологічних змін, що загрожують життю людини [14,15].

Мета роботи

Визначення структурно-функціонального стану лімфоцитів крові дітей із гострим і тривалим перебігом інфекційного мононуклеозу.

Матеріали і методи дослідження

Під спостереженням перебували 102 дітей віком 3–15 років, в яких діагностували ИМ. У 76 (74,5 %) пацієнтів визначили середньоважку форму захворювання, у 26 (25,5 %) – важку форму. Тяжкість захворювання встановили на підставі клінічних проявів хвороби, ступеня змін лабораторних аналізів, проаналізувавши інструментальні дані. Всім дітям здійснили стандартне клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження.

Діагноз ИМ верифікували методами ПЛР (виявлення ДНК ВЕБ у крові) та ІФА (анти-ВЕБ IgM і IgG). У 65 (63,7 %) хворих ИМ мав гострий перебіг (перша група), у 37 (36,7 %) – несприятливий (тривалий перебіг, друга група пацієнтів). Критерії визначення гострого та тривалого перебігу ИМ – наявність і вираженість лімфопроліферативного, гепатолієнального синдромів і тривалість їхнього збереження.

Пацієнти обох груп зіставні за статтю, віком, тяжкістю захворювання та іншими параметрами. У групі дітей із гострим перебігом ИМ 25 (38,5 %) дівчат і 40 (61,5 %) хлопців, у групі з тривалим перебігом хвороби 16 (43,2 %) дівчат і 21 (56,8 %) хлопець ($\chi^2 = 0,43$, $p > 0,05$).

Усі діти отримували терапію згідно з протоколами (наказ МОЗ України № 354 від 09.07.2004 р.). Як контрольну групу взяли результати аналогічних досліджень дітей аспіранта кафедри дитячих інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету Є. С. Ольховського (2019 р.). Статистичний аналіз не показав значущу різницю хворих і здорових дітей за статтю, віком ($p > 0,05$) (табл. 1).

Біофізичну організацію цитоплазматичної мембрани лімфоцитів крові визначали методом електронного парамагнітного резонансу (ЕПР) спінових зондів, використали методику додаткового поширення при параметрах мікрохвильової частоти 9,39 ГГц, амплітуди високочастотної модуляції 1 Гс, часу розвертки магнітного поля 200 с, константи часу 0,1 мс. Висновки про мікрів'язкість внутрішньоклітинного вмісту (МВ ВВ) лімфоцитів робили за рухливістю водорозчинного зонда (феричіаніду нікелю), який легко потрапляє в цитоплазму, разом із позаклітинними парамагнітними іонами дає змогу оцінити МВ ВВ у відносних одиницях (відн. од.) [16].

Стан клітинної ланки імунної відповіді оцінювали методом моноклональних антитіл (набір реактивів НВЛ «Гранум», Україна); використали гепаринізовану кров хворих. Рівні інтерлейкинів (ІЛ-1 β , 4, ФНП α) сироватки крові визначили твердофазним імуноферментним методом, застосувавши стандартні набори реагентів (набір реактивів «Human IL-Platinum ELISA», Novamedline, ФРН) за інструкцією виробника. Стан гуморальної ланки імунної відповіді (вміст IgM, IgA, IgG) визначили імунотурбодиметричним методом, використали сироватку крові пацієнтів (набір реактивів «Biosystems», Іспанія).

Хворих обстежили на клінічній базі кафедри дитячих інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету – у КНП ХОР «Обласна дитяча інфекційна клінічна лікарня» (КНП ХОР «ОДІКЛ»). Лабораторні дослідження здійснили у клінічній, бактеріологічній, вірусологічній, біохімічній лабораторіях КНП ХОР «ОДІКЛ», лабораторії «Аналітика»

Таблиця 1. Поділ хворих у групах відповідно до статі та віку

Показники	Градації показника	Контроль, n = 28		Гострий перебіг, n = 65		Тривалий перебіг, n = 37		p
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Стать	хлопці	18	64,3	40	61,5	21	56,8	>0,05
	дівчата	10	35,7	25	38,5	16	43,2	>0,05
Вік	<5	17	60,7	39	60	22	59,5	>0,05
	≥5	11	39,3	26	40	15	40,5	>0,05

та Інституті проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, м. Харків.

Критерії залучення дітей у дослідження – вік від 3 до 15 років; клінічно та лабораторно підтверджений діагноз інфекційний мононуклеоз Епштейна–Барр-вірусної етіології (ІФА, ПЛР); наявність інформованої згоди пацієнтів (їхніх батьків) на дослідження імунологічних параметрів.

Критерії виключення – вік до 3 і понад 15 років; наявність тяжкої фонової патології (аутоімунні хвороби, хронічні захворювання у стадії загострення, онкогематологічні патології); інші вірусні інфекції, зумовлені зокрема герпесвірусами (HHV-1, 2, 6, 7 типів, ЦМВ), які визначали методами ПЛР і ІФА.

Під час опрацювання результатів дослідження розраховували середню арифметичну величину ряду (M), середнє квадратичне відхилення (σ), помилку середньої арифметичної величини ряду (m). Вірогідність різниці між середніми величинами визначали за допомогою критерію Стюдента (t), тесту χ^2 Пірсона (Pearson's Chi-squared test), взаємозв'язок між параметрами оцінювали на основі коефіцієнта кореляції (r) і вірогідності помилки (p).

Статистичні дані опрацювали за допомогою пакета прикладних програм IBM SPSS 25.0® для Windows® (Trial version).

Для комплексного оцінювання функціонування систем організму хворих здійснили структурний аналіз за допомогою методу кореляційних структур. В основі методу – аналіз кореляційних матриць із наведенням зв'язків як графа, вузлами котрого є показники, а ребра – вірогідні зв'язки між ними. Порівнювали показники хворих на інфекційний мононуклеоз із гострим та тривалим перебігом.

Результати

Дослідження структурно-функціонального стану лімфоцитів крові хворих у гострому періоді ІМ показало: середні значення швидкості проникнення електронного парамагнітного резонансу спінових зондів (ШП ЕПР с. з.) у хворих обох груп вірогідно перевищували нормативні (табл. 2).

У групі хворих із гострим перебігом показники біофізичної організації цитоплазматичної мембрани лімфоцитів крові перевищували норму в 1,5 раза ($p < 0,001$), а в пацієнтів із тривалим перебігом – в 1,8 раза ($p < 0,001$). Виявили також відмінності між групами хворих. Значення ШП ЕПР с. з. у хворих із тривалим перебігом на 15,8 % перевищували такі в пацієнтів із гострим ІМ ($p < 0,001$).

Аналізуючи показники, наведені в таблиці 2, звернули увагу на те, що ШП ЕПР с. з. $< 0,37$ відн.

од. вірогідно частіше виявляли у хворих із гострим перебігом ІМ (у 21,6 %, а в альтернативній групі такі показники не зафіксували – 0,0 %; $p = 0,002$). Показник на рівні 0,38–0,39 відн. од. реєстрували в 1,8 раза частіше в пацієнтів із гострим перебігом захворювання (у 61,5 %), ніж із тривалим (32,4 %). Вищі значення показника (0,40–0,47 відн. од.) у 2,4 раза частіше ($p = 0,009$) виявляли у хворих із тривалим перебігом ІМ (40,5 %), ніж у пацієнтів із гострим перебігом захворювання (16,9 %). Дуже високі значення показника (0,48 відн. од.) характерні тільки для хворих із тривалим перебігом захворювання (27,1 %, в альтернативній групі – 0,0 %; $p < 0,001$).

Щодо показника мікрів'язкості внутрішньоклітинного вмісту, то його значення виявилися зниженими порівняно з контролем: на 22,1 % ($p < 0,001$) у хворих із гострим перебігом захворювання, на 25,1 % в пацієнтів із тривалим перебігом ІМ ($p < 0,001$). У дітей із тривалим перебігом хвороби цей показник на 9 % нижчий, ніж у групі з гострим перебігом ІМ ($p = 0,038$). Показник на рівні $< 1,70$ відн. од. більш характерний для осіб із тривалим перебігом хвороби, його визначали у 22,8 раза частіше (62,1 % випадків), ніж у групі з гострим перебігом хвороби (3 %, $p < 0,001$). Діапазон показника 1,71–1,80 відн. од. неспецифічний, його виявили в майже однакової кількості дітей двох груп ($p = 0,068$). Результат $> 1,81$ відн. од. визначили у 43,1 % пацієнтів із гострим перебігом ІМ, у 2,8 % дітей (в 15 разів рідше, $p < 0,001$) альтернативної групи.

Отже, у хворих обох груп визначили порушення біофізичної організації структури лімфоцитів: зниження в'язко-еластичних властивостей, підвищення проникності цитоплазматичної мембрани. У хворих із тривалим перебігом хвороби ці порушення виражені більше.

Оцінюючи імунологічні дані (табл. 3), встановили: з-поміж показників Т-системи імунітету для хворих із тривалим перебігом хвороби порівняно з альтернативною групою характерне зниження вмісту CD3 < 50 % (у 51,3 % і 26,2 % пацієнтів за групами відповідно; $p < 0,05$); CD4 < 31 % (у 62,1 % і 32,4 % відповідно, $p < 0,05$), CD8 < 15 % (у 37,8 % і 10,8 % відповідно, $p < 0,01$).

Отже, у хворих із тривалим перебігом захворювання вірогідно частіше визначали депресію Т-клітинної ланки імунітету ($p < 0,05$, $p < 0,01$).

Щодо цитокінового профілю, то в пацієнтів із тривалим перебігом хвороби порівняно з дітьми з гострим перебігом у 3,5 раза частіше визначали ІЛ-1 $< 20,0$ пг/мл (у 64,8 % і 18,5 % хворих відповідно); ФНПс $< 20,0$ пг/мл в 1,9 раза частіше (у 48,6 % і 24,6 % відповідно) і дуже високий ($> 30,1$ пг/мл) рівень ІЛ-4 (у 40,5 % і 20,0 % відповідно).

Таблиця 2. Показники біофізичної організації цитоплазматичної мембрани та внутрішньоклітинного середовища лімфоцитів крові хворих порівнюваних груп

Показники, одиниці вимірювання	Градації показника	Гострий перебіг, n = 65		Тривалий перебіг, n = 37		p
		абс.	%	абс.	%	
ШП ЕПР с. з., відн. од.	≤0,37	14	21,6	0	0	0,002
	0,38–0,39	40	61,5	12	32,4	0,005
	0,40–0,47	11	16,9	15	40,5	0,009
	≥0,48	0	0	10	27,1	<0,001
M ± m		0,38 ± 0,01 ^{1,2}		0,44 ± 0,01 ²		
Контроль, n = 28		0,25 ± 0,011				

¹: вірогідні відмінності щодо показників групи тривалого перебігу, p < 0,001; ²: вірогідні відмінності щодо групи контролю, p < 0,001.

Показники, одиниці вимірювання	Градації показника	Гострий перебіг, n = 65		Тривалий перебіг, n = 37		p
		абс.	%	абс.	%	
МВ ВС, відн. од.	≤1,70	2	3,0	23	62,1	<0,001
	1,71–1,80	35	53,9	13	35,1	0,068
	≥1,81	28	43,1	1	2,8	<0,001
M ± m		1,80 ± 0,05 ^{1,2}		1,64 ± 0,05 ²		
Контроль, n = 28		2,31 ± 0,12				

¹: вірогідні відмінності щодо групи тривалого перебігу, p = 0,038; ²: вірогідні відмінності щодо групи контролю, p < 0,001.

Таблиця 3. Імунні показники дітей груп порівняння

Показники, одиниці вимірювання	Градації показника	Гострий перебіг, n = 65		Тривалий перебіг, n = 37		p
		абс.	%	абс.	%	
CD3, %	≤50	17	26,2	19	51,3	<0,05
	51–60	17	26,2	11	29,8	>0,05
	≥61	31	47,6	7	18,9	<0,05
CD4, %	≤31	21	32,4	23	62,1	<0,05
	≥32	44	67,6	42	37,9	<0,05
CD8, %	≤15	7	10,8	14	37,8	<0,01
	16–30	32	49,2	19	51,4	>0,05
	≥31	26	40,0	4	10,8	<0,01
CD22, %	≤30	35	53,8	10	27,0	<0,05
	≥31	30	46,2	27	73,0	<0,05
ІЛ-1, пг/мл	≤20	12	18,5	24	64,8	<0,001
	20,1–30,0	10	15,4	6	16,2	>0,05
	≥30,1	43	66,1	7	19,0	<0,001
ІЛ-4, пг/мл	≤30	52	80,0	22	59,5	<0,05
	≥30,1	13	20,0	15	40,5	<0,05
ФНПа, пг/мл	≤20	16	24,6	18	48,6	<0,05
	20,1–30,0	14	21,5	7	18,9	>0,05
	≥30,1	35	53,9	12	32,5	<0,05
ІgА, г/л	≤1,0	21	32,3	20	54,1	<0,05
	≥1,1	44	67,7	17	45,9	<0,05
ІgМ, г/л	≤1,0	16	24,6	23	62,1	<0,001
	≥1,1	49	75,4	14	37,9	<0,001
ІgG, г/л	≤10,0	16	24,6	28	75,6	<0,001
	≥10,1	49	75,4	9	24,4	<0,001

Зважаючи на те, що між показниками імунної системи є взаємозв'язки, здійснили системний аналіз показників імунітету у групах методом кореляційних структур. На рис. 1 наведені кореляційні структури показників у групах, включали тільки вірогідні зв'язки.

За даними, що наведені на рис. 1, є вірогідна різниця кореляційних структур у групах за характером зв'язків. Відмінності кореляційних «портретів», що визначені за допомогою показника кореляційної різниці (ПКР), становили 90,6 %. Отже, вже в дебюті захворювання залежно від наступного перебігу формуються такі кореляційні патогенетичні матриці систем імунітету, що суттєво відрізняються архітектонікою.

Про принципові відмінності в організації функціонування системи імунітету в групах свідчать і відмін-

ності системоутворювальних показників кореляційних структур, тобто показників, що утворюють найбільшу кількість зв'язків з іншими ознаками.

У кореляційній структурі хворих із гострим перебігом захворювання системоутворювальним показником є концентрація CD22, що мала прямі зв'язки з ШП ЕПР с. з. (r = 0,57; p < 0,05); ІЛ-1 (r = 0,34; p < 0,05); CD3 (r = 0,45; p < 0,05), CD8 (r = 0,57; p < 0,05), зворотний – з ІgА (r = -0,30; p < 0,05).

Системоутворювальний показник кореляційної структури хворих із тривалим перебігом ІМ – рівень ІgМ, що позитивно корелював з ІgG (r = 0,32; p < 0,05), ІgА (r = 0,50; p < 0,05), негативно – зі ШП ЕПР с. з. (r = -0,49; p < 0,05), ФНПа (r = -0,57; p < 0,05) і CD4 (r = -0,43; p < 0,05).

На основі кореляційних структур методом максимального кореляційного шляху побудували кореляційні патогенетичні патерни (рис. 2). Сутність побудови патерна: з кореляційної структури беруть системоутворювальний показник, обирають ознаку, з якою він мав найтісніший зв'язок; потім визначають показник, який має найтісніший зв'язок із попереднім і так далі до відсутності зв'язку.

За даними рис. 2, патерни відрізняються за формою, змістом. Згідно з патерном гострого перебігу ІМ, підвищення CD22 (щодо норми) поєднується зі збільшенням концентрацій CD8, ІЛ-1, CD3, ІЛ-4 і зниженням ІgG, CD4 і ШП ЕПР с. з.

У хворих із тривалим перебігом збільшення рівня ІgM поєднується зі зниженням концентрації ФНП α , ІЛ-4 і збільшенням CD4, CD3, CD8 і ШП ЕПР с. з.

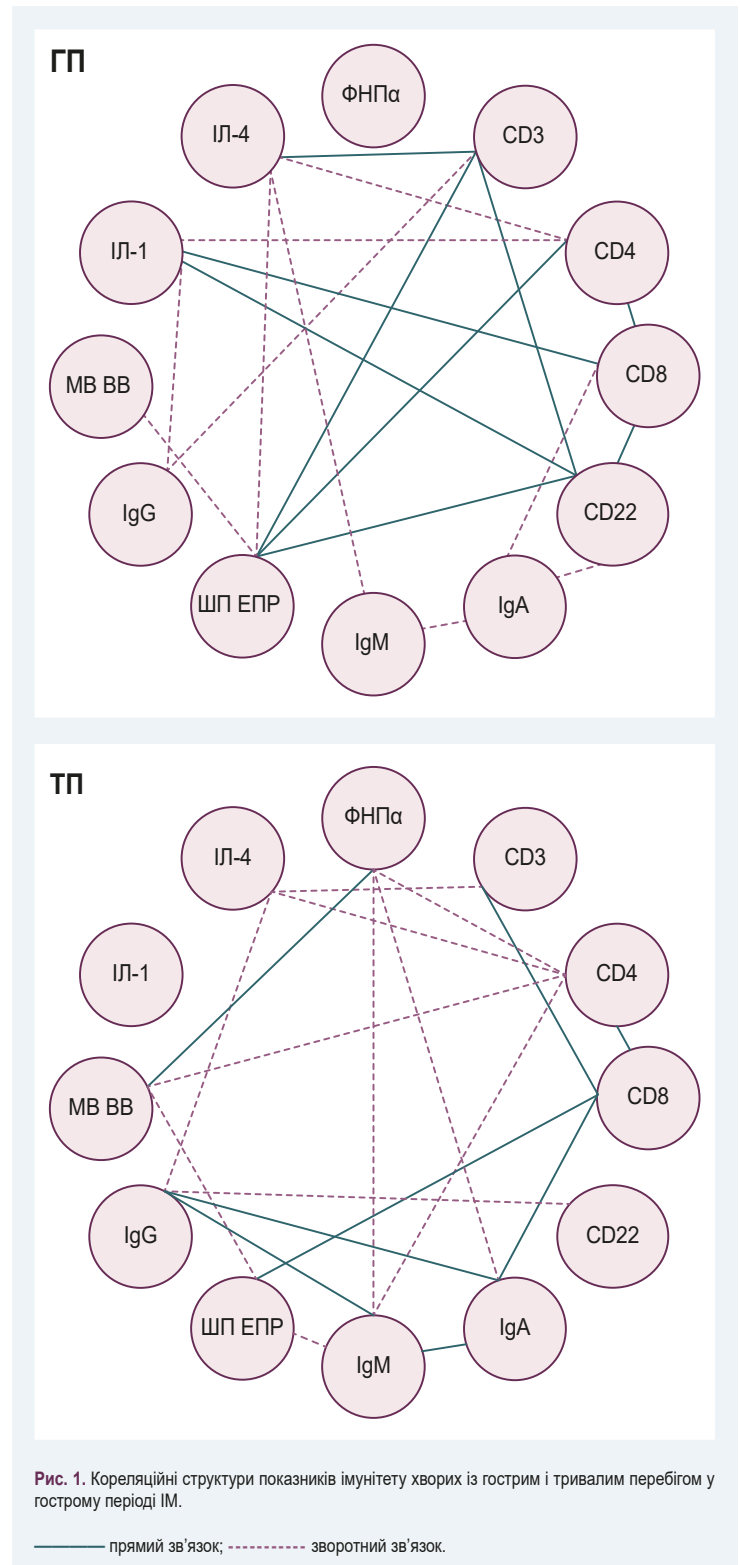
Функціонування патерна в пацієнтів із гострим перебігом має компенсаторну спрямованість, оскільки спрямоване на зниження збільшеної ШП ЕПР с. з., тобто порушень структурної організації цитоплазматичної мембрани лімфоцитів. У хворих із тривалим перебігом ІМ функціонування патерна має декомпенсаторну складову, зумовлює збільшення ШП ЕПР с. з., тобто поглиблення структурно-функціональних порушень мембрани лімфоцитів.

Обговорення

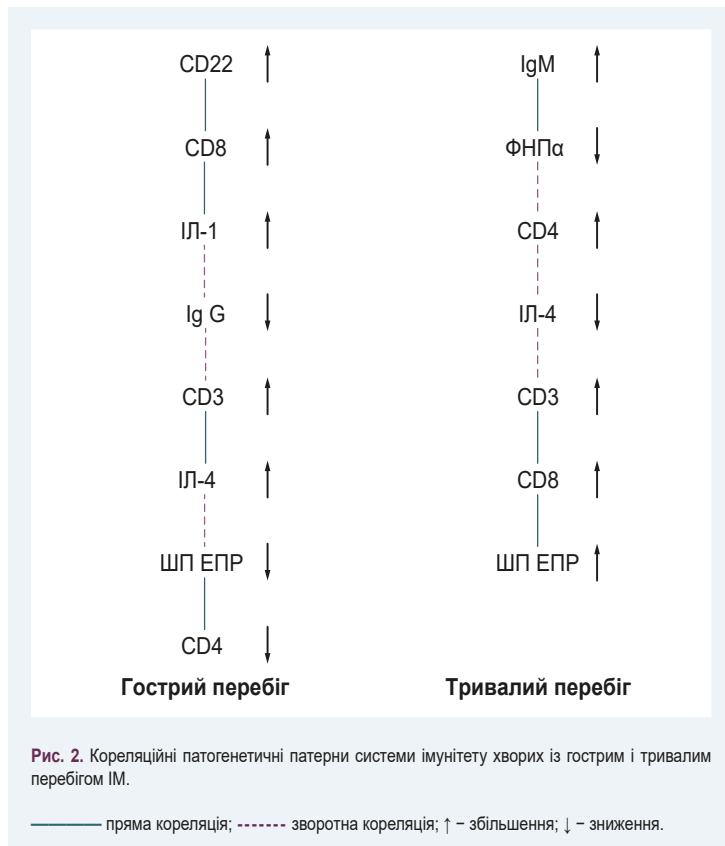
Результати дослідження в основному збігаються з даними фахової літератури, що присвячена вивченню перебігу інфекційних захворювань, зокрема інфекційного мононуклеозу, залежно від структурно-функціонального стану лімфоцитів крові хворих.

В останні роки опубліковано роботи, результати яких свідчать про важливу роль структурного стану імунокomпетентних клітин, як-от лімфоцитів, і його значення в реакції на антигенний подразник [17,18]. Припускають, що провідну роль у формуванні тривалого перебігу ІМ відіграє стан плазматичних мембран і цитоплазми лімфоцитів. Виражені порушення жорсткості мембрани лімфоцитів, на якій знаходиться весь їхній рецепторний апарат, призводять до порушення функціонування, а також передачі сигналу на внутрішньомембранні ферменти (циклічні нуклеотиди); порушення в'язкості внутрішньоклітинного вмісту лімфоцитів викликає порушення внутрішньоклітинного метаболізму. Ці явища, на нашу думку, – першопричина дисфункції Т-, і В-систем імунітету. Наші дані не суперечать результатам досліджень науковців, які вивчали клінічні аспекти різних варіантів перебігу ІМ у дітей [19].

Результати цього дослідження щодо структурної організації лімфоцитів крові хворих на ІМ у дебюті захворювання показали: середні значення ШП ЕПР с. з. і MB BB у дітей обох груп відрізняються від нормативних ($p < 0,001$). Значення ШП ЕПР с. з. у хворих із тривалим перебігом на 15,8 % перевищували відповідні показники пацієнтів із гострим перебігом ІМ ($p < 0,001$). Показник MB BB на 9 % нижчий у дітей із тривалим перебігом хвороби порівняно з групою гострого перебігу ($p = 0,038$). Аналогічні дані отримали й інші дослідники. Так, показано, що функціонування цитоплазматичної мембрани залежить від її мікров'яз-



кісних властивостей: при багатьох патологічних станах відбувається вірогідне зниження плинності плазматичних мембран лімфоцитів і збільшення їхнього негативного поверхневого заряду [17–19]. Інші автори навпаки вказують на збільшення мікров'язкості цитоплазматичної мембрани лімфоцитів, що пояснює імуносупресивний стан у деяких пацієнтів з інфекційними захворюваннями [20,21].



Оцінюючи імунологічні показники в гострий період ІМ, виявили: з боку показників Т-системи імунітету в пацієнтів із тривалим перебігом хвороби частіше виявляли депресію Т-клітинної ланки імунітету, ніж у пацієнтів із гострим перебігом. Ці дані відповідають результатам дослідження M. R. Chen, M. Hayashida [11, 22]. У роботі A. Merlo et al. показано, що низька кількість CD8+-лімфоцитів при інфекційних захворюваннях свідчить про зміни характеру реагування імунної системи; у хворого спостерігають млявий, тривалий перебіг хвороби із довгим періодом реконвалесценції та ускладненнями [23].

Щодо цитокінового профілю, то у хворих із тривалим перебігом хвороби порівняно з пацієнтами з гострим перебігом в 3,5 раза частіше визначали рівень ІЛ-1 <20,0 пг/мл (у 64,6 % і 18,5 % хворих відповідно); ФНП α <20,0 пг/мл – в 1,9 раза частіше (у 48,6 % і 24,6 % відповідно), дуже високий (>30,1 пг/мл) рівень ІЛ-4 (у 40,5 % і 20,0 % відповідно). Результати підтвердили, що варіант перебігу ІМ залежить від типу активації Т-хелперних клонів: гострий перебіг формується на тлі гіперпродукції прозапальних ІЛ-1, ФНП α і протизапального ІЛ-4 цитокінів, що показує активацію і Т1, і Т2-хелперної відповіді; тривалий перебіг – на тлі слабкої активації прозапальних інтерлейкінів (ІЛ-1, ФНП α) і значущої активації протизапального ІЛ-4, що відповідає імунній відповіді Т2-хелперного шляху. Таке співвідношення цитокінів може свідчити про перемикавання активованих Т-лімфоцитів із Th1-клітин, які контролюють розвиток клітинноопосередкованих механізмів імунного захисту, на Th2-хелпери, що визначають антитілоутворення та реакції негайної

IgE-залежної алергії. У науковій літературі наведені суперечливі думки щодо цього. Більшість дослідників указують на односпрямованість змін системного цитокінового реагування при сприятливому перебігу ІМ: гіперпродукція прозапальних цитокінів на тлі нестачі протизапальних, що забезпечує формування Th1-типу імунної відповіді [24,25]. Інші автори вважають, що дефіцит факторів захисту гуморальної ланки імунітету в гостру фазу інфекції – причина розвитку ускладнень і/або тривалості інфекційного процесу [26].

Як і в нашому дослідженні, K. Fish et al. показали: трансформація імунної відповіді за Th2-залежним шляхом призводить до порушення елімінації ЕБВ із розвитком несприятливого перебігу та наслідків захворювання [27,28].

З боку В-системи імунітету в пацієнтів із тривалим перебігом ІМ порівняно з хворими з гострим перебігом частіше визначали підвищену концентрацію CD22, а також низький рівень IgA, IgM (<1,1 г/л) і IgG (<10,0 г/л). Аналогічні дані наведені у фаховій літературі [29]. Отже, тривалий перебіг ІМ формується на тлі підвищеного вмісту CD22 і зниження антитілогенезу. Настільки парадоксальна ситуація, на нашу думку, пояснюється зниженням CD4, роль яких полягає в трансформуванні В-лімфоцитів (CD22) у плазматичні клітини, які продукують антитіла. Це припущення не збігається з висновками окремих авторів [30].

Результати дослідження свідчать: структурна організація лімфоцитів крові впливає на механізм імунної відповіді, змінюючи вміст Т-лімфоцитів, інтерлейкінів та імуноглобулінів, і в решті впливаючи на перебіг захворювання.

Висновки

1. У результаті дослідження структурного стану цитоплазматичної мембрани лімфоцитів крові хворих на ІМ у дебюті захворювання виявили: середні значення ШП ЕПР с. з. у дітей обох груп вірогідно перевищують нормативні ($p < 0,001$). Встановили також відмінності між групами хворих. Значення ШП ЕПР с. з. у хворих із тривалим перебігом на 15,8 % перевищували такі у хворих із гострим перебігом ІМ ($p < 0,001$). Щодо показника МВ ВВ, то його значення знижені порівняно з контролем: на 22,1 % у хворих із гострим перебігом захворювання ($p < 0,001$), на 25,1 % у пацієнтів із тривалим перебігом ІМ ($p < 0,001$). У дітей із тривалим перебігом хвороби показник на 9 % нижчий, ніж у групі пацієнтів із гострим перебігом ІМ.

2. У разі формування гострого перебігу ІМ у дітей спостерігали активацію і клітинної, і гуморальної ланки імунітету (підвищення відносного вмісту CD3+, CD4+, CD8+ та CD22+ і рівнів імуноглобулінів М, А). Для тривалого перебігу ІМ у дебюті хвороби характерна депресія Т-клітинної ланки імунітету (зниження відносного вмісту CD3+, CD4+ та CD8+ лімфоцитів, підвищення CD22+), а також гальмування антитілогенезу.

3. У початковому періоді маніфестації ІМ із гострим перебігом визначили активацію Т1 і Т2 хелперної відповіді (суттєве підвищення ІЛ-1, ФНП α , помірне збільшення ІЛ-4). Тривалий перебіг хвороби формується

на тлі дисбалансу про- і протизапальних цитокінів, що полягає в домінуванні вмісту ІЛ-4 над ІЛ-1, ФНПс.

Перспективи подальших досліджень. Зважаючи на нагальність проблеми інфекційного мононуклеозу в педіатричній практиці, наступні дослідження особливостей патогенезу є надзвичайно актуальними, особливо щодо поглиблення розуміння механізмів розвитку та прогнозування перебігу патології.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 25.08.2021

Після доопрацювання / Revised: 01.11.2021

Прийнято до друку / Accepted: 08.11.2021

Відомості про авторів:

Колесник Я. В., PhD, асистентка каф. дитячих інфекційних хвороб, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-2984-6563](https://orcid.org/0000-0003-2984-6563)

Брюханова Т. О., канд. біол. наук, асистентка каф. біологічної хімії, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8042-9063](https://orcid.org/0000-0002-8042-9063)

Слепченко М. Ю., асистентка каф. дитячих інфекційних хвороб, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-5539-2177](https://orcid.org/0000-0001-5539-2177)

Наконечна О. А., д-р мед. наук, професор, зав. каф. біологічної хімії, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-2614-1587](https://orcid.org/0000-0002-2614-1587)

Сорокіна О. Г., канд. мед. наук, асистентка каф. загальної та клінічної імунології та алергології, Харківський національний університет імені В. М. Каразіна, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-6646-544](https://orcid.org/0000-0001-6646-544)

Information about authors:

Kolesnyk Ya. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Kharkiv National Medical University, Ukraine. Briukhanova T. O., PhD, Assistant of the Department of Biological Chemistry, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Slepchenko M. Yu., Assistant of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Kharkiv National Medical University, Ukraine. Nakonechna O. A., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Biological Chemistry, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Sorokina O. H., MD, PhD, Assistant of the Department of General and Clinical Immunology and Allergology, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Колесник Я. В., PhD, ассистент каф. детских инфекционных болезней, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Брюханова Т. А., канд. биол. наук, ассистент каф. биологической химии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Слепченко М. Ю., ассистент каф. детских инфекционных болезней, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Наконечная О. А., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. биологической химии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Сорокина О. Г., канд. мед. наук, ассистент каф. общей и клинической иммунологии и алергологии, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина.

Список литературы

[1] Yang Y., Gao F. Clinical characteristics of primary and reactivated Epstein-Barr virus infection in children. *Journal of medical virology*. 2020. Vol. 92, Iss. 12. P. 3709-3716. <https://doi.org/10.1002/jmv.26202>

- [2] Epidemiology of Epstein-Barr virus infection and infectious mononucleosis in the United Kingdom / A. Kuri, B. Jacobs, N. Vickaryous et al. *BMC Public Health*. 2020. Vol. 20, Iss. 1. P. 912. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09049-x>
- [3] Primary Epstein-Barr virus infection with and without infectious mononucleosis / K. Rostgaard, H. Balfour, R. Jarrett et al. *PLoS one*. 2019. Vol. 14, Iss. 12. P. e0226436. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226436>
- [4] Ebell M. Infectious Mononucleosis. *JAMA*. 2016. Vol. 315, Iss. 14. P. 1532.
- [5] Clinical differentiation of infectious mononucleosis that is caused by Epstein-Barr virus or cytomegalovirus: A single-center case-control study in Japan / T. Ishii, Y. Sasaki, T. Maeda et al. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2019. Vol. 25, Iss. 6. P. 431-436. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2019.01.012>
- [6] Fujiwara S., Nakamura H. Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection: Is It Immunodeficiency, Malignancy, or Both? *Cancers*. 2020. Vol. 12, Iss. 11. P. 3202. <https://doi.org/10.3390/cancers12113202>
- [7] Stanfield B. A., Luftig M. A. Recent advances in understanding Epstein-Barr virus. *F1000Research*. 2017. Vol. 6. P. 386. <https://doi.org/10.12688/f1000research.10591.1>
- [8] Long H. M., Meckiff B. J., Taylor G. S. The T-cell Response to Epstein-Barr Virus—New Tricks From an Old Dog. *Frontiers in immunology*. 2019. Vol. 10. P. 2193. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02193>
- [9] Revisiting the Tissue Microenvironment of Infectious Mononucleosis: Identification of EBV Infection in T Cells and Deep Characterization of Immune Profiles / M. Barros, G. Vera-Lozada, P. Segges et al. *Frontiers in immunology*. 2019. Vol. 10. P. 146. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00146>
- [10] Spontaneously Ruptured Spleen Samples in Patients With Infectious Mononucleosis / M. M. Silézar, C. C. Muñoz, J. D. Solano-Iturri et al. *American Journal of Clinical Pathology*. 2018. Vol. 150, Iss. 4. P. 310-317. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqy056>
- [11] Establishment and characterization of a novel Hodgkin lymphoma cell line, AM-HLH, carrying the Epstein-Barr virus genome integrated into the host chromosome / M. Hayashida, M. Daibata, E. Tagami et al. *Hematological Oncology*. 2016. Vol. 35, Iss. 4. P. 567-575. <https://doi.org/10.1002/hon.2369>
- [12] Epstein-Barr virus NK and T cell lymphoproliferative disease: report of a 2018 international meeting / J. I. Cohen, K. Iwatsuki, Y. H. Ko et al. *Leukemia & Lymphoma*. 2019. Vol. 61, Iss. 4. P. 808-819. <https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1699080>
- [13] Kimura H., Fujiwara S. Overview of EBV-Associated T/NK-Cell Lymphoproliferative Diseases. *Frontiers in pediatrics*. 2019. Vol. 6. P. 417. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00417>
- [14] Ko Y.-H. Epstein-Barr virus-positive T/NK-cell lymphoproliferative diseases in children and adolescents. *Precision and Future Medicine*. 2018. Vol. 2, Iss. 1. P. 1-7. <https://doi.org/10.23838/pfm.2017.00198>
- [15] Dynamic Distribution and Clinical Value of Peripheral Lymphocyte Subsets in Children with Infectious Mononucleosis / L. Chen, X. Chen, W. Yao et al. *Indian journal of pediatrics*. 2021. Vol. 88, Iss. 2. P. 113-119. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03319-7>
- [16] Brustolon M., Giamello E. *Electron paramagnetic resonance* / eds. M. Brustolon, E. Giamello. Hoboken, N.J : John Wiley & Sons, Inc, 2009. 560 p.
- [17] Arashiki N., Takakuwa Y. Maintenance and regulation of asymmetric phospholipid distribution in human erythrocyte membranes: implications for erythrocyte functions. *Current opinion in hematology*. 2017. Vol. 24, Iss. 3. P. 167-172. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000326>
- [18] The mystery of membrane organization: composition, regulation and roles of lipid rafts / E. Sezgin, I. Levental, S. Mayor, C. Eggeling. *Nature reviews. Molecular cell biology*. 2017. Vol. 18, Iss. 6. P. 361-374. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.16>
- [19] Tracking post-infectious fatigue in clinic using routine Lab tests / J. M. Harvey, G. Broderick, A. Bowie et al. *BMC pediatrics*. 2016. Vol. 16. P. 54. <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0596-8>
- [20] Baxter A. A., Poon I. K., Hulett M. D. The lure of the lipids: how defensins exploit membrane phospholipids to induce cytolysis in target cells. *Cell death & disease*. 2017. Vol. 8, Iss. 3. P. e2712. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.69>
- [21] Lipid engineering reveals regulatory roles for membrane fluidity in yeast flocculation and oxygen-limited growth / D. Degreif, T. de Rond, A. Bertl et al. *Metabolic engineering*. 2017. Vol. 41. P. 46-56. <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2017.03.002>
- [22] Chen M. R. Epstein-barr virus, the immune system, and associated diseases. *Frontiers in microbiology*. 2011. Vol. 2, P. 5. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00005>
- [23] The interplay between Epstein-Barr virus and the immune system: rationale for adoptive cell therapy of EBV-related disorders / A. Merlo, R. Turrini, R. Dolcetti et al. *Haematologica*. 2010. Vol. 95, Iss. 10. P. 1769-1777. <https://doi.org/10.3324/haematol.2010.023689>

- [24] NK-cell post-transplant lymphoproliferative disease with chronic active Epstein-Barr virus infection-like clinical findings / T. Iemura, T. Kondo, M. Hishizawa et al. *International journal of infectious diseases*. 2019. Vol. 88. P. 31-33. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.07.039>
- [25] Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection / H. Kimura, T. Morishima, H. Kanegame et al. *Journal of infectious diseases*. 2003. Vol. 187, Iss. 4. P. 527-533. <https://doi.org/10.1086/367988>
- [26] Fukuda M., Kawaguchi Y. Role of the immunoreceptor tyrosine-based activation motif of latent membrane protein 2A (LMP2A) in Epstein-Barr virus LMP2A-induced cell transformation. *Journal of virology*. 2014. Vol. 88, Iss. 9. P. 5189-5194. <https://doi.org/10.1128/JVI.03714-13>
- [27] Fish K., Chen J., Longnecker R. Epstein-Barr virus latent membrane protein 2A enhances MYC-driven cell cycle progression in a mouse model of B lymphoma. *Blood*. 2014. Vol. 123, Iss. 4. P. 530-540. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-07-517649>
- [28] Cen O., Longnecker R. Latent Membrane Protein 2 (LMP2). *Current topics in microbiology and immunology*. 2015. Vol. 391. P. 151-180. https://doi.org/10.1007/978-3-319-22834-1_5
- [29] Clinical utility of measuring Epstein-Barr virus-specific cell-mediated immunity after HSCT in addition to virological monitoring: results from a prospective study / A. Chiereghin, G. Piccirilli, T. Belotti et al. *Medical microbiology and immunology*. 2019. Vol. 208, Iss. 6. P. 825-834. <https://doi.org/10.1007/s00430-019-00629-2>
- [30] Tangye S. G., Palendira U., Edwards E. S. Human immunity against EBV-lessons from the clinic. *The Journal of experimental medicine*. 2017. Vol. 214, Iss. 2. P. 269-283. <https://doi.org/10.1084/jem.20161846>
- [14] Ko, Y. -H. (2018). Epstein-Barr virus-positive T/NK-cell lymphoproliferative diseases in children and adolescents. *Precision and Future Medicine*, 2(1), 1-7. <https://doi.org/10.23838/pfm.2017.00198>
- [15] Chen, L., Chen, X., Yao, W., Wei, X., Jiang, Y., Guan, J., Liu, X., Xie, Y., Lu, H., Qian, J., Zhang, Z., Wu, L., & Lin, X. (2021). Dynamic Distribution and Clinical Value of Peripheral Lymphocyte Subsets in Children with Infectious Mononucleosis. *Indian journal of pediatrics*, 88(2), 113-119. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03319-7>
- [16] Brustolon, M., & Giamello, E. (Eds.). (2009). *Electron paramagnetic resonance*. Hoboken, N. J: John Wiley & Sons, Inc.
- [17] Arashiki, N., & Takakuwa, Y. (2017). Maintenance and regulation of asymmetric phospholipid distribution in human erythrocyte membranes: implications for erythrocyte functions. *Current opinion in hematology*, 24(3), 167-172. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000326>
- [18] Sezgin, E., Levental, I., Mayor, S., & Eggeling, C. (2017). The mystery of membrane organization: composition, regulation and roles of lipid rafts. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 18(6), 361-374. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.16>
- [19] Harvey, J. M., Broderick, G., Bowie, A., Barnes, Z. M., Katz, B. Z., O'Gorman, M., Vernon, S. D., Fletcher, M. A., Klimas, N. G., & Taylor, R. (2016). Tracking post-infectious fatigue in clinic using routine Lab tests. *BMC pediatrics*, 16, 54. <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0596-8>
- [20] Baxter, A. A., Poon, I. K., & Hulet, M. D. (2017). The lure of the lipids: how defensins exploit membrane phospholipids to induce cytolysis in target cells. *Cell death & disease*, 8(3), e2712. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.69>
- [21] Degreif, D., de Rond, T., Bertl, A., Keasling, J. D., & Budin, I. (2017). Lipid engineering reveals regulatory roles for membrane fluidity in yeast flocculation and oxygen-limited growth. *Metabolic engineering*, 41, 46-56. <https://doi.org/10.1016/j.ymben.2017.03.002>
- [22] Chen M. R. (2011). Epstein-barr virus, the immune system, and associated diseases. *Frontiers in microbiology*, 2, 5. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00005>
- [23] Merlo, A., Turrini, R., Dolcetti, R., Martorelli, D., Muraro, E., Comoli, P., & Rosato, A. (2010). The interplay between Epstein-Barr virus and the immune system: a rationale for adoptive cell therapy of EBV-related disorders. *Haematologica*, 95(10), 1769-1777. <https://doi.org/10.3324/haematol.2010.023689>
- [24] Iemura, T., Kondo, T., Hishizawa, M., Yamashita, K., Kimura, H., & Takaori-Kondo, A. (2019). NK-cell post-transplant lymphoproliferative disease with chronic active Epstein-Barr virus infection-like clinical findings. *International journal of infectious diseases*, 88, 31-33. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.07.039>
- [25] Kimura, H., Morishima, T., Kanegane, H., Ohga, S., Hoshino, Y., Maeda, A., Imai, S., Okano, M., Morio, T., Yokota, S., Tsuchiya, S., Yachie, A., Imashuku, S., Kawa, K., Wakiguchi, H., & Japanese Association for Research on Epstein-Barr Virus and Related Diseases (2003). Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection. *The Journal of infectious diseases*, 187(4), 527-533. <https://doi.org/10.1086/367988>
- [26] Fukuda, M., & Kawaguchi, Y. (2014). Role of the immunoreceptor tyrosine-based activation motif of latent membrane protein 2A (LMP2A) in Epstein-Barr virus LMP2A-induced cell transformation. *Journal of virology*, 88(9), 5189-5194. <https://doi.org/10.1128/JVI.03714-13>
- [27] Fish, K., Chen, J., & Longnecker, R. (2014). Epstein-Barr virus latent membrane protein 2A enhances MYC-driven cell cycle progression in a mouse model of B lymphoma. *Blood*, 123(4), 530-540. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-07-517649>
- [28] Cen, O., & Longnecker, R. (2015). Latent Membrane Protein 2 (LMP2). *Current topics in microbiology and immunology*, 391, 151-180. https://doi.org/10.1007/978-3-319-22834-1_5
- [29] Chiereghin, A., Piccirilli, G., Belotti, T., Prete, A., Bertuzzi, C., Gibertoni, D., Gabrielli, L., Turello, G., Borgatti, E. C., Barbato, F., Sessa, M., Arpinati, M., Bonifazi, F., & Lazzarotto, T. (2019). Clinical utility of measuring Epstein-Barr virus-specific cell-mediated immunity after HSCT in addition to virological monitoring: results from a prospective study. *Medical microbiology and immunology*, 208(6), 825-834. <https://doi.org/10.1007/s00430-019-00629-2>
- [30] Tangye, S. G., Palendira, U., & Edwards, E. S. (2017). Human immunity against EBV-lessons from the clinic. *The Journal of experimental medicine*, 214(2), 269-283. <https://doi.org/10.1084/jem.20161846>

References