

# ВЗАИМОСВЯЗЬ ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ В ДИНАМИКЕ ИММУНОКОРРЕКЦИИ ЭХИНАЦЕЕЙ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Обухова О.О., Трунов А.Н., Шваюк А.П., Горбенко О.М., Трунова Л.А.

Лаборатория иммунологии репродукции ГУ Научного центра клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, г. Новосибирск

**Резюме.** В процессе иммунокорректирующего лечения эхинацеей у больных с обострением хронической герпетической инфекции выявлена зависимость динамики продукции IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$  и IL-6 от исходного уровня IFN $\gamma$ . У пациентов с высоким содержанием IFN $\gamma$  исходные значения IL-1 $\beta$  и IL-6 превышали норму, а также их содержание в группе с пониженным уровнем IFN $\gamma$ . У всех больных выявлено возрастание концентрации IFN $\gamma$  в процессе иммунокоррекции эхинацеей, но при исходно низком содержании IFN $\gamma$  динамика нарастания его продукции была более интенсивной, чем при исходно высоком его уровне. Динамика снижения концентрации IL-1 $\beta$  и изменения содержания IL-6 была более интенсивной при исходно повышенных их значениях. Выявленные изменения уровней IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$  и IL-6 свидетельствуют, что на фоне иммунокоррекции эхинацеей происходит снижение выраженности воспалительного процесса и активация противовирусного иммунного реагирования.

*Ключевые слова:* герпетическая инфекция, иммунокоррекция, цитокины.

*Obukhova O.O., Trunov A.N., Shvajuk A.P., Gorbenko O.M., Trunova L.A.*

## INTERRELATIONS OF CYTOKINE PRODUCTION IN THE COURSE OF IMMUNOCORRECTION WITH ECHINACEA FOR REACTIVATION OF HERPESVIRUS INFECTION

**Abstract.** Patients with exacerbation of chronic herpesvirus infection were subjected to immunocorrection therapy. In the course of treatment, time-dependent correlations were found between the changes in production of IFN $\gamma$ , IL-1 and IL-6, and initial level of IFN $\gamma$ . The patients with high initial concentrations of IFN $\gamma$  did also exhibit above-normal initial IL-1 and IL-6 values, as compared to appropriate parameters for a sub-group with low IFN $\gamma$  levels. In the course of immunocorrection with Echinacea, all the patients showed increase in IFN $\gamma$  levels. However, due to initially low IFN $\gamma$  values, its increase was more pronounced than in persons with high background levels of IFN $\gamma$ . Dynamics of IL-1 decrease and changes in IL-6 concentrations were more expressed in cases of higher initial levels of these cytokines. The alterations revealed for IFN $\gamma$ , IL-1 and IL-6 levels confirm that immunocorrection with Echinacea causes reduced intensity of inflammation and activation of antiviral immune response. (*Med. Immunol.*, 2008, vol. 10, N 2-3, pp 283-290)

### Адрес для переписки:

Обухова Ольга Олеговна  
630009, г. Новосибирск, ул. Декабристов, 111, кв. 147.  
Тел.: (383) 266-22-70.  
E-mail: trio188@yandex.ru

### Введение

Прогрессирующее увеличение числа больных хронической герпетической инфекцией (ХГИ) делает проблему изучения особенностей патогенеза и разработки эффективных методов терапии этой

патологии актуальной [10, 14, 15, 18]. Особую значимость при этом приобретает изучение состояния механизмов, определяющих противовирусную резистентность организма.

Неоднократно показано, что интерфероны (IFN) являются наиболее важными цитокинами, участвующими в развитии противовирусного иммунного ответа [1, 2, 3, 4, 13, 19]. Из данных литературы известно, что при герпетической инфекции IFN $\gamma$  является одним из ключевых компонентов развития полноценного иммунного ответа и противовирусной защиты [3, 4, 5]. По мнению некоторых исследователей, активность продукции IFN $\gamma$  имеет важное значение в предотвращении рецидивов хронической ХГИ [3, 4, 12]. Однако имеются данные, свидетельствующие о сниженной продукции IFN $\gamma$  при ХГИ, что обуславливает развитие неэффективного иммунного ответа и механизмов латенции [5, 15]. Это позволяет предположить наличие различной выраженности иммунного ответа у пациентов с ХГИ в зависимости от активности синтеза IFN $\gamma$ .

В последние годы с целью иммунокоррекции при ХГИ применяются индукторы интерферона. Благодаря способности стимулировать в организме синтез собственного (эндогенного) IFN, данные препараты проявляют антивирусные, иммуномодулирующие и другие эффекты [3, 9, 12]. В настоящее время возрос также интерес к растительным веществам, обладающим свойствами индукции синтеза IFN, к которым относятся препараты, изготавливаемые на основе эхинацеи (*Echinacea*) [11]. В ряде исследований показана активность препаратов эхинацеи в отношении стимуляции выработки макрофагами *in vitro* IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6, усиления антителозависимой цитотоксичности мононуклеаров периферической крови, а также продукции активированными Т-лимфоцитами IFN $\gamma$  [16, 17].

Целью представленного исследования было изучение динамики изменения уровней IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$  и IL-6 у пациентов с обострением ХГИ до и после лечения эхинацеей в зависимости от исходного содержания IFN $\gamma$  в сыворотке крови.

## Материалы и методы

В соответствии с целью исследования было обследовано 54 человека в возрасте от 17 до 52 лет, с верифицированным диагнозом хронической рецидивирующей герпетической инфекции,

у которых тестировалась стадия клинического обострения патологического процесса. В группу включались пациенты, длительность обострения у которых к моменту обследования не превышала двух суток. У всех пациентов было получено информированное согласие на использование данных обследования в научных целях и согласие этического комитета на проведение исследования. Исследование проводилось открытым методом. Больные обследовались четырехкратно: до начала иммунокорректирующей терапии (1 обследование) и после окончания пятидневного курса терапии эхинацеей – на 7-й, 14-й и 21-й дни (2, 3 и 4 обследования соответственно).

Обследование проводилось на базе дерматологического отделения больницы г. Бердска (Новосибирская область) и кожно-венерологических диспансеров г. Новосибирска. При отборе на этом этапе отклоняли больных, получавших кортикостероиды или иммуноактивные препараты, а также пациентов с сопутствующей патологией воспалительного характера.

У всех обследованных диагностирована хроническая рецидивирующая герпетическая инфекция легкой и средней степени тяжести, с частотой рецидивирования от 2 до 6 раз в год. Длительность заболевания колебалась от 4 до 10 лет (в среднем 6 лет).

В качестве средства иммуноактивной терапии применялся препарат растительного происхождения, содержащий экстракты *Echinacea purpurea* (60%) и *Echinacea pallida* (40%) производства GMI (Франция) в виде фитомикросфер по следующей схеме: первый день – 1 капсула 2 раза в день утром и вечером, со второго по пятый день – 1 капсула в день (Свидетельство о гос. регистрации № 0004473 от 11.10.2004) [7].

Для определения концентраций цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN $\gamma$ ) в сыворотке крови использовали коммерческие наборы реагентов фирмы «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, Россия), специфичные для каждого цитокина.

В качестве нормативных значений изучаемых иммунологических показателей были использованы данные «практически здоровых» лиц, полученные в лаборатории иммунологии репродукции ГУ НЦ клинической и экспериментальной медицины СО РАМН и представленные в литературе [8]. Полученные результаты обработаны статистически.

## Результаты и обсуждение

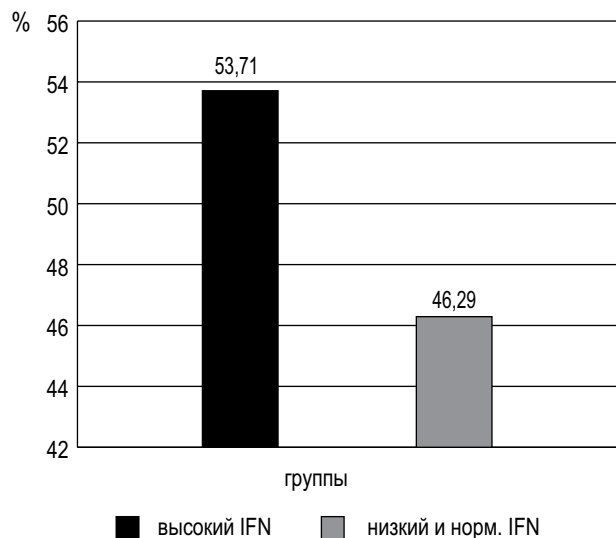
Противовирусная активность интерферонов связана с их способностью при вирусных инфекциях блокировать начало трансляции, то есть синтез вирусных белков, отличая при этом вирусные мРНК от клеток организма «хозяина». Интерфероны относят к регуляторным цитокинам в связи с их способностью активировать процессы фагоцитоза и антителозависимой клеточной цитотоксичности моноцитов-макрофагов и нейтрофилов за счет увеличения числа мембранных Fc-рецепторов. Кроме того, IFN $\gamma$  активирует Т-лимфоциты и инициирует синтез растворимого фактора супрессии иммунного ответа, оказывает положительное влияние на активность натуральных киллеров, являясь модулятором системы естественной цитотоксичности [5]. Под влиянием IFN $\gamma$  усиливается экспрессия антигенов гистосовместимости II класса, что приводит к увеличению активности антигенпрезентирующих клеток, Т-хелперов, возрастание цитотоксичности моноцитов-макрофагов, повышение секреции IL-2 [3, 6, 13].

Среди обследованных пациентов с обострением ХГИ 53,71% имели уровни IFN $\gamma$ , достоверно превышающие нормативные значения. Нормативным считалось содержание IFN $\gamma$  равное  $35,78 \pm 2,86$  пг/мл (от 28,67 пг/мл до 42,89 пг/мл). Однако, даже при наличии клинических признаков обострения, у 46,29% пациентов выявлены нормативные и низкие уровни IFN $\gamma$ , что, видимо, можно расценивать как недостаточность интерферонпродуцирующей способности клеток организма (рис. 1).

На основании полученных результатов сформированы две группы больных с ХГИ. В первую группу (группа I) вошли лица с обострением процесса, имевшие исходное высокое содержание IFN $\gamma$ . Во вторую группу (группа II) вошли пациенты в стадии обострения процесса, но с нормативными и низкими значениями IFN $\gamma$ .

В первой группе (группа I) «средняя» значения IFN $\gamma$  до лечения определялась на уровне  $73,73 \pm 3,98$  пг/мл, что достоверно выше нормы ( $p < 0,01$ ). Во второй группе «средняя» IFN $\gamma$  до лечения составила  $28,57 \pm 1,92$  пг/мл, что достоверно ниже, чем в первой группе ( $p < 0,01$ ), и практически соответствует норме ( $p > 0,05$ ).

В первой группе пациентов исходные «средние» содержания IL-1 $\beta$  и IL-6 также достоверно превышали нормативные значения и были равны: IL-1 $\beta$  –  $315,81 \pm 54,91$  пг/мл ( $p < 0,001$ ) и IL-6 –



**Рисунок 1. Процентное соотношение числа лиц с исходным высоким (группа I), а также низким и нормативным (группа II) уровнями IFN $\gamma$  при обострении ХГИ**

$93,63 \pm 9,67$  пг/мл ( $p < 0,01$ ). Нормативные уровни составили для IL-1 $\beta$   $23,57 \pm 2,94$  пг/мл, а для IL-6 –  $25,27 \pm 3,82$  пг/мл.

У пациентов второй группы, несмотря на сниженное содержание IFN $\gamma$ , «средняя» уровня IL-1 $\beta$  до иммунокоррекции была достоверно выше нормативных значений и составила  $177,48 \pm 42,23$  пг/мл ( $p < 0,001$ ), что, однако, достоверно ниже, чем в первой группе ( $p < 0,05$ ).

«Средняя» содержания IL-6 до иммунокоррекции во второй группе пациентов была равна  $63,54 \pm 5,57$  пг/мл, что достоверно выше нормативных значений IL-6 ( $p < 0,05$ ), но достоверно ниже, чем его содержание в первой группе ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, у пациентов группы II «средние» содержания IL-1 $\beta$  и IL-6 были достоверно ниже аналогичных показателей группы I, но также достоверно превышали нормативные значения.

При определении изменений уровней цитокинов в динамике иммунокоррекции выявлены следующие особенности.

В группе I в процессе иммунокоррекции эхинацеей отмечена выраженная тенденция повышения содержания IFN $\gamma$ . При исходном уровне  $73,73 \pm 3,98$  пг/мл, через 7 дней после иммунокоррекции «средняя» содержания IFN $\gamma$  составила  $77,78 \pm 4,59$  пг/мл, что недостоверно превышало исходное значение ( $p > 0,05$ ). Через 14 дней «средняя» уровня IFN $\gamma$  достоверно превысила исходную концентрацию, а также содер-

жание IFN $\gamma$  при втором обследовании и была равна  $89,38 \pm 2,92$  пг/мл ( $p < 0,05$  и  $p < 0,05$  соответственно). Через 21 день «средняя» уровня IFN $\gamma$  составила  $97,65 \pm 2,74$  пг/мл, что достоверно превышает не только его исходное содержание ( $p < 0,05$ ), но и «средние» уровни, определяемых на 7 и 14 дни обследования ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,05$  соответственно).

После проведенного иммуномодулирующего лечения в группе II отмечена аналогичная динамика изменения содержания IFN $\gamma$ , однако нарастание концентрации было более выраженным. Так, при исходном уровне  $28,57 \pm 1,92$  пг/мл, через 7 дней после иммунокоррекции «средняя» содержания IFN $\gamma$  была равна  $53,3 \pm 3,38$  пг/мл, что достоверно выше исходного уровня ( $p < 0,05$ ). Через 14 дней концентрация IFN $\gamma$  составила  $77,74 \pm 3,98$  пг/мл, что также достоверно превышает исходный уровень и уровень второго обследования ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,05$  соответственно). Через 21 день «средняя» содержания IFN $\gamma$  была равна  $97,01 \pm 3,97$  пг/мл, что достоверно выше его концентрации при всех предыдущих обследованиях ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ;  $p < 0,05$  соответственно), а также практически соответствует уровню IFN $\gamma$  у пациентов I группы в аналогичный временной период (рис. 2).

При исследовании уровней IL-1 $\beta$  выявлена принципиально иная динамика изменения его содержания в процессе иммунокоррекции.

В группе I через 7 дней после иммунокоррекции «средняя» содержания IL-1 $\beta$  была достоверно ниже исходного уровня ( $315,81 \pm 54,91$  пг/мл) и составила  $123,51 \pm 24,81$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Через 14 дней выявлено дальнейшее снижение концентрации IL-1 $\beta$  до  $107,42 \pm 12,69$  пг/мл, что также достоверно ниже исходного значения ( $p < 0,05$ ). Через 21 день содержание IL-1 $\beta$  определялось на уровне  $77,23 \pm 3,51$  пг/мл, что достоверно ниже не только исходного значения IL-1 $\beta$  ( $p < 0,01$ ), но и его концентрации при втором ( $p < 0,05$ ) и третьем обследованиях ( $p < 0,05$ ).

В группе II выявлена аналогичная, но менее выраженная динамика изменения содержания IL-1 $\beta$ . Так, через 7 дней после иммунокоррекции «средняя» содержания IL-1 $\beta$  была достоверно ниже исходной ( $177,48 \pm 42,23$  пг/мл) и равна  $77,74 \pm 14,24$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Через 14 дней «средняя» концентрации IL-1 $\beta$  снизилась незначительно — до  $73,69 \pm 5,15$  пг/мл, но также была достоверно ниже исходного содержания ( $p < 0,05$ ). Через 21 день «средняя» содержания IL-1 $\beta$  по сравнению с третьим обследованием практически не изменилась и была равна  $76,43 \pm 3,35$  пг/мл ( $p > 0,05$ ), что достоверно ниже исходного значения ( $p < 0,05$ ) (рис. 3). Однако в обеих обследованных группах «средние» содержания IL-1 $\beta$ , определяемые через 21 день после иммунокоррекции, несмотря на снижение в динамике, достоверно превышали нормативный уровень ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,05$ ).

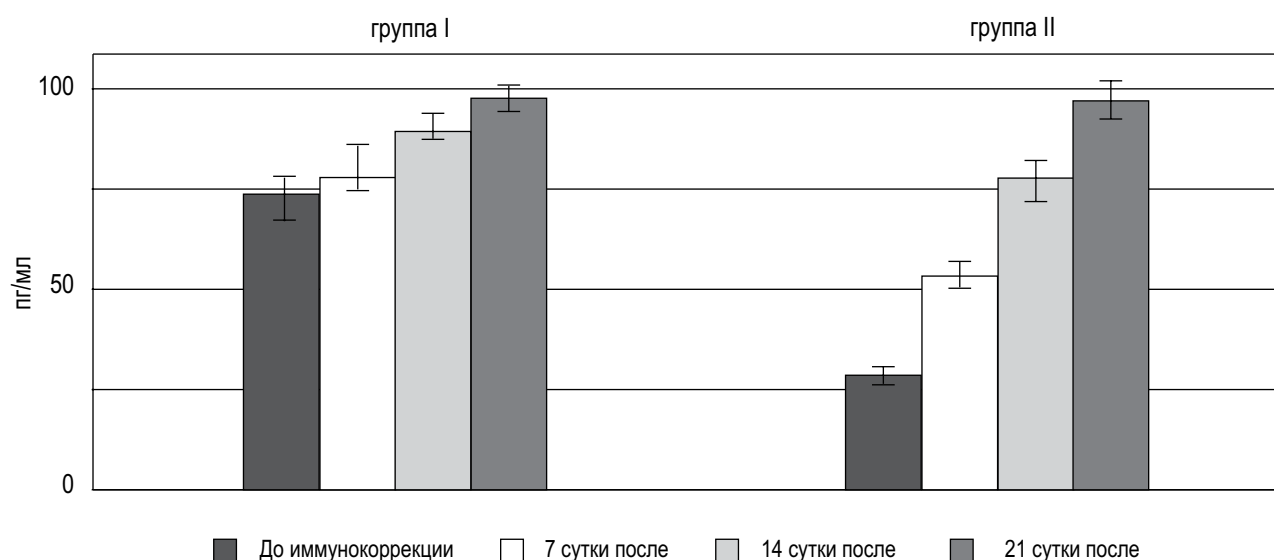


Рисунок 2. Динамика продукции IFN $\gamma$  при обострении ХГИ в процессе иммунокоррекции эхинацеей в группах с исходным высоким (группа I), а также низким и нормативным (группа II) уровнями IFN $\gamma$

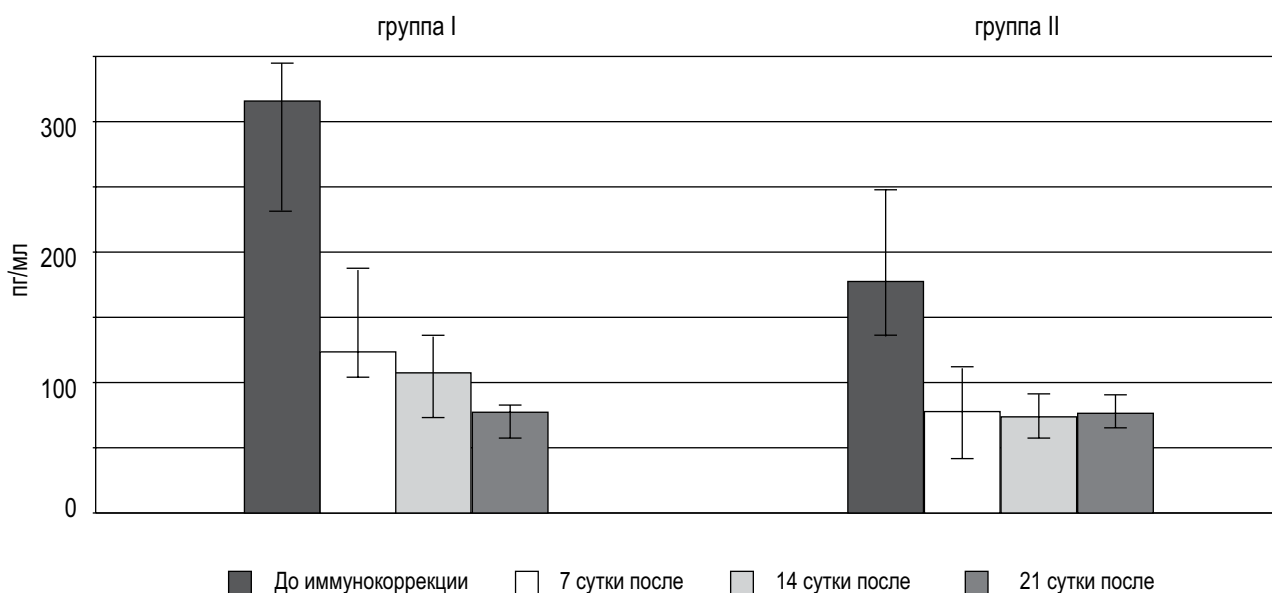


Рисунок 3. Динамика продукции IL-1β при обострении ХГИ в процессе иммунокоррекции эхинацей в группах с исходным высоким (группа I), а также низким и нормативным (группа II) уровнями IFNγ

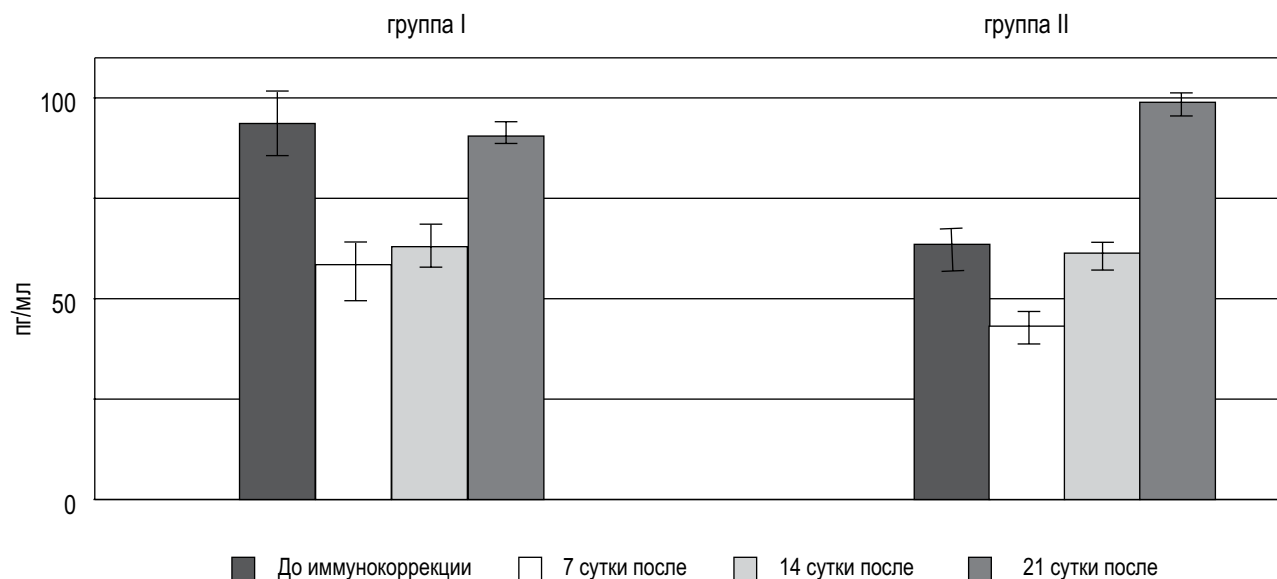
Полученные результаты могут свидетельствовать о снижении активности воспалительных реакций в динамике иммунокоррекции эхинацей, учитывая, что это снижение более выражено при исходно более высоких значениях IL-1β. Вместе с тем отмечено повышение в процессе иммунокоррекции исходно крайне низких значений IL-1β до уровней, превышающих нормативные. Выявленная динамика содержания IL-1β после иммунокоррекции эхинацей, возможно, является отражением сохранения определенного уровня резистентности, необходимого для поддержания гомеостатических процессов в условиях хронической вирусной инфекции с целью ее ограничения.

В динамике иммунокоррекции изучалось также содержание IL-6. В группе I через 7 дней после иммунокоррекции «средняя» содержания IL-6 достоверно снизилась по сравнению с исходным уровнем ( $93,63 \pm 9,67$  пг/мл) и составила  $58,48 \pm 6,07$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Через 14 дней выявлено недостоверное повышение «средней» содержания IL-6 по сравнению с предыдущим обследованием — до  $62,69 \pm 3,78$  пг/мл ( $p > 0,05$ ), однако этот уровень был также достоверно ниже исходного ( $p < 0,05$ ). Через 21 день отмечено дальнейшее достоверное повышение «средней» уровня IL-6 по сравнению с данными третьего обследования — до  $90,51 \pm 2,81$  пг/мл, при этом практически соответствуя исходному уровню ( $p > 0,05$ ).

В группе II также отмечено достоверное снижение уровня IL-6 через 7 дней после иммунокоррекции — до  $43,17 \pm 4,50$  пг/мл по сравнению с исходным ( $63,54 \pm 5,74$  пг/мл) ( $p < 0,05$ ). Через 14 дней уровень IL-6 достоверно повысился по сравнению с предыдущим обследованием и составил  $61,35 \pm 3,11$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), и при этом практически соответствовал исходному ( $p > 0,05$ ). Через 21 день выявлено дальнейшее повышение «средней» содержания IL-6 — до  $98,91 \pm 2,52$  пг/мл, что достоверно превышает «средние» двух предыдущих обследований ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$  соответственно) и исходный уровень ( $p < 0,05$ ) (рис. 4).

Наращение продукции IL-6 в процессе иммунокоррекции может отражать повышение специфической противогерпетической резистентности, что связано с его участием в развитии второй (специфической) фазы иммунного ответа.

Таким образом, при исследовании уровней провоспалительных цитокинов в динамике иммунокоррекции у пациентов с обострением ХГИ в группах с исходным высоким уровнем IFNγ, а также с нормативным и низким его содержанием выявлена сходная динамика. В группе I выявлено увеличение содержания IFNγ не только сразу после лечения, но и через 14 и через 21 день после проведенного курса. В группе II выявлена аналогичная тенденция, но скорость нарастания кон-



**Рисунок 4.** Динамика продукции IL-6 при обострении ХГИ в процессе иммунокоррекции эхинацей в группах с исходным высоким (группа I), а также низким и нормативным (группа II) уровнями IFN $\gamma$

центрации была более выраженной, и к 21 дню уровни IFN $\gamma$  в сравниваемых группах практически не различались.

Считается, что недостаточность продукции IFN $\gamma$  больных ХГИ обуславливает малоэффективный ответ на вирус. Однако в процессе исследования нами отмечено, что, наряду со сниженными уровнями, у части пациентов с ХГИ в начале обострения процесса выявлялось высокое содержание IFN $\gamma$ , но это, видимо, также не позволяло контролировать инфекционный процесс. Вероятно, механизм контроля вирусной инфекции является многофакторным процессом, в котором активность продукции IFN $\gamma$  не является единственной, но остается значимой, учитывая контрольно-регуляторную роль IFN $\gamma$  в сохранении иммунного гомеостаза.

В нашем исследовании даже у лиц с исходным низким или нормативным уровнем IFN $\gamma$  его концентрация уже к 7 дню после иммунокоррекции превышала нормативные значения. Дальнейшее нарастание продукции IFN $\gamma$ , вероятно, отражает процесс активации Т-лимфоцитов и развитие специфической фазы иммунного ответа.

В процессе лечения выявлено снижение уровней IL-1 $\beta$  не только сразу после лечения, но и через три недели после его окончания. Причем в группе I, в которой отмечались исходно более высокие его уровни, снижение было более быстрым, но к 21 дню «средние» содержания IL-1 $\beta$  в сравниваемых группах не имели достоверности

различия, хотя их уровень достоверно превышал нормативные значения. Вероятно, снижение продукции IL-1 $\beta$ , обладающего провоспалительными свойствами, отражает способность эхинацеи снижать активность воспалительных реакций при обострении ХГИ.

Интересными, с нашей точки зрения, представляются данные о снижении концентрации IL-6 через 7 дней и об активации синтеза IL-6 через 14 и 21 день после иммунокоррекции. Поскольку IL-6 в процессе развития иммунного ответа проявляет про- и противовоспалительные свойства, усиление его продукции может свидетельствовать об активации специфической фазы иммунного ответа после проведенной иммунокоррекции.

У пациентов обследованной группы отмечены хорошие клинические результаты. На фоне применения препарата эхинацеи длительность рецидива сократилась в среднем с 7,6 до 3,7 дня, при этом в процессе лечения высыпания новых элементов не отмечено ни одного больного. По данным объективного наблюдения, практически у всех пациентов было отмечено значительное уменьшение тяжести рецидива заболевания. В некоторых случаях везикулы подсыхали, не образуя эрозивных элементов.

По данным катамнеза в ближайшие шесть месяцев наблюдения отмечено значительное сокращение частоты рецидивов и увеличение длительности

ности ремиссии в среднем с 28,6 дней до лечения до 64,4 после применения препарата эхинацеи. Максимальная длительность ремиссии, которой удалось достичь у части пациентов, составила 180 дней, то есть весь период наблюдения [7]. В течение ближайших шести месяцев длительность обострения не только не увеличилась, но составила не более 3,3 дней, причем у многих больных рецидивы протекали в abortивной форме. В этом случае на привычном месте локализации отмечалась гиперемия, невыраженный зуд и макуло-папулезные элементы, не переходящие в везикулы и эрозии.

Выявленная способность эхинацеи индуцировать синтез провоспалительных, противовоспалительных и регуляторных цитокинов, видимо, лежит в основе ее иммуномодулирующего эффекта.

## Выводы

У больных с обострением ХГИ в процессе иммунокоррекции эхинацеей установлено повышение содержания  $IFN\gamma$ , у пациентов с исходным низким уровнем  $IFN\gamma$  его повышение было более интенсивным.

В динамике иммунокоррекции эхинацеей выявлено достоверное снижение концентрации  $IL-1\beta$ , значительно более выраженное в группе с исходно высоким его содержанием (в 4 раза и в 2,5 раза соответственно).

Динамика изменений концентраций  $IL-6$  при иммунокоррекции эхинацеей проявлялась достоверным их снижением через 7 дней после воздействия и с возрастанием до исходного уровня к 21 дню наблюдения.

Выявленная динамика изменений уровней  $IFN\gamma$ ,  $IL-1\beta$  и  $IL-6$  свидетельствует, что на фоне иммунокоррекции эхинацеей происходит снижение выраженности воспалительного процесса и активация противовирусного иммунного реагирования.

## Список литературы

1. Бахов Н.И., Барсуков А.А., Земсков В.М. Клеточные системы защиты организма от вирусной инфекции: внутриклеточные механизмы защиты // Успехи современ. биол. — 2003. — Т. 123. — № 2. — С. 161-174.
2. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. — М., 1998. — 192 с.
3. Ершов Ф.И. Медицинская значимость интерферонов и их индукторов // Вестн. Рос. АМН. — 2004. — № 2. — С. 9-13.
4. Мезенцева М.В., Наровлянский А.Н., Оспельникова Т.П., Ершов Ф.И. Продукция цитокинов клетками крови при герпесе, гепатите С и других формах патологии // Вопр. вирусологии. — 2004. — Т. 47, № 1. — С. 44-47.
5. Нестерова И.В. Особенности функционирования противовирусного иммунитета // Цитокины и воспаление. — 2005. — Т. 4, № 3. — С. 89-94.
6. Носик Н.Н. Цитокины при вирусных инфекциях // Вопр. вирусологии. — 2000. — № 1. — С. 4-10.
7. Обухова О.О., Башур Г.В., Трунова Л.А. Клиническая эффективность препарата эхинацеи при рецидивирующей герпетической инфекции // Журн. клинич. и эксперим. медицины. — 2004. — № 4. — С. 24-28.
8. Обухова О.О., Горбенко О.М., Шваюк А.П., Авдеева О.Е., Трунов А.Н. Принципы формирования нормативных значений иммунологических показателей в условиях ксеногенного воздействия // Тез. докл. II Всерос. науч.-практ. конф. «Компенсаторно-приспособительные процессы: фундаментальные, экологические и клинические аспекты». — Новосибирск, 2004. — С. 167.
9. Петров Р.В., Кабанов В.А., Хаитов Р.М. Конъюгированные полимер-субъединичные иммуногены и вакцины // Иммунология. — 2002. — № 6. — С. 324-328.
10. Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И. Иммуноцит и генитальный герпес. — Н. Новгород: Изд-во НГМА, 1997. — 224 с.
11. Трунов А.Н., Трунова Л.А. Принципы иммунореабилитации при инфекционно-воспалительных заболеваниях, вызываемых условно-патогенной микрофлорой // Int. J. Immunorehabilitation. — 2000. — Vol. 2, N 1. — С. 186-194.
12. Тутушкина Т.В., Шульженко А.Е., Наровлянский А.Н., Ершов Ф.И. Терапия Кагоцелом генитальной хронической рецидивирующей герпес-вирусной инфекции // Цитокины и воспаление. — 2005. — Т. 4, № 2. — С. 59-65.
13. Фрейдлин И.С. Кинетика воспаления и иммунного ответа // Мед. иммунология. — 1999. — Т. 1, № 3-4. — С. 25-26.
14. Шульженко А.Е. Герпетические инфекции человека. Перспективы диагностики и противо-

вирусной терапии // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 76-81.

15. Ball S.C. Persistent herpes simplex virus infection // AIDS. Read. – 2001. – Vol. 110, N 5. – P. 249-251.

16. Currier N.L., Sicotte M., Miller S.C. Deleterious effects of Echinacea purpurea and melatonin on myeloid cells in mouse spleen and bone marrow // J. Leukoc. Biol. – 2001. – Vol. 70, N 2. – P. 274-276.

17. Mishima S., Saito K., Maruyama H., Inoue M. Antioxidant and immuno-enhancing effects

of Echinacea purpurea // Biol. Pharm. Bull. – 2004. – Vol. 27, N 7. – P. 1004-1009.

18. Wald A. Genital herpes // Clin. Evid. – 2002. – N 7. – P. 1416-1425.

19. Zinkernagel R.M. Противомикробный и поствакцинальный иммунитет: кредо 2004 // Аллергология и иммунология. – 2005. – Т. 6, № 1. – С. 9-13.

*поступила в редакцию 19.12.2007*

*отправлена доработку 27.12.2007*

*принята к печати 06.02.2008*