37. *Гедике Г., Хотама П., Хайнкинг Б.* Болезнь Кавасаки – новые данные. Вопросы современной педиатрии. 2010; 9 (1): 104–115.

38. 5 year old boy is the first recorded death from covid-19 related inflammatory syndrome in the U.S. https://www.elitereaders.com/cdc-issues-warning-over-mystery-covid-related-inflammatory-syndrome-or-mis-c/

39. *Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al.* An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. Lancet. 2020 Jun 6; 395 (10239): 1771–1778. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X

40. *Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al.* Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. Circulation. 2020 May 17; 142 (5): 429–436. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360

41. *Singhal T.* A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). Indian J. Pediatr. 2020; 87 (4): 281–286. doi: 10.1007/s12098-020-03263-6

© Коллектив авторов, 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-226-231
https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-226-231

А.В. Пермякова[1], А.В. Сажин[1], Е.В. Мелехина[2], А.В. Горелов[2]

ВОЗМОЖНОСТИ БИОЛОГИЧЕСКОГО И МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА–БАРР

[1]ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера МЗ РФ, г. Пермь,
[2]ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва, РФ

В обзоре представлены биологические и математические модели инфекционного процесса, вызванного вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ). Существование ВЭБ в организме хозяина можно описать циклом из 6 последовательных стадий, каждая из которых имеет свой независимый вариант иммунного регулирования. Описан феномен вирусовыделения в биологические жидкости, в частности в слюну, смоделированный при помощи дифференциальных уравнений. Применение математического моделирования позволяет дополнить существующие знания о патогенезе инфекционного процесса, вызванного ВЭБ, а также определить пороговые уровни выделения вируса в нестерильных средах для диагностики активных форм инфекции.

Ключевые слова: *вирус Эпштейна–Барр, патогенез, математическая модель.*

Цит.: *А.В. Пермякова, А.В. Сажин, Е.В. Мелехина, А.В. Горелов. Возможности биологического и математического моделирования инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99 (6): 226–231.*

A.V. Permyakova[1], A.V. Sazhin[1], E.V. Melekhina[2], A.V. Gorelov[2]

POSSIBILITIES OF BIOLOGICAL AND MATHEMATICAL MODELING OF THE INFECTION CAUSED BY EPSTEIN–BARR VIRUS

[1]Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm,
[2]Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

The review presents the existing biological and mathematical models of the infection process caused by the Epstein–Barr virus. The existence of the Epstein–Barr virus in the host organism can be described by a model representing a cycle of six consecutive stages, each of them has its own independent variant of immune regulation. The phenomenon of virus excretion in biological fluids, in particular, in saliva, is modeled using differential equations. Usage of mathematical modeling allows us to supplement existing knowledge about the pathogenesis of the infectious process caused by the Epstein–Barr virus, as well as to determine threshold levels of virus isolation in non-sterile environments for the diagnosis of active forms of infection.

Keywords: *Epstein–Barr virus, pathogenesis, mathematical model.*

Quote: *A.V. Permyakova, A.V. Sazhin, E.V. Melekhina, A.V. Gorelov. Possibilities of biological and mathematical modeling of the infection caused by Epstein–Barr virus. Pediatria n.a. G.N. Speransky. 2020; 99 (6): 226–231.*

Контактная информация:
Пермякова Анна Владимировна – к.м.н., доц. каф. детских инфекционных болезней ФГБОУ ВО ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера МЗ РФ
Адрес: Россия, 614010, г. Пермь, ул. Соловьева, 9а
Тел.: (342) 244-05-35, **E-mail:** derucheva@mail.ru
Статья поступила 6.11.19,
принята к печати 24.11.20.

Contact Information:
Permyakova Anna Vladimirovna – MD, PhD, associate prof. of Pediatric Infectious Diseases Department, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner
Address: Russia, 614010, Perm, ul. Solovyeva, 9a
Phone: (342) 244-05-35, **E-mail:** derucheva@mail.ru
Received on Nov. 6, 2019,
submitted for publication on Nov. 24, 2020.

Научное познание мира невозможно без производства истинных знаний о действительности, оно нацелено на открытие объективных законов на основе обобщения реальных фактов. Каждый объект в процессе исследования рассматривается как большая и сложная система и одновременно как элемент более общей системы, в этом заключается системный подход к процессу познания. В настоящее время для научных исследований принято выделять следующие методы познания: общелогический, эмпирический и теоретический. К общелогическим методам познания относятся анализ, синтез, сравнение, абстрагирование, обобщение, индукция, дедукция, аналогия и моделирование. Сущность моделирования как метода исследования состоит в воспроизведении отдельных признаков изучаемого объекта, для чего специально создается тождественная модель, замещающая его. Этот метод часто применяется в биологических и медицинских науках, когда исследования в реальных условиях функционирования объекта затруднительны, так как биологический и медицинский материал изменчив и подвержен влиянию многочисленных сложных факторов, взаимодействующих между собой. Иммунология, генетика, патогенез инфекционных заболеваний – это особенно динамично развивающиеся сегодня отрасли медико-биологических дисциплин, где находят широкое применение методы экспериментального и математического моделирования.

Экспериментальное моделирование предусматривает использование в качестве моделей как животных, так и культуры клеток различных типов, выделенных из организма и поддерживаемых в жизнеспособном состоянии в искусственных условиях.

Математическое моделирование предполагает создание некоего математического описания, которое в определенной степени задает поведение исследуемых систем. Такое описание и называется математической моделью. Принято выделять два класса математических моделей: аналитические и имитационные. В первом случае свойства или поведение оригинала описывают математическими зависимостями [1]. Когда система-оригинал состоит из множества подсистем, поведение которых неопределенно и зависит от случайных внешних факторов, ее функционирование описывается имитационными моделями. Примером имитационного моделирования может служить математическая иммунология, сложившаяся в самостоятельную дисциплину в 70-х годах прошлого столетия. Одной из первых работ стала модель А.В. Молчанова (1970), описывающая иммунный ответ системой из двух дифференциальных уравнений [2], и J.S. Hege, G. Cole (1966), которые построили уравнение, описывающее изменение количества циркулирующих антител в зависимости от числа плазматических клеток [3]. Далее это направление развивали G.I. Bell [4], Г.И. Марчук и соавт. [5], А.А. Романюха [6].

Математическое моделирование – это способ строгой организации данных и способ логичного прогнозирования на основе математических гипотез [7]. Современные математические модели используют дифференциальные уравнения, теорию стохастических процессов, симуляцию на основе агентов, 3D-виртуальное моделирование и многое другое [8]. В предлагаемом обзоре представлены примеры имитационного математического моделирования с помощью дифференциальных уравнений инфекционного процесса, вызванного вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ).

ВЭБ представляет собой вирус герпеса человека 4 типа, которым инфицированы примерно 95% населения планеты. Вирус обладает уникальными биологическими свойствами, он способен сохраняться в В-лимфоцитах практически каждого человека в течение всей его жизни [9]. В то же время показана его роль в развитии целого ряда различных новообразований лимфоидного и эпителиального происхождения, таких как лимфома Беркитта, лимфома Ходжкина, СПИД-ассоциированные В-клеточные лимфомы, Т-лимфомы различного происхождения и др. [10]. Кроме того, по результатам исследований последних лет установлено, что инфекция, вызванная ВЭБ, является необходимым условием для развития рассеянного склероза, хотя точная его роль еще не полностью понятна [11].

ВЭБ был обнаружен в 1964 г., и к 2000 г. был накоплен большой объем информации, касающейся его молекулярной и клеточной биологии, иммунологии, эпидемиологии и клинических проявлений заболеваний, им вызванных. Однако результаты этих исследований были фрагментарными, и долгое время ученым не удавалось объяснить феномен пожизненной персистенции ВЭБ. Например, было давно известно, что в отличие от большинства других герпесвирусов человека ВЭБ способен существовать в культуре тканей (in vitro), а именно в пролиферирующих В-лимфобластах, росту которых способствуют латентные вирусные белки (процесс известен под названием «иммортализация»). Однако в процессе дальнейших исследований было обнаружено, что in vivo вирус находится совсем в других клетках, а именно в В-клетках памяти, где экспрессия вирусных белков не происходит [12]. Для разрешения этого противоречия на основании экспериментальных исследований на культурах клеток и обобщения теоретических знаний D.A. Thorley-Lawson (1999) предложил графическую модель зародышевого (герминативного) центра (рис. 1). В течение последующих 15 лет сотрудниками его научной группы были проведены биологические исследования, в ходе которых подтверждены надежность и предсказательность модели, описывающей жизненный цикл ВЭБ. Таким образом, было установлено, что для своей жизнедеятельности вирус приспособился использовать нормальные В-лимфоциты и эволюционировал впоследствии так, чтобы не нарушать гомеостаз организма хозяина.

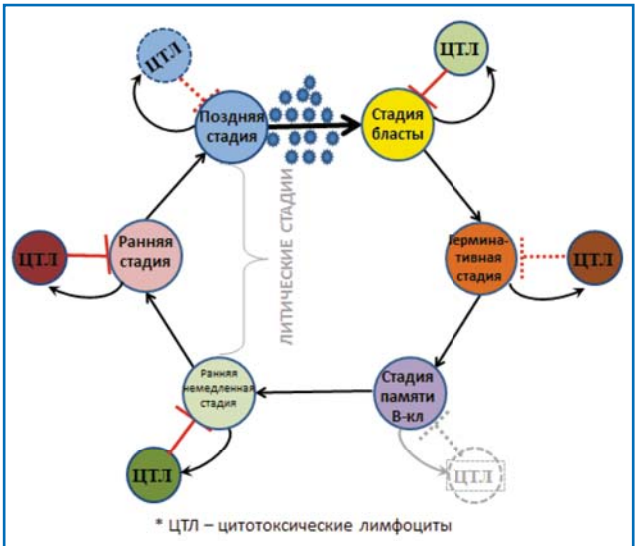

Рис. 1. Модель циклического патогена [15]. Доступно через лицензию: CCBY 4.0
Стадия 1 – бласта. Вирус (антиген) пересекает эпителиальный барьер миндалин, в лимфоидной ткани (первичный фолликул) которого происходит распознавание В-клетками антигена. Активированные антигеном В-клетки начинают интенсивно делиться, образуя бластные формы. Примерно через неделю после активной иммунизации первичный фолликул, содержащий интенсивно-пролиферирующие В-лимфоциты, преобразуется в герминативный центр. Стадия 2 – герминативный центр. Здесь происходит дихотомия: В-лимфоцит либо станет В-лимфоцитом памяти (стадия 3), либо плазматической клеткой, синтезирующей антитела заданной специфичности. Стадия 3 – В-клетки памяти. ВЭБ-инфицированные В-лимфоциты памяти составляют более 90% всех В-клеток, деление на данной стадии происходит с целью поддержания гомеостаза, никакие белки, кроме EBNA1, не экспрессируются. Стадия 4 – литическая, состоит из 3 подстадий: немедленная ранняя, ранняя и поздняя, завершающиеся высвобождением вируса, который может вновь заразить В-лимфоциты или эпителиальные клетки.
Каждая стадия регулируется (не регулируется) иммунным ответом посредством цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ).

Модель герминативного центра, она же циклическая модель патогена (cyclic pathogen model, CPM), наиболее удачно объясняет сложную биологию вируса [13]. Согласно данной модели существование ВЭБ в организме хозяина может быть представлено в виде цикла из 6 стадий – стадия бластной клетки (пролиферации); стадия «герминативного центра» в лимфатическом фолликуле; стадия ВЭБ-инфицированных В-клеток памяти; литическая стадия генерации новых вирионов, состоящая из 3 подэтапов. Первая стадия цикла развивается в кровеносном русле, где инфицированные В-лимфоциты становятся пролиферирующими клетками-бластами. Вторая стадия цикла происходит в герминативном центре лимфатического фолликула, куда мигрируют В-лимфоциты, дифференцирующиеся в В-клетки памяти, при этом происходит экспрессия всех вирусных генов, кодирующих латентные белки вируса. На этом этапе возможна злокачественная трансформация инфицированных клеток под действием генов белков латентной инфекции. Ген *EBNA-1* играет важную роль в образовании стабильной, способной к неограниченному размножению («бессмертной») клеточной линии, латентные мембранные белки LMP1, LMP2A и LMP2B осуществляют подавление реактивации вируса из латентного состояния [12]. Таким образом, циклическая модель дает объяснение происхождению ВЭБ-ассоциированных лимфом. Считается, что лимфома Беркитта и болезнь Ходжкина происходят из латентно инфицированных В-клеток герминативного центра, которые не смогли успешно дифференцироваться в В-клетки памяти [14]. В третью стадию В-клетки памяти циркулируют в периферической крови, редко экспрессируя вирусные белки (только EBNA-1) [15]. В-клетки памяти составляют более 90% всех В-лимфоцитов, и только около 2–3% из них способны к клеточному делению, что соответствует скорости деления нормальных В-клеток [7]. Период полураспада как ВЭБ-инфицированных, так и ВЭБ-неинфицированных В-клеток памяти практически идентичен – 7,5±3,7 и 11±4 дня соответственно [16]. Таким образом, пул латентно ВЭБ-инфицированных В-клеток памяти копирует биологию нормальных В-клеток памяти организма-хозяина. Четвертую, литическую стадию процесса инициирует та часть латентно инфицированных В-клеток, которые дифференцируются в плазматические клетки. Эта стадия разбита на три дискретных подэтапа, независимо распознающихся иммунным ответом – немедленный ранний, ранний и поздний. В результате литического цикла происходит генерация новых вирионов, инфицирующих эпителиальные клетки лимфоидных образований кольца Пирогова–Вальдейера, где вирус воспроизводится с высокой скоростью и непрерывно высвобождается в слюну относительно стабильно в течение коротких периодов (часов-дней). При этом в течение более длительных периодов (месяц, год) уровень вирусовыделения изменяется довольно значительно (на 3,5–5,5 порядка) [16].

Контакт вирусных антигенов с клетками иммунной системы приводит к запуску иммунного ответа. Ведущую роль в элиминации ВЭБ-инфицированных клеток играет иммунный ответ по Т-клеточному типу с участием специфических цитотоксических CD8-лимфоцитов. У здоровых носителей вируса наблюдается динамическое равновесие между ВЭБ-инфицированными клетками и Т-клеточным ответом. Однако ВЭБ в ряде случаев вмешивается в регуляцию иммунного ответа цитокинами, вызывая угнетение иммунных реакций по клеточному типу. В результате происходит нарушение формирования противовирусного иммунного ответа по клеточному типу с его поляризацией в сторону Th2-типа [17].

Представленная выше циклическая модель патогена Thorley-Lawson, подтвержденная результатами исследований на биологических объектах, объяснила пожизненное существование ВЭБ в организме человека, его возможную роль в формировании соматической патологии, определяемую наличием иммунного контроля. Однако оставались нерешенными вопросы диагностических критериев активных форм ВЭБ-

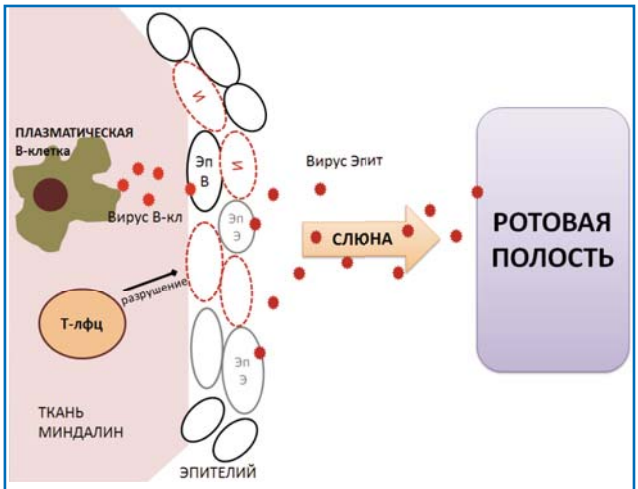

Рис. 2. Инфекция эпителиальных клеток: модель выделения вируса в слюну [23].
Реактивация латентно инфицированных В-клеток приводит к образованию плазматических В-клеток, которые инициируют выработку вируса (Вирус В-кл).
ЭпВ – эпителиальные клетки, инфицированные вирусом, выделенные из В-клеток (Вирус В-кл), – овал черного цвета; ЭпЭ – эпителиальные клетки, инфицированные вирусом, высвобожденным из эпителиальных клеток (Вирус эпит), – овал серого цвета: Вирус В-кл (красный цвет) – вирус, происходящий из В-клетки, инфицирует эпителиальную клетку, и она становится ЭпВ; вирус эпит (бордовый цвет) – вирус, высвобожденный из эпителиальных клеток, инфицирует эпителиальную клетку, и она становится ЭпЭ; и – инфицированные эпителиальные клетки подвергаются иммунному ответу ЦТЛ.

инфекции и определения показаний к проведению противовирусной терапии. С этой целью в 2011 г. группой ученых (Delgado-Eckert и Shapiro) был дан детальный математический анализ циклической модели ВЭБ с помощью дифференциальных уравнений [18]. Так как на каждой стадии модели взаимодействуют по две популяции лимфоцитов (инфицированные В-лимфоциты и цитотоксические лимфоциты), то существуют два уравнения, описывающие скорость их изменения, всего 12 уравнений для 6 стадий. Установлено, что только одно решение данной системы уравнений является биологически значимым, соответствующим устойчивому равновесию системы. Предполагается, что это уникальное, биологически значимое стабильное положение, стремящееся к равновесию при любом возмущении, соответствует длительной постоянной инфекции ВЭБ. Биологически это означает стабильно низкий уровень вирусной репродукции (примерно одна инфицированная клетка на 5 мл крови) на протяжении всей жизни хозяина [16].

Гипотеза о том, что циклическая модель соответствует долгосрочной ВЭБ-инфекции, обсуждена в исследовании J.B. Hawkins (2013), в котором математически вычислена биологическая достоверность иммунного ответа на каждой из стадий инфекционного процесса [15]. Шесть стадий в теории имеют 26–64 возможные комбинации иммунного регулирования, и только 4 из них биологически достоверны. Именно эти 4 варианта контролируют практически все этапы ВЭБ-инфекции – 93%. Оставшиеся 7% комбинаций никогда не были подтверждены в экспериментах на биологических объектах. Таким образом, согласно выводам автора, в 93% случаев иммунному надзору подлежат пролиферирующие бластные В-лимфоциты, лимфоциты немедленной ранней и ранней литической стадий. То есть иммунная система способна предотвращать развитие опухоли и острого инфекционного процесса, вызванного ВЭБ, а ее неэффективность связана с индивидуальными генетическими особенностями организма хозяина. Математическое моделирование также предсказывает варианты сочетания стадий цикла ВЭБ, недоступных иммунному надзору (по убывающей вероятности): 1) циркулирующие в периферической крови В-клетки памяти (55%), 2) В-клетки памяти и В-лимфоциты герминативного центра лимфатического фолликула (26%), 3) В-клетки памяти и В-лимфоциты поздней литической стадии (7,9%), 4) В-клетки памяти, В-лимфоциты герминативного центра и В-лимфоциты поздней литической стадии (3,8%). Предсказанное биологической моделью (и затем подтвержденное математически) существование вируса в виде замкнутого цикла объясняет устойчивость всей системы в отношении внешних воздействий, вызванных, например, введением антивирусного средства, что имеет важнейшее практическое значение для терапии ВЭБ-ассоциированных патологических состояний. Так, согласно расчетам, произведенным на модели, для того, чтобы полностью устранить ВЭБ из организма, терапевтическое воздействие должно снижать производство вируса в 10^4 раза или более. Экспериментальное подтверждение этому было получено в исследовании Y. Hoshino [19], который определил, что валацикловир в дозе 500 мг/сут способен эффективно очистить организм от ВЭБ в течение 11 (!) лет и только при условии, что за это время не произойдет реинфицирования другим штаммом ВЭБ.

ВЭБ способен инфицировать не только В-лимфоциты, но и эпителиальные клетки лимфоглоточного кольца, в которых инфекционный процесс всегда литический с выделением вируса в слюну (рис. 2).

Известно, что эпителий миндалин человека гетерогенен и содержит клетки, имеющие различную восприимчивость к ВЭБ in vitro, что, возможно, определяет уровень вирусовыделения [20]. Предполагается, что к эпителиальным клеткам вирус доставляют В-лимфоциты, являющиеся основным резервуаром ВЭБ, далее происходят быстрый вирусный трансцитоз от апикальных к базолатеральным мембранам эпителиальных клеток и секреция вирусного потомства из эпителия в слюну [21]. Таким образом, в эпителиоцитах проходит полный цикл репликации ВЭБ с образованием большого количества вирионов, лизисом эпителиоцитов с последующим заражением соседних клеток [22]. Процесс вирусовыделения в слюну математически описан G.T. Huynh (2012) при помощи дифференциаль-

ных уравнений. В систему включили три переменные – количество инфицированных эпителиальных клеток в эпителии миндалин, количество цитотоксических Т-лимфоцитов, реагирующих на ВЭБ-инфекцию, и уровень вирусовыделения (вирусную нагрузку) [23]. При анализе системы уравнений показано, что для поддержания вирусовыделения достаточно вирусов, продуцируемых реактивированными В-лимфоцитами. Стабильное отсутствие вируса в слюне возможно только при отсутствии реактивации его в В-лимфоцитах. Инфекционный процесс в эпителиальных клетках исчерпывающе объясняет известный феномен вирусовыделения со слюной у здоровых ВЭБ-вирусоносителей, не коррелирующий с уровнем инфицированных В-клеток крови [16].

Таким образом, можно предположить, что для клинической оценки ВЭБ-ассоциированных патологических процессов может быть полезным определение вирусной нагрузки ВЭБ в клетках крови. Возможность использования значений вирусной нагрузки для диагностики герпес-ассоциированных состояний активно изучается. Так, например, опубликованы результаты отечественных авторов (Н.С. Поспелова, 2018), касающиеся цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), в которых показано, что как активная, так и латентная форма ЦМВИ сопровождается выделением вируса в слюну, математически определены пороговые значения вирусной нагрузки, коррелирующие с клиническими проявлениями активных форм инфекции [24]. В исследовании А.Д. Музыка (2017) продемонстрирована пороговая концентрация вируса герпеса человека 6 в крови для диагностики активных форм инфекции у детей [25]. Учитывая, что феномен пожизненной персистенции в организме человека является определяющей чертой всей группы герпесвирусов, в качестве сред исследования для определения клинически значимого количества вируса следует выбирать так называемые сайты латентности – иммунологически привилегированные участки, где вирус недоступен иммунному контролю. Для ВЭБ таким сайтом являются В-лимфоциты, для цитомегаловируса – моноциты, эпителиальные клетки и слюнные железы [26], для вируса герпеса 6 (А, В) – Т-лимфоциты, моноциты, эпителиальные клетки почек и слюнных желез [27].

Таким образом, описанные выше биологические и математические модели инфекционного процесса, несомненно, полезны и являются отражением нашего представления о природе такого биологического явления, как герпесвирусная инфекция. Математическое моделирование ВЭБ-инфекции открывает перспективы диагностики активных форм заболевания на основании исследования пороговых значений выделения вируса в различных средах организма человека и является отличным примером синергии математики и иммунологии, позволяющим расширить наши познания в этой сложной области.

Вклад авторов: *все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.*

Финансирование: *все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.*

Конфликт интересов: *все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.*

Примечание издателя: *ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.*

Authors contribution: *all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.*

Funding: *all authors received no financial support for this manuscript.*

Competing interests: *the authors declare that they have no competing interests.*

Publisher's Note: *Pediatria LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.*

Permyakova A.V. 0000-0001-5189-0347
Sazhin A.V. 0000-0001-9069-7304
Melekhina E.V. 0000-0002-9238-9302
Gorelov A.V. 0000-0001-9257-0171

Литература

1. *Кирьянов Б.Ф., Токмачев М.С.* Математические модели в здравоохранении: учебное пособие. Великий Новгород: НовГУ им. Ярослава Мудрого, 2009: 280.

2. *Молчанов А.М.* Кинетическая модель иммунитета: препринт Института прикладной математики АН СССР. М.: Изд-во АН СССР, 1970: 22.

3. *Hege JS, Cole G.* A mathematical model relating circulating antibody and antibody forming cell. J. Immunol. 1966; 97: 34–40.

4. *Bell GI.* Prey-predator equations simulating an immune response. Math. Biosci. 1973; 16: 291–314.

5. *Марчук Г.И.* Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты. М.: Наука, 1991: 304.

6. Романюха А.А., Руднев С.Г., Зуев С.М., Дымников В.П., ред. Анализ данных и моделирование инфекционных заболеваний. Современные проблемы вычислительной математики и математического моделирования. М.: Наука, 2005; 2.

7. *Thorley-Lawson DA.* EBV Persistence Introducing the Virus. Current topics in microbiology and immunology. 2015; 390 (1): 151–209.

8. *Castro M, Lythe G, Molina-Paris C, Ribeiro RM.* Mathematics in modern immunology. Interface Focus. 2016; 6 (2): 20150093.

9. *Babcock GJ, Decker LL, Volk M, Thorley-Lawson DA.* EBV persistence in memory B cells in vivo . Immunity. 1998; 9 (3): 395–404.

10. *Thorley-Lawson DA, Gross A.* Persistence of the Epstein–Barr virus and the origins of associated lymphomas. N. Engl. J. Med. 2004; 350 (13): 1328–1337.

11. *Pender MP, Csurhes PA, Burrows JM, Burrows SR.* Defective T-cell control of Epstein–Barr virus infection in multiple sclerosis. Clin. Transl. Immunology. 2017; 6 (1): e126.

12. *Hochberg D, Souza T, Catalina M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Thorley-Lawson DA.* Acute infection with Epstein–Barr virus targets and overwhelms the peripheral memory B-cell compartment with resting, latently infected cells. J. Virol. 2004;78 (10): 5194–5204.

13. *Thorley-Lawson DA, Hawkins JB, Tracy SI, Shapiro M.* The Pathogenesis of Epstein–Barr Virus Persistent Infection. Curr. Opin. Virol. 2013; 3 (3): 227–232.

14. *Гурцевич В.Э.* Вирус Эпштейна–Барр и классическая

лимфома Ходжкина. Клиническая онкогематология. 2016; 9 (2): 101–114.

15. *Hawkins JB, Delgado-Eckert E, Thorley-Lawson DA, Shapiro M.* The cycle of EBV infection explains persistence, the sizes of the infected cell populations and which come under CTL regulation. PLoS Pathog. 2013; 9 (10): e1003685.

16. *Hadinoto V, Shapiro M, Sun CC, Thorley-Lawson DA.* The Dynamics of EBV Shedding Implicate a Central Role for Epithelial Cells in Amplifying Viral Output. PLoS Pathog. 2009; 5 (7): e1000496.

17. *Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Григорян А.В., Ким М.А., Бовтало Л.Ф., Белугина Л.В.* Эпштейна–Барр вирусная инфекция у детей: совершенствование программы диагностики и лечения. Детские инфекции. 2016; 1: 15–24.

18. *Delgado-Eckert, Shapiro M.* A model of host response to a multi-stage pathogen. J. Math. Biol. 2011; 63 (2): 201–227.

19. *Hoshino Y, Katano H, Zou P, Hohman P, Marques A, Tyring SK, et al.* Long-term administration of valacyclovir reduces the number of Epstein–Barr virus (EBV)-infected B cells but not the number of EBV DNA copies per B cell in healthy volunteers. J. Virol. 2009; 83 (22): 11857–11861.

20. *Pegtel D, Middeldorp J, Thorley-Lawson D.* Epstein–Barr virus infection in ex vivo tonsil epithelial cell cultures of asymptomatic carriers. Virol. 2004; 78: 12613–12624.

21. *Tugizov SM, Herrera R, Palefsky JM.* Epstein–Barr virus transcytosis through polarized oral epithelial cells. J. Virol. 2013; 87 (14): 8179–8194.

22. *Горейко Т.В., Калинина Н.М., Дрыгина Л.Б.* Современные представления об иммунопатогенезе инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр. Инфекция и иммунитет. 2011; 1 (2): 121–130.

23. *Huynh GT, Rong L.* Modeling the dynamics of virus shedding into the saliva of Epstein–Barr virus positive individuals. J. Theor. Biol. 2012; 310: 105–114.

24. *Пермякова А.В., Поспелова Н.С., Львова И.И.* Оптимизация диагностики цитомегаловирусной инфекции у детей младшего возраста. Детские инфекции. 2018; 17 (3): 51–56.

25. *Горелов А.В., Музыка А.Д., Мелехина Е.В., Петухова Е.В., Шипулина О.Ю., Домонова Э.А., и др.* Инфекция вируса герпеса человека 6-го типа, у детей, госпитализированных с клиническими проявлениями острого респираторного заболевания. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2016; 6: 16–24.

26. *Thom JT, Weber TC, Walton SM, Torti N, Oxenius A.* The Salivary Gland Acts as a Sink for Tissue-Resident Memory CD8(+) T Cells, Facilitating Protection from Local Cytomegalovirus Infection. Cell Rep. 2015; 13: 1125–1136.

27. *Eliassen E, Di Luca D, Rizzo R, Barao I.* The Interplay between Natural Killer Cells and Human Herpesvirus-6. Viruses. 2017; 9 (12): 367–372.

© Русских О.Е., Кудлай Д.А., 2020

DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-231-235
https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-231-235

О.Е. Русских[1], Д.А. Кудлай[2,3]

МЕСТО IGRA-ТЕСТОВ (ТЕСТЫ НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНТЕРФЕРОНА-ГАММА) В ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

[1]ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Ижевск,
[2]ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет),
[3]ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва, РФ

В обзоре представлены имеющиеся к настоящему моменту научные данные, отражающие представления о возникновении и распространении латентной туберкулезной инфекции (ТИ) в современной эпидемической ситуации по туберкулезу в обществе. Представлена информация о современных иммунологических тестах для диагностики ТИ и определена значимая роль IGRA-тестов в диагностической тактике выявления латентной ТИ в различных группах населения.

Ключевые слова: *латентная туберкулезная инфекция, туберкулез, IGRA-тесты, T-SPOT.TB, иммунодиагностика, иммуносупрессия.*

Цит.: *О.Е. Русских, Д.А. Кудлай. Место IGRA-тестов (тесты на определение интерферона-гамма) в диагностике туберкулезной инфекции. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99 (6): 231–235.*

O.E. Russkikh[1], D.A. Kudlay[2,3]

PLACE OF IGRA TESTS (TESTS FOR INTERFERON-GAMMA DETERMINATION) IN TUBERCULOSIS INFECTION DIAGNOSIS

[1]Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, [2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
[3]Institute of Immunology, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russia

Контактная информация:
Русских Олег Евгеньевич – д.м.н., доц., зав. каф. фтизиатрии ФГБОУ ВО ИГМА
Адрес: Россия, 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281
Тел.: (3412) 65-81-67, **E-mail:** rector@igma.ru
Статья поступила 6.10.20, принята к печати 24.11.20.

Contact Information:
Russkikh Oleg Evgenievich – MD, associate prof., head of the Phthisiology Department, Izhevsk State Medical Academy
Address: Russia, 426034, Izhevsk, ul. Kommunarov, 281
Phone: (3412) 65-81-67, **E-mail:** rector@igma.ru
Received on Oct. 6, 2020, submitted for publication on Nov. 24, 2020.