УДК 616.98:578.825-092-097-53.2

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

Я. В. Колесник\*1,A,B,C,D,E,F, Т. О. Брюханова1,C,D,E,F, М. Ю. Слєпченко1,B,D,E,,

О. А. Наконечна1,B,D,E , О. Г. Сорокіна2,B,D,E

1Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна,

2Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна

У статті представлені результати власних досліджень.

**Мета роботи –** визначення структурно-функціонального стану лімфоцитів крові хворих з гострим та затяжним перебігом інфекційного мононуклеозу (ІМ) у дітей.

**Матеріали та методи**. Під клінічним та лабораторно-інструментальним наглядом перебувало 102 дитини, діти були розподілені на групи: 1 група ─ 65 дітей, хворі на ІМ з гострим перебігом хвороби; 2 група ─ 37 дітей, хворі на ІМ з затяжним перебігом хвороби. Всім дітям проводилося стандартне клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження. Діагноз ІМ верифікували методами ПЛР (виявлення ДНК ВЕБ у крові) і ІФА (анти-ВЕБ Ig M і Ig G).

**Результати.** При дослідженні структурного стану цитоплазматичної мембрани лімфоцитів крові хворих на ІМ у дебюті захворювання виявлено, що середні значення швидкості проникнення електронного парамагнітного резонансу спинових зондів (ШП ЕПР с.з.) у дітей обох груп виявилися достовірно вище нормативних (р<0,001). Встановлені також відмінності і між групами хворих. При цьому значення ШП ЕПР с.з. у хворих із затяжним перебігом на 15,8% перевищували такі у хворих з гострим перебігом ІМ (р<0,001). Що стосується показника мікров’язкості внутрішньоклітинного середовища (МВ ВС), то його значення виявилися зниженими порівняно з контролем – на 22,1% (р<0,001) у хворих з гострим перебігом захворювання і на 25,1% - з затяжним перебігом ІМ (р<0,001). Крім того, у хворих з затяжним перебігом хвороби значення показника на 9% були нижче, ніж в групі з гострим перебігом ІМ.

При розгляді імунологічних показників встановлено, що зі сторони показників Т-системи імунітету для хворих із затяжним перебігом хвороби в порівнянні з альтернативною групою було характерно зниження вмісту СД3 < 50% (відповідно у 51,3% і 26,2% хворих; р<0,05); СД4 < 31% (відповідно у 62,1% і 32,4%; р<0,05) і СД8 < 15% (відповідно у 37,8% і 10,8%; р<0,01).

Що стосується цитокінового профілю, то у хворих із затяжним перебігом хвороби в порівнянні з гострим перебігом в 3,5 рази частіше визначався рівень ІЛ1 <20, пг / мл (відповідно у 64,8% і 18,5% хворих); ФНПα <20,0 пг / мл в 1,9 разів частіше (відповідно у 48,6% і 24,6%) і дуже високий (>30,1 пг / мл) рівень ІЛ4 (відповідно у 40,5% і 20%).

З боку В-системи імунітету у пацієнтів із затяжним перебігом ІМ у порівнянні з гострим перебігом частіше визначалися підвищений зміст СD 22, а також низький рівень Ig А, Ig М <1,1 г / л і Ig G <10,0 г / л.

**Висновки.** За результатами спостережень встановлена патогенетична роль порушення структурної організації лімфоцитів крові у формуванні перебігу ІМ. Виявлено, що вказані порушення у вигляді підвищення проникності їх цитоплазматичної мембрани і зниження в’язко-еластичних властивостей їх внутрішньоклітинного середовища виражені в більшій мірі із затяжним перебігом хвороби, що є фактором пролонгації захворювання.

Визначено, що показники клітинної та гуморальної ланок імунітету впливають на варіант перебігу ІМ. При формуванні гострого перебігу ІМ у дітей вже в гострому періоді захворювання відзначається активація як клітинної так і гуморальної ланок імунітету, що проявляється у вигляді підвищення відносного вмісту CD3+, CD4+, CD8+ та СД22+ і рівнів імуноглобулінів М, А. Для затяжного перебігу ІМ в дебюті хвороби характерна депресія Т-клітинної ланки імунітету у вигляді зниження відносного вмісту CD3+, CD4+та CD8+ лімфоцитів і підвищення СД22+, а також гальмування антитілогенезу.

Виявлено, що варіант перебігу ІМ залежить від типу реакції Т-хелперних клонів, а саме – в початковому періоді маніфестації ІМ з гострим його перебігом відзначається активація Т1 і Т2 хелперної відповіді, що проявляється у вигляді значного підвищення ІЛ 1, ФНПα і помірного ІЛ 4. Затяжний перебіг хвороби формується на фоні слабої активації прозапальних інтерлейкінів (ІЛ 1, ФНПα) та значної – протизапального ІЛ 4.

**Ключові слова:** діти, інфекційний мононуклеоз, структура, імунітет, лімфоцит, прогнозування перебігу.

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

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

O. G. 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 protracted 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 Ig M and Ig G).

**Research results**. In the study of the structural state of the cytoplasmic membrane of the lymphocytes of the blood of patients with MI in the onset of the disease, it was found that the average values ​​of penetration rate of the electron paramagnetic resonance of the spins of the 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 IL1 <20, 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); TNFα <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 was more often determined by the increased content of CD 22, as well as low levels of Ig A, Ig M <1.1 g / l and Ig G <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. At formation of an acute course of IM at 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 characteristically.

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, TNFα and moderate IL 4. Prolonged course of the disease is formed against the background of weak activation of pro-inflammatory interleukins (IL 1, TNFα) and significant - anti-inflammatory IL 4.

**Key words:** Children, infectious mononucleosis, structure, immunity, lymphocyte, prognosis of the course.

**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 больных с острым и затяжным течением инфекционного мононуклеоза (ИМ) у детей.

**Материалы и методы**. Под клиническим и лабораторно-инструментальным наблюдением находилось 102 ребенка, дети были разделены на группы: 1 группа ─ 65 детей, больных ИМ с острым течением болезни; 2 группа ─ 37 детей, больных ИМ с затяжным течением болезни. Всем детям проводилось стандартное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование. Диагноз ИМ верифицировали методами ПЦР (выявление ДНК ВЭБ в крови) и ИФА (анти-ВЭБ Ig M и Ig G).

**Результаты.** При исследовании структурного состояния цитоплазматической мембраны лимфоцитов крови больных ИМ в дебюте заболевания выявлено, что средние значения СП ЭПР с.з. у детей обеих групп оказались достоверно выше нормативных (р <0,001). Установлены также различия и между группами больных. При этом значение СП ЭПР с.з. у больных с затяжным течением на 15,8% превышали таковые у больных с острым течением ИМ (р <0,001). Что касается показателя микровязкости внутриклеточного содержимого (МВ ВС), то его значения оказались сниженными по сравнению с контролем - на 22,1% (р <0,001) у больных с острым течением заболевания и на 25,1% - с затяжным течением ИМ (р <0,001). Кроме того, у больных с затяжным течением болезни значение показателя на 9% были ниже, чем в группе с острым течением ИМ.

При рассмотрении иммунологических показателей установлено, что с стороны показателей Т-системы иммунитета для больных с затяжным течением болезни по сравнению с альтернативной группой было характерно снижение содержания СД3 <50% (соответственно в 51,3% и 26,2% больных, р <0,05); СД4 <31% (соответственно в 62,1% и 32,4%; р <0,05) и СД8 <15% (соответственно в 37,8% и 10,8%, р <0,01).

Что касается цитокинового профиля, то у больных с затяжным течением болезни по сравнению с острым течением в 3,5 раза чаще определялся уровень ИЛ1 <20 пг / мл (соответственно в 64,8% и 18,5% больных) ФНПα <20,0 пг / мл в 1,9 раз чаще (соответственно в 48,6% и 24,6%) и очень высокий (> 30,1 пг / мл) уровень ИЛ4 (соответственно в 40,5% и 20 %).

Со стороны В-системы иммунитета у пациентов с затяжным течением ИМ по сравнению с острым течением чаще определялись повышенное содержание СD 22, а также низкий уровень Ig А, Ig М <1,1 г / л и Ig G <10,0 г / л.

**Выводы**. По результатам наблюдений установлена ​​патогенетическая роль нарушения структурной организации лимфоцитов крови в формировании течения ИМ. Выявлено, что указанные нарушения в виде повышения проницаемости их цитоплазматической мембраны и снижение вязко-эластичных свойств их внутриклеточной среды выражены в большей степени с затяжным течением болезни, что является фактором пролонгации заболевания.

Определено, что показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета влияют на вариант течения ИМ. При формировании острого течения ИМ у детей уже в остром периоде заболевания отмечается активация как клеточного так и гуморального звеньев иммунитета, что проявляется в виде повышения относительного содержания CD3 +, CD4 +, CD8 + и СД22 + и уровней иммуноглобулинов М, А. Для затяжного течения ИМ в дебюте болезни характерна депрессия Т-клеточного звена иммунитета в виде снижения относительного содержания CD3 +, CD4 + и CD8 + лимфоцитов и повышение СД22 +, а также торможение антителогенеза.

Выявлено, что вариант течения ИМ зависит от типа реакции Т-хелперных клонов, а именно - в начальном периоде манифестации ИМ с острым его ходом отмечается активация Т1 и Т2 хелперного ответа, что проявляется в виде повышения ИЛ 1, ФНПα и умеренного ИЛ 4. Затяжное течение болезни формируется на фоне слабой активации провоспалительных интерлейкинов (ИЛ 1, ФНПα) и значительной - противовоспалительного ИЛ 4.

**Ключевые слова:** дети, инфекционный мононуклеоз, структура, иммунитет, лимфоцит, прогнозирование течения.

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

У доступній літературі достатньо освітлені питання етіології, патогенезу, клінічних проявів хвороби [3-4]. Однак, дані з питань ранньої діагностики перебігу інфекційного мононуклеозу суперечливі [4, 6-7]. Пізня діагностика активних форм ЕБВ інфекції, а тому несвоєчасне лікування, можуть зумовити неконтрольовану проліферацію В-лімфоцитів, що є причинним фактором малігнізаціі ВЕБ-інфікованих клітин з розвитком лімфопроліферативних захворювань [4-5].

Відомо, що розвиток та 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 по відношенню до клітини впливи і модифікація їх структури і властивостей часто лежить в основі порушення нормальної життєдіяльності клітини, і, як наслідок цього, у розвитку багатьох патологій, включаючи і онкологічну [11]. Також в доступній літературі вказано, що безперечна роль у формуванні перебігу та виходів інфекційного мононуклеозу належить факторам імунної відповіді, які включають клітинну та гуморальну ланку імунітету [12-14]. Останні здатні надмірно посилювати запальні ефекти та сприяти до загасання клінічних проявів хвороби, або напроти, приводити до несприятливого перебігу захворювання: його хронізації, а нерідко – формуванню патологічних змін, загрозливих життю людини [14-15].

**Мета роботи**

Визначення структурно-функціонального стану лімфоцитів крові хворих з гострим та затяжним перебігом інфекційного мононуклеозу (ІМ) у дітей.

**Матеріали і методи дослідження**

Під наглядом перебувало 102 дітей у віці трьох - п'ятнадцяти років хворих на ІМ. У 76 хворих (74,5%) зареєстрована средньоважка форма захворювання, у 26 (25,5%) - важка форма. Тяжкість захворювання встановлювалася на підставі клінічних проявів хвороби і ступеня змін лабораторних аналізів та інструментальних даних. Всім дітям проводилося стандартне клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження. Діагноз ІМ верифікували методами ПЛР (виявлення ДНК ВЕБ у крові) і ІФА (анти-ВЕБ Ig M і Ig G). У 65 дітей (63,7%) ІМ протікав гостро (перша група), у 37 (36,7%) - несприятливо (затяжний перебіг) - друга група. Критеріями розподілення хворих на гострий та затяжний перебіг ІМ були наявність та вираженість лімфопроліферативного та гепатолієнального синдромів та тривалість їх збереження.

Діти зазначених груп були співставні за статтю, віком, важкістю захворювання та іншими параметрами. До групи дітей з гострим перебігом ІМ було включено 25 (38,5%) дівчат та 40 (61,5%) хлопчиків, у групу з затяжним перебігом хвороби увійшло 16 (43,2%) дівчат та 21 (56,8%) хлопчиків, χ2= 0,43, р  > 0,05.

Всі діти отримували терапію, згідно із затвердженими протоколами (Наказ МОЗ України № 354 від 09.07.2004г.). В якості контрольної групи були взяті результати аналогічних досліджень дітей аспірантом кафедри дитячих інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету (Ольховський Є.С., 2019 р). Статистичний аналіз цифрових параметрів хворих і здорових дітей за статтю та віком різниці не виявив (р>0,05) (табл.1).

**Таблиця1.** Розподіл хворих в групах відповідно до статі та віку

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Градації показника | Контрольn=28 | Гострий перебіг n=65 | Затяжний перебіг n=37 | Р |
| абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Стать | хлопчики | 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 | 21 | 39,3 | 26 | 40 | 15 | 40,5 | >0,05 |

Біофізичну організацію цитоплазматичної мембрани лімфоцитів крові визначали методом електронного парамагнітного резонансу (ЕПР) спинових зондів з використанням методики додаткового уширення при параметрах мікрохвильової частоти 9.39 гігагерц, амплитуди високочастотної модуляції 1 гаус, часу розвертки магнітного поля 200 сек. константи часу 0,1 мілісекунди(мсек). Висновки про мікров’язкість внутрішньоклітинного середовища лімфоцитів робили по параметру рухливості водорозчинного зонда (феррицианида нікелю), який легко проникає в цитоплазму і в комбінації з позаклітинними парамагнітними іонами, дозволяє оцінювати мікров'язкість внутрішньоклітинного вмісту в відносних одиницях (від. од.) [16].

Дослідження стану клітинної ланки імунної відповіді проводили методом моноклональних антитіл (набор реактивів НВЛ «Гранум» (Україна), для чого використовувалася гепаринізована кров хворих.

Рівні інтерлейкінів (ІЛ 1β, 4, ФНПα) сироватки крові визначалися твердофазним імуноферментним методом із застосуванням стандартних наборів реагентів (набор реактивів «Human IL-Platinum ELISA» фірми «Novamedline» (Німеччина) згідно з інструкцією.

Стан гуморальної ланки імунної відповіді (вміст Ig M, Ig A, Ig G) визначали імунотурбодиметричним методом, використовуючи сироватку крові хворих (набор реактивів «Biosystems» (Іспанія).

При обробці результатів дослідження розраховували середню арифметичну величину ряду (М), середнє квадратичне відхилення (σ), помилку середньої арифметичної величини ряду (m). Вірогідність розходжень між середніми величинами визначали за допомогою критерію Стьюдента (t), тесту χ2 Пірсона (Pearson’s Chi-squared test), взаємозв’язок між отриманими параметрами оцінювали на основі коефіцієнта кореляції (r) та вірогідність помилки (р).

Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою пакету прикладних програм IBM SPSS 25.0® для Windows® (Trial version).

Для комплексної оцінки функціонування досліджуваних систем організму хворих було проведено структурний аналіз за допомогою методу кореляційних структур. В основу методу покладено аналіз кореляційних матриць із зображенням існуючих зв’язків у вигляді графа, вузлами якого є показники, а ребра – вірогідні зв’язки між ними. При цьому порівнювалися показники хворих на інфекційний мононуклеоз із гострим перебігом і затяжним.

**Дотримання етичних аспектів**

Набор хворих проводився на клінічній базі кафедри дитячих інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету (ХНМУ) - КНП ХОР «Обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні» (ОДІКЛ) м. Харкова.

Лабораторні дослідження проведено у клінічній, бактеріологічній, вірусологічній, біохімічній лабораторіях КНП ХОР «ОДІКЛ», лабораторії «Аналітика» та НІІ проблем кріобіології та кріомедицини НАН України, м. Харків.

Критерії включення дітей у дослідження:

1) вік від трьох до п’ятнадцяти років;

2) клінічно та лабораторно підтверджений діагноз: інфекційний мононуклеоз (ІМ) Епштейна-Барр-вірусної етіології (ІФА, ПЛР);

3) інформована згода пацієнтів (їх батьків) на дослідження імунологічних параметрів.

Критерії виключення пацієнтів із дослідження:

1) вік до трьох та старше п’ятнадцяти років;

2) наявність тяжкої фонової патології (аутоімунні хвороби, хронічні захворювання в стадії загострення, онкогематологічна патологія);

3) інші вірусні інфекції, обумовлені в тому числі герпесвірусами (HHV-1,2,6,7 типів, ЦМВ), які виключали методами ПЛР і ІФА.

**Результати**

Дослідження структурно-функціонального стану лімфоцитів крові хворих у гострому періоді ІМ показало, що середні значення ШП ЕПР с.з. у хворих обох груп виявилися достовірно вище нормативних (табл.2).

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Градації показника | Гострий перебігn=65 | Затяжний перебігn=37 | р |
| абс. | % | абс. | % |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| ШП ЕПР с.з.,від.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±0,011,2 | 0,44±0,012 |  |
| Контроль, n=28 | 0,25±0,011 |
| Примітка: 1 — вірогідність відмінностей порівняно з групою затяжного періоду достовірна за р < 0,001; 2 — вірогідність відмінностей порівняно з групою контролю достовірна за р < 0,001. |
| МВ ВС, від.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±0,051,2 |  1,64±0,052 |  |
| Контроль, n=28 | 2,31±0,12 |
| Примітка: 1 — вірогідність відмінностей порівняно з групою затяжного періоду достовірна за р = 0,038; 2 — вірогідність відмінностей порівняно з групою контролю достовірна за р < 0,001. |

У групі з гострим перебігом показники біофізичної організації цитоплазматичної мембрани лімфоцитів крові хворих перевищували норму в 1,5 рази (р<0,001), а у хворих із затяжним перебігом в 1,8 разів (р<0,001). Виявлено також високодостовірні відмінності і між групами хворих. При цьому значення ШП ЕПР с.з. у хворих із затяжним перебігом на 15,8% (р<0,001) перевищували такі у хворих з гострим перебігом ІМ.

Аналізуючи показники, наведені в таблиці 2, ми звернули увагу, що значення ШП ЕПР с.з. < 0,37 від.од. достовірно частіше виявлялися у хворих з гострим перебігом ІМ, так як діагностувалися тільки серед них (у 21,6%) і не зустрічалися в альтернативній групі (0%; р=0,002). Інтервал показника 0,38-0,39 від.од. реєструвався в 1,8 частіше у пацієнтів з гострим перебігом захворювання (у 61,5%), з затяжним перебігом хвороби - у 32,4%. І, навпаки, більш високі значення показника (0,40-0,47 від.од.) в 2,4 рази частіше (р=0,009) виявлялися у хворих із затяжним перебігом ІМ (у 40,5%), ніж серед хворих з гострим перебігом захворювання (у 16,9%). А дуже високі значення показника (0,48 від.од.) виявлялися характерними тільки для хворих із затяжним перебігом захворювання, так як були виявлені у 27,1% з них і не зустрічалися в альтернативній групі (0%; р<0,001).

Що стосується показника МВ ВС, то його значення виявилися достовірно зниженими порівняно з контролем – на 22,1% (р<0,001) у хворих з гострим перебігом захворювання і на 25,1% (р<0,001) – з затяжним перебігом ІМ. Крім того, у хворих з затяжним перебігом хвороби значення показника на 9% (р =0,038) були нижче, ніж в групі з гострим перебігом ІМ. Тому інтервал показника < 1,70 від.од. з’явився більш характерним для хворих з затяжним перебігом хвороби і визначався в 22,8 рази частіше (р <0,001) у них (у 62,1%), ніж в групі з гострим перебігом хвороби (у 3%). Діапазон показника 1,71-1,80 від.од. виявився неспецифічним, так як діагностувався у приблизно рівній (р=0,068) частки хворих обох груп, а інтервал >1,81 від.од. виявлявся у 43,1 % у пацієнтів з гострим перебігом ІМ і в 15 разів рідше (у 2,8%; р<0,001) в альтернативній групі.

Отже, у хворих обох груп встановлено порушення біофізичної організації структури лімфоцитів у вигляді зниження їх в’язко-еластичних властивостей і підвищення проникності їх цитоплазматичної мембрани. При цьому у хворих із затяжним перебігом хвороби зазначені порушення виражені в більшій мірі.

При розгляді імунологічних показників виявлено, що зі сторони показників Т-системи імунітету для хворих із затяжним перебігом хвороби в порівнянні з альтернативною групою було характерно зниження вмісту СД3 < 50% (відповідно у 51,3% і 26,2% хворих; р<0,05); СД4 < 31% (відповідно у 62,1% і 32,4%; р<0,05) і СД8 < 15% (відповідно у 37,8% і 10,8%; р<0,01) – табл.3.

**Таблиця 3.** Імунні показники дітей порівнюваних груп

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Градації показника | Гострий перебігn=65 | Затяжний перебігn=37 | р |
| абс. | % | абс. | % |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| СД3, % | ≤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 |
| СД4, % | ≤31 | 21 | 32,4 | 23 | 62,1 | <0,05 |
| ≥32 | 44 | 67,6 | 42 | 37,9 | <0,05 |
| СД8, % | ≤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 |
| СД22, % | ≤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 | 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 |
| ФНПα, пг/мл | ≤20 | 16 | 24,6 | 18 | 48,6 | <0,05 |
| 20,1-30 | 14 | 21,5 | 7 | 18,9 | >0,05 |
| ≥30,1 | 35 | 53,9 | 12 | 32,5 | <0,05 |
| Ig A, г/л | ≤1,0 | 21 | 32,3 | 20 | 54,1 | <0,05 |
| ≥1,1 | 44 | 67,7 | 17 | 45,9 | <0,05 |
| Ig M, г/л | ≤1,0 | 16 | 24,6 | 23 | 62,1 | <0,001 |
| ≥1,1 | 49 | 75,4 | 14 | 37,9 | <0,001 |
| Ig G, г/л | ≤10,0 | 16 | 24,6 | 28 | 75,6 | <0,001 |
| ≥10,1 | 49 | 75,4 | 9 | 24,4 | <0,001 |

Отже, у хворих із затяжним перебігом захворювання достовірно частіше виявлялася депресія Т-клітинної ланки імунітету (р<0,05-0,01).

Що стосується цитокінового профілю, то у хворих із затяжним перебігом хвороби в порівнянні з гострим перебігом в 3,5 рази частіше визначався рівень ІЛ-1 <20, пг / мл (відповідно у 64,8% і 18,5% хворих; р <0,001); ФНПα <20,0 пг / мл в 1,9 разів частіше (відповідно у 48,6% і 24,6%; р <0,05) і дуже високий (>30,1 пг / мл) рівень ІЛ-4 (відповідно у 40,5% і 20%; р <0,05).

З огляду на те, що між показниками імунної системи існують взаємозв'язки, був проведений системний аналіз показників імунітету в групах методом кореляційних структур. На рисунку 1 представлені кореляційні структури показників в групах. При цьому в кореляційні структури включені тільки достовірні зв'язки.

ГП

ЗП

Рис. 1. Кореляційні структури показників імунітету хворих з гострим і затяжним перебігом в гострому періоді ІМ.

 прямий зв’язок; ----------- зворотній зв’язок

З рисунка 1 видно, що за характером зв'язків кореляційні структури в групах відрізняються значно, при цьому відмінності кореляційних "портретів", що визначаються за допомогою показника кореляційної різниці (ПКР) склали 90,6%. Це означає, що вже в дебюті захворювання в залежності від подальшого перебігу хвороби формуються такі кореляційні патогенетичні матриці систем імунітету, які найістотнішим чином відрізняються своєю архітектонікою.

Про принципові відмінності в організації функціонування системи імунітету в групах свідчать також і відмінності системоутворюючих показників порівнюваних кореляційних структур, тобто показників, що утворюють найбільшу кількість зв'язків з іншими ознаками.

У кореляційній структурі хворих з гострим перебігом захворювання в якості системоутворюючого показника виступає зміст СД22, який виявив прямі зв'язки з ШП ЕПР с.з. (r = 0,57; р<0,05); ІЛ-1 (r=0,34; р<0,05); СД3 (r = 0,45; р<0,05), СД8 (r = 0,57; р<0,05) і зворотню кореляцію - з Ig А (r = − 0,30; р <0,05).

Системоутворюючим показником кореляційної структури хворих із затяжним перебігом ІМ з'явився рівень Ig M, який позитивно корелював з Ig G (r = 0,32; р<0,05), Ig А (r = 0,50; р<0,05) і негативно з ШП ЕПР с.з. (r = − 0,49; р<0,05), ФНПα (r = − 0,57; р<0,05) і СД4 (r= − 0,43; р<0,05).

На основі кореляційних структур методом максимального кореляційного шляху були побудовані кореляційні патогенетичні патерни (рис. 2). Сутність побудови патерну полягає в наступному. З кореляційної структури витягується системоутворюючий показник і вибирається ознака, з якою він виявив найтісніший зв'язок. Потім підбирається показник, який має найбільш тісний зв'язок з попереднім і т.д. до повної відсутності зв'язку.

З рисунка 2 виходить, що патерни повністю відрізняються як за формою, так і за змістом. Згідно патерну з гострим перебігом ІМ збільшення числа СД22 (в порівнянні з нормою) поєднується зі збільшенням вмісту СД8, ІЛ-1, СД3, ІЛ-4 і зниженням Ig G, СД4 і ШП ЕПР с.з.

У хворих із затяжним перебігом збільшення рівня Ig М поєднується зі зниженням змісту ФНПα, ІЛ-4 і збільшенням СД-4, СД-3, СД-8 і ШП ЕПР с.з.

СД22 Ig M

 СД8 ФНПα

 ИЛ-1 СД4

 Ig G ИЛ-4

 СД3 СД3

 ИЛ-4 СД8

 ШП ЕПР ШП ЕПР

 СД4

Гострий перебіг Затяжний перебіг

Рис. 2. Кореляційні патогенетичні патерни системи імунітету хворих з гострим та затяжним перебігом ІМ.

 пряма кореляція; ------- зворотня кореляція

↑ − збільшення; ↓ − зниження

Звертає увагу, що функціонування патерна у хворих з гострим перебігом має компенсаторну спрямованість, так як в кінцевому підсумку спрямоване на зниження збільшеної ШП ЕПР с.з., тобто порушень структурної організації цитоплазматичної мембрани лімфоцитів. У хворих із затяжним перебігом ІМ функціонування патерна має декомпенсаторну складову, так як сприяє збільшенню ШП ЕПР с.з., тобто збільшенню структурно-функціональних порушень мембрани лімфоцитів.

**Обговорення**

Отримані нами результати здебільше співпадають з опублікованими літературними даними, присвяченими вивченню перебігу інфекційних захворювань, у тому числі інфекційного мононуклеозу, в залежності від структурно-функціонального стану лімфоцитів крові хворих.

В останні роки з’явилися роботи, результати яких свідчать про значну роль структурного стану імунокомпетентних клітин, в тому числі лімфоцитів, і значущості його в реакції на антигенний подразник [17, 18]. Багато вчених вважають, що провідну роль в формуванні затяжного перебігу ІМ відіграє стан плазматичних мембран і цитоплазми лімфоцитів. При цьому виражені порушення жорсткості мембрани лімфоцитів, на якій знаходиться весь їх рецепторний апарат, призводять до порушення їх функціонування, а також передачі сигналу на внутрішньомембранні ферменти (циклічні нуклеотиди), а порушення в’язкості внутрішньоклітинного вмісту лімфоцитів викликає порушення внутрішньоклітинного метаболізму. Ці явища, на нашу думку, є першопричиною дисфункції Т-, і В-систем імунітету. Наші дані не суперечать результатам робіт науковців, які вивчали клінічні аспекти різних варіантів перебігу ІМ у дітей [19].

Результати нашого дослідження структурної організації лімфоцитів крові хворих на ІМ у дебюті захворювання з’ясували, що середні значення ШП ЕПР с.з. та МВ ВС у дітей обох груп відрізняються від нормативних (р<0,001). При цьому значення ШП ЕПР с.з. у хворих із затяжним перебігом на 15,8% перевищували такі у хворих з гострим перебігом ІМ (р<0,001). Що стосується показника МВ ВС, то його значення у хворих з затяжним перебігом хвороби на 9% нижче, ніж в групі з гострим перебігом ІМ (р=0,038). Аналогічні дані були отримані й іншими науковцями. Так, у нечисленних роботах вказується, що функціонування цитоплазматичної мембрани залежить від її мікров’язкістних властивостей, а саме виявлено, що при багатьох патологічних станах відбувається достовірне зниження текучості плазматичних мембран лімфоцитів і збільшення негативного поверхневого їх заряду [17, 18, 19]. Разом з тим інші автори вказують, навпаки на збільшення мікров’язкості цитоплазматичної мембрани лімфоцитів, що пояснює імуносупресивний стан у деяких хворих при інфекційних захворюваннях [20, 21].

При розгляді імунологічних показників в гострий період ІМ у нашому дослідженні виявлено, що зі сторони показників Т-системи імунітету у хворих із затяжним перебігом хвороби частіше виявлялася депресія Т-клітинної ланки імунітету, ніж у пацієнтів з ГП. Ці дані співпадають з даними Chen M. R. (2011), Hayashida M. (2017) [11, 22]. Також, у своїй роботі [Anna Merlo](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Merlo+A&cauthor_id=20421267), [Riccardo Turrini](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Turrini+R&cauthor_id=20421267), [Riccardo Dolcetti](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Dolcetti+R&cauthor_id=20421267) вказують, що низька кількість СD8+ -лімфоцитів при інфекційних захворюваннях свідчить про зміни характеру реагування імунної системи, при цьому у хворого реєструється млявий, затяжний перебіг хвороби з тривалим періодом реконвалесценції та ускладненнями [23].

Що стосується цитокінового профілю, то у хворих із затяжним перебігом хвороби в порівнянні з гострим перебігом в 3,5 рази частіше визначався рівень ІЛ1 <20, пг / мл (відповідно у 64,6% і 18,5% хворих); ФНПα <20,0 пг / мл в 1,9 разів частіше (відповідно у 48,6% і 24,6%) і дуже високий (>30,1 пг / мл) рівень ІЛ4 (відповідно у 40,5% і 20,0%). Отримані дані свідчать про те, що варіант перебігу ІМ залежить від типу активації Т-хелперних клонів, а саме – гострий перебіг формується на фоні гіперпродукції прозапальних IL 1, ФНП α та протизапального IL 4 цитокінів, що відображає активацію як Т1, так і Т2-хелперної відповіді, а затяжний перебіг ─ на фоні слабої активації прозапальних інтерлейкінів (IL 1, ФНПα) та значної – протизапального IL 4, що відповідає імунної відповіді Т2-хелперного шляху. Таке співвідношення цитокінів може свідчити про перемиканні активованих Т-лімфоцитів з Тh1-клітин, які контролюють розвиток клітинно-опосередкованих механізмів імунного захисту, на Тh2-хелпери, що визначають антитілоутворення і реакції негайної Ig Е-залежної алергії. У літературі суперечливі думки щодо даного висновку. Більшість дослідників вказують на односпрямованість змін системного цитокинового реагування при сприятливому перебігу ІМ: гіперпродукція прозапальних цитокінів на тлі нестачі протизапальних, що забезпечує формування Th1-типу імунної відповіді [24, 25]. Однак інші автори вважають, що дефіцит факторів захисту гуморальної ланки імунітету в гостру фазу інфекції є причиною розвитку ускладнень і / або тривалості інфекційного процесу [26].

Так само, як і в нашому дослідженні Fish K., Chen J. з співавт. (2014), вважають, що трансформація імунної відповіді по Th2 - залежному шляху призводить до порушення елімінації ЕБВ з розвитком в подальшому несприятливого перебігу та виходів захворювання [27, 28].

З боку В-системи імунітету у пацієнтів із затяжним перебігом ІМ у порівнянні з гострим перебігом частіше визначалися підвищений зміст СD 22, а також низький рівень Ig А, Ig М <1,1 г / л і Ig G <10,0 г / л. Аналогічні дані вказуються і в науковій літературі [29]. Звідси випливає, що затяжний перебіг ІМ формується на тлі підвищеного вмісту СD22 і зниження антитілогенеза. Настільки парадоксальна ситуація, на нашу думку, пояснюється зниженням СД4, роль яких полягає в трансформуванні В-лімфоцитів (СD22) в плазматичні клітини, які продукують антитіла. Наше припущення не збігається з дослідженнями деяких авторів [30].

Отримані дані свідчать про те, що структурна організація лімфоцитів крові впливає на механізм імунної відповіді, змінюючи вміст Т-лімфоцитів, інтерлейкінів та імуноглобулінів, що врешті-решт впливає на перебіг захворювання.

**Висновки**

1. При дослідженні структурного стану цитоплазматичної мембрани лімфоцитів крові хворих на ІМ у дебюті захворювання виявлено, що середні значення ШП ЕПР с.з. у дітей обох груп виявилися достовірно вище нормативних (р<0,001). Встановлені також відмінності і між групами хворих. При цьому значення ШП ЕПР с.з. у хворих із затяжним перебігом на 15,8% перевищували такі у хворих з гострим перебігом ІМ (р<0,001). Що стосується показника МВ ВС, то його значення виявилися зниженими порівняно з контролем – на 22,1% (р<0,001) у хворих з гострим перебігом захворювання і на 25,1% - з затяжним перебігом ІМ (р<0,001). Крім того, у хворих з затяжним перебігом хвороби значення показника на 9% були нижче, ніж в групі з гострим перебігом ІМ.

2. При формуванні гострого перебігу ІМ у дітей відзначається активація як клітинної так і гуморальної ланок імунітету, що проявляється у вигляді підвищення відносного вмісту CD3+, CD4+, CD8+ та СД22+ і рівнів імуноглобулінів М, А. Для затяжного перебігу ІМ в дебюті хвороби характерна депресія Т-клітинної ланки імунітету у вигляді зниження відносного вмісту CD3+, CD4+та CD8+ лімфоцитів і підвищення СД22+, а також гальмування антитілогенезу.

3. В початковому періоді маніфестації ІМ з гострим його перебігом відзначається активація Т1 і Т2 хелперної відповіді, що проявляється у вигляді значного підвищення IL 1, ФНПα і помірного IL 4. Затяжний перебіг хвороби формується на фоні дисбалансу про-і протизапальних цитокінів, що полягає в домінуванні вмісту ІЛ 4 над ІЛ 1, ФНПα. Отримані дані свідчать про те, що затяжний перебіг ІМ формується на тлі дисбалансу прозапальних і протизапального цитокінів, що полягає у відносному домінуванні протизапального цитокіну ІЛ4 над прозапальними цитокінами ІЛ1 і ФНПα.

**Перспективи подальших досліджень.** Зважаючи на нагальність проблеми інфекційного мононуклеозу у педіатричній практиці подальші дослідження особливостей патогенезу є надзвичайно актуальними з точки зору більш глибокого розуміння механізмів розвитку захворювання та прогнозування перебігу патології.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of Interest:** аuthors have no conflict of interest to declare.

**Список літератури**

1. Yang Y. and Gao F. Clinical characteristics of primary and reactivated Epstein‐Barr virus infection in children. *Journal of Medical Virology*. 2020. Vol. 92(12), pp.3709-3716. <https://doi.org/10.1002/jmv.26202>
2. Epidemiology of Epstein-Barr virus infection and infectious mononucleosis in the United Kingdom / Kuri A., Jacobs B., Vickaryous N. et. al. *BMC Public Health*. 2020. Vol. 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09049-x>
3. Primary Epstein-Barr virus infection with and without infectious mononucleosis / Rostgaard K., Balfour H., Jarrett R. et. al. *PLOS ONE*. 2019. Vol. 14(12), p.e0226436. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226436>
4. Ebell, M. Infectious Mononucleosis. *JAMA*. 2016. Vol. 315(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 / Ishii T., Sasaki Y., Maeda T. et. al. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2019. Vol. 25(6), pp.431-436. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2019.01.012>
6. Fujiwara S. and Nakamura H. Chronic Active Epstein–Barr Virus Infection: Is It Immunodeficiency, Malignancy, or Both? *Cancers*. 2020. Vol. 12(11), p.3202. https://doi.org/[10.3390/cancers12113202](https://doi.org/10.3390/cancers12113202)
7. Stanfield B. and Luftig M. Recent advances in understanding Epstein-Barr virus. *F1000Research*. 2017. Vol. 6, p.386. <https://doi.org/10.12688/f1000research.10591.1>
8. Long H., Meckiff B. and Taylor G. The T-cell Response to Epstein-Barr Virus–New Tricks From an Old Dog. *Frontiers in Immunology*. 2019. Vol. 10. <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/ Barros M., Vera-Lozada G., Segges P. et. al. *Frontiers in Immunology*. 2019. Vol. 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00146>
10. Spontaneously Ruptured Spleen Samples in Patients With Infectious Mononucleosis/ Siliézar M., Muñoz C., Solano-Iturri J., et. al. *American Journal of Clinical Pathology.* 2018. Vol. 150(4), pp.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/ Hayashida M., Daibata M., Tagami E. et. al. *Hematological Oncology*. 2016. Vol. 35(4), pp.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/ Cohen J., Iwatsuki K., Ko Y. et. al. *Leukemia & Lymphoma*. 2019. Vol. 61(4), pp.808-819. <https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1699080>
13. Kimura H. and Fujiwara S. Overview of EBV-Associated T/NK-Cell Lymphoproliferative Diseases. *Frontiers in Pediatrics*. 2019. Vol. 6. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00417>
14. Ko Y. Epstein-Barr virus-positive T/NK-cell lymphoproliferative diseases in children and adolescents. *Precision and Future Medicine*. 2018. Vol. 2(1), pp.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/ Chen L., Chen X., Yao W. et. al. *Indian J Pediatr. 2021. Vol.* 88, 113–119. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03319-7>.

16. Brustolon, M., & Giamello, E. (2009). *Electron paramagnetic resonance*. Hoboken, N.J: John Wiley & Sons, Inc.

17. Maintenance and regulation of asymmetric phospholipid distribution in human erythrocyte membranes: implications for erythrocyte functions / Arashiki N.S.M., Koshino I., Kamata K., Hale J. et. al. *Curr Opin in Hematol*. 2017. Vol. 24 (5), 409-410. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000326>.

18. The mystery of membrane organization: composition, regulation and roles of lipid rafts / Sezgin E., Levental I., Mayor S. et. al. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2017. Vol. 18 (6), 361-374. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.16>.

19. Harvey JM., Broderick G., Bowie A., Barnes ZM., Katz BZ., O’Gorman M.R.G. et al. Tracking post-infectious fatigue in clinic using routine Lab tests. BMC *Pediatrics* 2016;16(54). DOI 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 Dis*. 2017. Vol. 8 (3), 2712. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.69>

21. Lipid engineering reveals regulatory roles for membrane fluidity in yeast flocculation and oxygen-limited growth / Degreif D., de Rond T., Bertl A. et. al. *Metab Eng*. 2017. Vol. 41, 46-56. <https://doi.org/10.1016/j.ymben.2017.03.002>

22. Chen M.R. Epstein-barr virus, the immune system, and associated diseases. *Front Microbiol*. 2011. Vol. 2(5), 3. <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 / M. Anna, T. Riccardo, D. Riccardo at. al. *Haematol. Okt.* 2010. Vol. 95(10), 1769-1777. DOI: [10.3324/haematol.2010.023689](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 / Iemura T., Kondo T., Hishizawa M. et. al. *Int J Infect Dis.* 2019. Vol. 6 (88), 31–33. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.07.039>

25. Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection / Kimura H, Morishima T., Kanegame H. et al. J. Infec. Dis. 2003. Vol. 187(4), 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. *J. Virology*. 2014. Vol. 88, 5189–5194. <https://doi.org/10.1128/JVI.03714-13>

27. Epstein-Barr virus latent membrane protein 2A enhances MYC-driven cell cycle progression in a mouse model of B lymphoma. / Fish K., Chen J., Longnecker R. *Blood*. 2014. Vol. 123, 530–540. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-07-517649>

28. Cen О., Longnecker R. Latent Membrane Protein 2 (LMP2). *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015. Vol. 391, 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 / Chiereghin A., Piccirilli, G., Belotti T. al. *Medical microbiology and immunology*. 2019. Vol. 208 (6), 825-834. <https://doi.org/10.1007/s00430-019-00629-2>

30. Tangye S.G., Palendira U., Edwards E.S.J. Human immunity against EBV-lessons from the clinic. *J Exp Med*. 2017. Vol. 214(2), 269–283. <https://doi.org/10.1084/jem.20161846>

**References**

1. Yang, Y. and Gao, F., 2020. Clinical characteristics of primary and reactivated Epstein‐Barr virus infection in children. *Journal of Medical Virology*, 92(12), pp.3709-3716. <https://doi.org/10.1002/jmv.26202>
2. Kuri, A., Jacobs, B., Vickaryous, N., Pakpoor, J., Middeldorp, J., Giovannoni, G. and Dobson, R., 2020. Epidemiology of Epstein-Barr virus infection and infectious mononucleosis in the United Kingdom. *BMC Public Health*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09049-x>
3. Rostgaard, K., Balfour, H., Jarrett, R., Erikstrup, C., Pedersen, O., Ullum, H., Nielsen, L., Voldstedlund, M. and Hjalgrim, H., 2019. Primary Epstein-Barr virus infection with and without infectious mononucleosis. *PLOS ONE*, 14(12), p.e0226436. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226436>
4. Ebell, M., 2016. Infectious Mononucleosis. *JAMA*, 315(14), p.1532.
5. Ishii, T., Sasaki, Y., Maeda, T., Komatsu, F., Suzuki, T. and Urita, Y., 2019. Clinical differentiation of infectious mononucleosis that is caused by Epstein-Barr virus or cytomegalovirus: A single-center case-control study in Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 25(6), pp.431-436. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2019.01.012>
6. Fujiwara, S. and Nakamura, H., 2020. Chronic Active Epstein–Barr Virus Infection: Is It Immunodeficiency, Malignancy, or Both? Cancers, 12(11), p.3202. https://doi.org/[10.3390/cancers12113202](https://doi.org/10.3390/cancers12113202)
7. Stanfield, B. and Luftig, M., 2017. Recent advances in understanding Epstein-Barr virus. *F1000Research*, 6, p.386. <https://doi.org/10.12688/f1000research.10591.1>
8. Long, H., Meckiff, B. and Taylor, G., 2019. The T-cell Response to Epstein-Barr Virus–New Tricks From an Old Dog. *Frontiers in Immunology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02193>
9. Barros, M., Vera-Lozada, G., Segges, P., Hassan, R. and Niedobitek, G., 2019. Revisiting the Tissue Microenvironment of Infectious Mononucleosis: Identification of EBV Infection in T Cells and Deep Characterization of Immune Profiles. *Frontiers in Immunology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00146>
10. Siliézar, M., Muñoz, C., Solano-Iturri, J., Ortega-Comunian, L., Mollejo, M., Montes-Moreno, S. and Piris, M., 2018. Spontaneously Ruptured Spleen Samples in Patients With Infectious Mononucleosis. *American Journal of Clinical Pathology*, 150(4), pp.310-317. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqy056>
11. Hayashida, M., Daibata, M., Tagami, E., Taguchi, T., Maekawa, F., Takeoka, K., Fukutsuka, K., Shimomura, D., Hayashi, T., Iwatani, Y. and Ohno, H., 2016. Establishment and characterization of a novel Hodgkin lymphoma cell line, AM-HLH, carrying the Epstein-Barr virus genome integrated into the host chromosome. *Hematological Oncology*, 35(4), pp. 567-575. <https://doi.org/10.1002/hon.2369>
12. Cohen, J., Iwatsuki, K., Ko, Y., Kimura, H., Manoli, I., Ohshima, K., Pittaluga, S., Quintanilla-Martinez, L. and Jaffe, E., 2019. Epstein-Barr virus NK and T cell lymphoproliferative disease: report of a 2018 international meeting. *Leukemia & Lymphoma*, 61(4), pp.808-819. <https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1699080>
13. Kimura, H. and Fujiwara, S., 2019. Overview of EBV-Associated T/NK-Cell Lymphoproliferative Diseases. *Frontiers in Pediatrics*, 6. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00417>
14. Ko, Y., 2018. Epstein-Barr virus-positive T/NK-cell lymphoproliferative diseases in children and adolescents. *Precision and Future Medicine*, 2(1), pp.1-7. <https://doi.org/10.23838/pfm.2017.00198>

15. Chen, L., Chen, X., Yao, W. Xin Wei, Yujie J., Jingjing G., Xiaoyuan L., Yaosheng X., Hong L., Jingjing Q., Zhuo Z., Lianfeng Wu and Xiangyang L., 2021. Dynamic Distribution and Clinical Value of Peripheral Lymphocyte Subsets in Children with Infectious Mononucleosis. *Indian J Pediatr,* 88, pp. 113–119. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03319-7>

16. Brustolon, M., & Giamello, E. (2009). *Electron paramagnetic resonance*. Hoboken, N.J: John Wiley & Sons, Inc.

17. Arashiki N.S.M., Koshino I., Kamata K., Hale J., Mohandas N., Manno S., Takakuwa Y., 2017. Maintenance and regulation of asymmetric phospholipid distribution in human erythrocyte membranes: implications for erythrocyte functions. *Curr Opin in Hematol*, 24 (5), pp. 409-410. <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. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 18 (6), pp. 361-374. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.16>.

19. Harvey JM., Broderick G., Bowie A., Barnes ZM., Katz BZ., O’Gorman M.R.G. et al. Tracking post-infectious fatigue in clinic using routine Lab tests. BMC *Pediatrics* 2016;16(54). DOI 10.1186/s12887-016-0596-8

20. Baxter A.A., Poon I.K., Hulett M.D., 2017. The lure of the lipids: how defensins exploit membrane phospholipids to induce cytolysis in target cells. *Cell Death Dis*, 8 (3), pp. 2712. <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. *Metab Eng*, 41, pp. 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. *Front Microbiol*, 2(5), pp. 3. <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 / M. Anna, T. Riccardo, D. Riccardo at. al. *Haematol. Okt.* 2010. Vol. 95(10), 1769-1777. DOI: [10.3324/haematol.2010.023689](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. *Int J Infect Dis,* 6; 88, pp. 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., 2003. Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis.* 15;187(4), pp. 527-33. <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. *J. Virology*., 88. pp. 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, pp. 530–540. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-07-517649>

28. Cen О., Longnecker R., 2015. Latent Membrane Protein 2 (LMP2). *Curr Top Microbiol Immunol*. 391, pp. 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., 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*. Vol. 208 (6), pp. 825-834. <https://doi.org/10.1007/s00430-019-00629-2>

30. Tangye S.G., Palendira U., Edwards E.S.J., 2017. Human immunity against EBV-lessons from the clinic. *J Exp Med,* 214(2), pp. 269–283. <https://doi.org/10.1084/jem.20161846>

**Відомості про авторів:**

Колесник Я. В., PhD, асистентка каф. дитячих інфекційних хвороб, Харківський Національний медичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2984-6563 yanakolesnik8@gmail.com

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

ORCID ID: 0000-0002-8042-9063 tatiana.briukhanova@gmail.com

 Наконечна О. А.,докт. мед. наук, професорка, завідувачка кафедри біологічної хімії, Харківський Національний медичний університет, м. Харків, Україна.

 ORCID ID: 0000-0002-2614-1587 oa.nakonechna@knmu.edu.ua.

Сорокіна О. Г., канд. мед. наук, асистентка каф. загальної та клінічної імунології та алергології, Харківський Національний університет ім. В. М. Каразіна, м. Харків, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-6646-544 olgaolga-sorokina@ukr.net

Слєпченко М. Ю., асистентка каф. дитячих інфекційних хвороб, Харківський Національний медичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-5539-2177 dr.margaritasl@gmail.com

**Information about authors:**

Kolesnyk Ya. V., PhD in Medicine, teaching assistant of the Department of the Pediatric Infectious Diseases, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Briukhanova T. O., PhD in Biology, teaching assistant of the Biological Chemistry Department, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Nakonechna O. A., DSc, professor, head of the Biological Chemistry Department, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Sorokina O. G., PhD in Medicine, teaching assistant of the Department of the General and Clinical Immunology and Allergology, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

Sliepchenko M. Yu., teaching assistant of the Department of the Pediatric Infectious Diseases, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

**Сведения об авторах:**

Колесник Я. В., PhD, ассистент каф. детских инфекционных болезней, Харьковский Национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина.

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

Наконечная О. А.,докт. мед. наук, профессор, заведующая каф. биологической химии, Харьковский Национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина.

Сорокина О. Г., канд. мед. наук, ассистент каф. общей и клинической иммунологии и аллергологии, Харьковский Национальный университет им. В. Н. Каразина, г. Харьков, Украина.

Слепченко М. Ю., ассистент каф. детских инфекционных болезней, Харьковский Национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина.

Брюханова Тетяна О tatiana.briukhanova@gmail.com тел. 0502112111

Колесник Яна В yanakolesnik8@gmail.com тел. 0509772082

Наконечна Оксана oa.nakonechna@knmu.edu.ua.

Маргарита Слєпченко dr.margaritasl@gmail.com

Ольга Сорокіна olgaolga-sorokina@ukr.net