

3
НОМЕР

БОИЦ

ISSN 2304-9081

ЭЛЕКТРОННЫЙ ЖУРНАЛ
On-line версия журнала на сайте
<http://www.elmag.uran.ru>

БЮЛЛЕТЕНЬ

ОРЕНБУРГСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА УРО РАН



Чибилёв А.А.

2018

УЧРЕДИТЕЛИ

УРАЛЬСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ РАН
ОРЕНБУРГСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР УРО РАН

© Коллектив авторов, 2018

УДК: 619.9-578.76+616-08

О.И. Забков¹, В.А. Зурочка^{1,2}, М.А. Добрынина¹, В.А. Гриценко³, А.В. Зурочка^{1,2}

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

¹ Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, Екатеринбург, Россия

² Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский), Челябинск, Россия

³ Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, Оренбург, Россия

Цель. Оценить эффективность комплексной этиопатогенетической терапии с использованием косметического средства «Ацеграм» хронической вирусной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, с определением в слюне и крови пациентов с данной патологией геномов вируса методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Материалы и методы. Наблюдение проведено на 34 пациентах, получавших комплексную терапию (циклы терапии составляли - валациклоvir (Валтрекс) в дозе 500 мкг 2 раза в день в течение 10 дней, глюкозаминилмурамилдипептид (Ликолипид) в дозе 10 мг 2 раза в день в течение 10 дней – перорально, пептид активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (Ацеграм-спрей) 3 раза в день орошение слизистых в течение 10 дней – местно. При необходимости курсы лечения повторялись через 20 дней после окончания терапии. Все пациенты до начала лечения и через 30, 60 дней после терапии обследованы на наличие в слюне и крови геномов вируса Эпштейна-Барр методом качественной и количественной ПЦР (тест-системы ДНК-технология, Россия) на приборе ДТ-Lite; в эти же сроки у больных в сыворотке определялись иммуноглобулины класса G к ядерному и капсидному антигенам вируса Эпштейна-Барр, методом иммуноферментного анализа (тест-системы производства ЗАО «Вектор Бест», Россия).

Результаты. Дана характеристика влияния комплексной терапии (комбинация местного и системного лечения) на клинико-лабораторную эффективность лечения инфекции, ассоциированной с вирусом Эпштейна-Барр. Выявлено, что применение комбинации этих препаратов после одного-двух курсов терапии привело к полной элиминации вируса Эпштейна-Барр из основного эпитопа его персистенции у 78,6% хронических больных данным заболеванием на фоне купирования у них клинических проявлений.

Заключение. Проведенное исследование показало, что наиболее информативным является качественное и количественное определение геном вируса Эпштейна-Барр методом ПЦР, который, в отличие от иммуноферментного анализа (ИФА) с определением специфических иммуноглобулинов, позволяет оценить эффективность проводимой этиопатогенетической терапии данного заболевания. Показанная эффективность разработанной схемы лечения заболеваний, вызванных вирусом Эпштейна-Барр, позволяет рекомендовать ее для терапии хронических заболеваний вирусной этиологии.

Ключевые слова: Эпштейна-Барр вирусная инфекция, валациклоvir, глюкозаминилмурамилдипептид, косметическое средство «Ацеграм», противовирусная активность, клиническая эффективность, иммуноферментный анализ (ИФА), полимеразная цепная реакция (ПЦР).

O.I. Zabkov¹, V.A. Zurochka^{1,2}, M.A. Dobrynina¹, V.A. Gritsenko³, A.V. Zurochka^{1,2}

CLINICAL DIAGNOSTIC CRITERIA OF EFFICIENCY OF COMPLEX ETIOPATHOGENETIC THERAPY OF CHRONIC EPSTEIN-BARR VIRAL INFECTION

¹ Institute of Immunology and Physiology UrB RAS, Ekaterinburg, Russia

² South-Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russia

³ Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis UrB RAS, Orenburg, Russia

Objective. To evaluate the effectiveness of a complex etiopathogenetic therapy using the cosmetic Acegram of a chronic viral infection caused by the Epstein-Barr virus, with the determination in the saliva and blood of patients with this pathology of the virus genome by the method of polymerase chain reaction (PCR).

Materials and methods. The observation was carried out on 34 patients who received complex therapy (the cycles of therapy were - valacyclovir (Valtrex) at a dose of 500 µg 2 times a day for 10 days, glucosaminylmuramyl dipeptide (Licopid) at a dose of 10 mg 2 times a day for 10 days - orally, the peptide of the active center of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (Atsegram-spray) 3 times a day irrigation of mucous membranes for 10 days - local). If necessary, treatments were repeated 20 days after the end of therapy. All patients before treatment and 30, 60 days after therapy were examined for the presence of Epstein-Barr virus genomes in the saliva and blood using qualitative and quantitative PCR (DNA-technology test systems, Russia) using a DT-Lite device; at the same time in patients with serum, immunoglobulins of class G were determined for nuclear and capsid antigens of Epstein-Barr virus, using enzyme immunoassay (test systems manufactured by Vector Best, Russia).

Results. The characteristic of the effect of complex therapy (combination of local and systemic treatment) on the clinical and laboratory efficacy of treatment of infection associated with Epstein-Barr virus is given. It was revealed that the use of a combination of these drugs after one or two courses of therapy led to the complete elimination of the Epstein-Barr virus from the main epitope of its persistence in 78.6% of chronic patients with this disease against the background of their clinical manifestations.

Conclusion. The study showed that the most informative is the qualitative and quantitative determination of the Epstein-Barr virus genome by PCR, which, unlike the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to determine specific immunoglobulins, allows us to evaluate the effectiveness of etiopathogenetic therapy of this disease. The shown effectiveness of the developed scheme for the treatment of diseases caused by Epstein-Barr virus, allows us to recommend it for the treatment of chronic diseases of viral etiology.

Keywords: Epstein-Barr viral infection, muramyl dipeptide, valacyclovir, cosmetic "Acegram", antiviral activity, clinical effectiveness, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), polymerase chain reaction (PCR).

Введение

Несмотря на значительные успехи противовирусной терапии различных заболеваний, лечение хронических вирусных инфекций остается сложной задачей вирусологической инфектологии. Не является исключением и терапия хронической вирусной инфекции, ассоциированной с вирусом Эпштейн-Барр (ВЭБ) [1, 2]. Сложность лечения данного заболевания связана с персистенцией вируса в эпителии и эндотелии ротовой полости, кожи, урогенитального тракта). Системное применение противовирусных и иммуностимулирующих препаратов зачастую оказывается мало эффективным – не

ведет к элиминации вируса, а наоборот, приводит к персистенции вирусов в эпитопах его преимущественного размножения (слизистая оболочка ротоглотки и урогенитального тракта), что выражается в персистенции возбудителей и хронизации патологического процесса. Это во многом связано с тем, что на рынке присутствует очень мало препаратов для местного применения, обладающих прямой противовирусной активностью, а при использовании системных противовирусных препаратов не удается создать в слизистых оболочках и на коже их достаточную концентрацию, необходимую для элиминации вирусов [1]. Указанные обстоятельства позволили нам предложить новую концепцию комбинированной терапии, которая предполагает использование как местных, так и системных препаратов с противовирусной и иммуностимулирующей активностью, что этиопатогенетически более обосновано, чем только системное лечение.

В этом плане определенный интерес вызывает вопрос о возможности применения в комплексной терапии вирусных инфекций синтетического пептида активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) – ZP2, поскольку в недавнем цикле работ показано, что указанный пептид, помимо иммуностропных и репаративного эффектов, обладает антибактериальной и противовирусной активностью [3, 4]. Наличие у данного синтетического пептида ZP2 уникальной комбинации иммунобиологических свойств позволило создать на его основе новое косметическое средство «Ацеграм», выпускаемое в виде спрея и геля [5-8]. Однако его клиническая (противовирусная) эффективность в комплексной терапии герпесвирусных инфекций не тестировалось.

Целью настоящего исследования была оценка эффективности комплексной этиопатогенетической терапии с использованием косметического средства «Ацеграм» вирусной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, с определением в слюне и крови пациентов с данной патологией геномов вируса методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Материалы и методы

Клиническое наблюдение проведены на 34 пациентах, получавших комплексную терапию циклами, которые включали: пероральный прием валацикловира (Валтрекс) в дозе 500 мг 2 раза в день в течение 10 дней и глюкозаминилмурамилдипептид (Ликопид) в дозе 10 мг 2 раза в день в течение 10 дней, а также местное орошение слизистых оболочек в течение 10 дней

Ацеграм-спреем (пептид активного центра ГМ-КСФ 3 раза в день). При необходимости курсы лечения повторялись через 20 дней после окончания терапии. Все пациенты до начала лечения и через 30 и 60 дней после терапии обследованы на наличие в слюне и крови геномов вируса Эпштейн-Барр методом качественной и количественной ПЦР (тест-системы ДНК-технология, Россия) на приборе ДТ-Lite; в эти же сроки у больных в сыворотке определялись иммуноглобулины класса G к ядерному и капсидному антигенам вируса Эпштейна-Барр, методом иммуноферментного анализа (тест-системы производства ЗАО «Вектор Бест», Россия). Полученные данные обработаны методами вариационной статистики [9, 10].

Результаты и обсуждение

Ранее нами было показано, что в исследованиях *in vitro* и наблюдениях *in vivo* косметическое средство Ацеграм обладает выраженной иммунотропным, антибактериальным, противовирусным и репарационным эффектами [3, 4, 5, 7, 8, 11]. Опираясь на эти данные, указанный препарат был включен в комплексное лечение пациентов с заболеваниями, ассоциированными с вирусом Эпштейна-Барр, в качестве средства для местной терапии.

Под нашим наблюдением находились 34 пациента с клинической картиной фарингита/тонзиллита, ассоциированных с ВЭБ, и синдромом хронической усталости. Клинически у всех пациентов выявлялись энантемы и экзантемы, имелись в наличии рыхлые миндалины и воспаление задней стенки ротоглотки; все пациенты предъявляли жалобы на повышенную утомляемость, снижение работоспособности, слабость при незначительной физической нагрузке, апатию и резкие перемены настроения; у них выявлялась субфебрильная температура. Средняя длительность заболевания составляла три с половиной года. При первичном обращении пациента проводилось комплексное обследование, включающее: сбор анамнеза и жалоб, физикальный осмотр, термометрию, и на основании полученных данных назначались следующие исследования: ПЦР слюны и крови на вирус Эпштейна-Барр (качественно), а при положительном результате – его количественное определение, исследование уровней иммуноглобулинов класса G к ядерному и капсидному антигенам вируса Эпштейна-Барр, иммунологическое исследование (расширенная иммунограмма). Критериями отбора пациентов с ВЭБ-ассоциированной инфекцией являлись: клиническая картина заболевания (характерный симптомокомплекс) и наличие специфических IgG к антигенам вируса Эпштейна-Барр.

Всем пациентам, у которых определялись положительные антитела к антигенам вируса Эпштейна-Барр и/или выявлялись геномы вируса Эпштейна-Барр, назначалась следующая терапия: валацикловир (Валтрекс) в дозе 500 мкг 2 раза в день в течение 10 дней, глюкозаминилмурамилдипептид (Ликопид) в дозе 10 мг 2 раза в день в течение 10 дней – перорально, пептид активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (Ацеграм-спрей) 3 раза в день орошение слизистых в течение 10 дней – местно). При сохранении клинической картины заболевания и положительных клинико-лабораторных показателях (ПЦР слюны/крови на вирус Эпштейна-Барр) курсы лечения повторялись через 20 дней после окончания терапии. Таким образом, часть пациентов прошли либо 1, либо 2 курса терапии, до полной элиминации вируса из крови и слюны.

Полученные данные свидетельствовали, что при первичном обследовании методом ПЦР из 34 больных у 24 пациентов (70,6%) в слюне был выявлен вирус Эпштейна-Барр качественным методом (табл. 1). В то же время ни у одного пациента в крови методом ПЦР вирус Эпштейна-Барр не обнаруживался во все периоды исследования.

Таблица 1. Процент выявления геномов вируса Эпштейна-Барр в слюне, методом ПЦР (качественное определение)

Группы	Первичное обследование (% положительных результатов)	Обследование после 1 курса терапии (% положительных результатов)	Обследование после 2 курса терапии (% положительных результатов)
	n=34	n=14	n=9
Обнаружен геном вируса Эпштейн-Барр	24 (70,6%)	8 (57,1%)	3 (33,3%)

После первого курса терапии у 20 пациентов повторное обследование не проведено в связи с тем, что у 10 из них 1 курс терапии на данный момент не закончен, а еще 10 человек на повторное обследование не явились, что, возможно, связано с клиническим выздоровлением. На данный момент после окончания 1 курса терапии контроль лечения был проведен 14 пациентам. У 8 из них вирус Эпштейна-Барр был выявлен повторно, что составило 57,1% из числа обследованных повторно. При этом у 9 (64,3%) из 14 человек сохранялась клиническая картина заболевания, и им был рекомендован второй курс

терапии. Стоит отметить тот факт, что у тех 9 пациентов, у кого сохранилась клиническая картина заболевания, вирус Эпштейна-Барр в слюне определялся лишь у 8 человек, а у 1 пациента вирус не выявлялся. Через 20 дней после окончания второго курса терапии, у 9 больных было проведено очередное исследование, которое показало, что геном вируса Эпштейна-Барр с помощью качественной ПЦР определялся в слюне у 3 (33,3%) пациентов.

Таким образом, качественное определение генома вируса Эпштейна-Барр в слюне является достаточно надежным диагностическим критерием для оценки эффективности терапии.

Для уточнения характера течения вирусной инфекции вызванной вирусом Эпштейна-Барр нами проведено количественное определение данного вируса в слюне у 14 пациентов до и после первого и второго курсов комплексной терапии (табл. 2).

Таблица 2. Концентрация вируса Эпштейна-Барр в слюне, методом ПЦР (количественное определение)

Группы	Первичное обследование (lg)	Обследование после 1 курса терапии (lg)	Обследование после 2 курса терапии (lg)
	n=14 (M±m)	n=14 (M±m)	n=9 (M±m)
Вирус Эпштейна-Барр методом ПЦР в слюне количественно, концентрация EBV копий/мл	1,69±0,55 (0-5,11)	2,42±0,73 ^{*,**} (0-6,75)	1,35±0,54 (0-4,54)
Вирус Эпштейна-Барр методом ПЦР в слюне количественно, концентрация EBV ME/мл	1,74±0,55 (0-5,19)	2,56±0,77 ^{*,**} (0-7,12)	1,44±0,59 (0-4,91)

Примечание: * – достоверность отличий значений в сравнении с группой первично обследованных (p<0,05); ** – достоверность отличий значений в сравнении с группой обследованных после второго курса терапии (p<0,05).

Исследование показало, что при первичном обращении концентрация вируса в слюне (значения пересчитаны в lg) у этих пациентов в среднем составила 1,69±0,55 копий/мл или 1,74±0,55 ME/мл. В то же время нужно отме-

титель тот факт, что разброс показателей составил от 0 до 10^5 копий/мл. Очень важным, на наш взгляд, является то, что после первого курса комплексной терапии, проведенной данным пациентам, количество копий вируса в слюне у пациентов выросло в среднем в 10 раз, а разброс показателей у них составил от 0 до 10^6 копий/мл и более.

После второго курса терапии (9 человек с наличием клинической картины и положительной ПЦР в слюне качественным методом) средние значения количества копий упало до $\lg 1,35 \pm 0,54$ копий/мл и $1,44 \pm 0,59$ МЕ/мл, а разброс показателей составил от 0 до $\lg 4,54$ копий/мл и от 0 до $\lg 4,91$ МЕ/мл, соответственно. При этом надо отметить, что качественно и количественно в слюне вирус Эпштейна-Барр методом ПЦР выявлялся только у 3 пациентов и максимальная концентрация была на один порядок ниже, чем при первичном обследовании и на два порядка ниже чем при обследовании после первого курса комплексной терапии (в 10 и 100 раз, соответственно).

Учитывая, что у этих пациентов количественная ПЦР у кого-то определялась, а у кого-то нет, нами проанализированы концентрации вируса только у тех пациентов, у которых он определялся в слюне (табл. 3).

Таблица 3. Концентрация вируса Эпштейна-Барр в слюне у пациентов с положительным результатом ПЦР

Группы	Первичное обследование (lg)	Обследование после 1 курса терапии (lg)	Обследование после 2 курса терапии (lg)
	n=9 (M±m)	n=8 (M±m)	n=3 (M±m)
Вирус Эпштейна-Барр методом ПЦР в слюне количественно, концентрация EBV копий/мл	4,18±0,11 (4,18-5,11)	4,33±0,45 (3,26-6,75)	4,05±0,26 (3,46-4,54)
Вирус Эпштейна-Барр методом ПЦР в слюне количественно, концентрация EBV МЕ/мл	4,44±0,11 (4,32-5,19)	4,56±0,48 (3,45-7,12)	4,33±0,27 (3,79-4,91)

Исследование показало, что при первичном обследовании вирус методом ПЦР в слюне определялся у 9 пациентов, после первого курса терапии у 8 пациентов, а после второго курса комплексной терапии у 3 пациентов. При более детальном рассмотрении оказалось, что концентрация вирусов в слюне в среднем была практически одинаковая, но при этом после второго курса

терапии максимальная концентрация вируса была в 10 и в 100 раз ниже относительно первично обследованных и после первого курса терапии.

Таким образом, количественный метод ПЦР обнаружения вируса Эпштейна-Барр в слюне, помимо его диагностической значимости, совпадающей с качественным методом ПЦР, позволяет отслеживать динамику течения вирусного заболевания, в плане выявления изменения «вирусной нагрузки».

Увеличение концентрации вируса после первого курса терапии у пациентов, у которых сохранялась клиническая картина заболевания, может быть связано с внутриклеточной элиминацией вируса из тканей и выходом его в межклеточное пространство (слюна), тогда как повторный цикл терапии приводит к значительной его элиминации уже и из межклеточного пространства.

Одним из эффективных диагностических методов, по данным различных авторов [12, 13], является определение иммуноглобулинов класса G к ядерному и капсидному антигенам вируса Эпштейна-Барр, уровень которых считается одним из диагностических критериев при оценке стадии заболевания. Поэтому мы сочли необходимым определить динамику уровней иммуноглобулинов класса G к ядерному и капсидному антигенам вируса Эпштейна-Барр у данной группы пациентов (табл. 4).

Таблица 4. Определение иммуноглобулинов класса G к ядерному и капсидному антигенам вируса Эпштейна-Барр методом иммуноферментного анализа у больных до начала лечения и в процессе терапии

Группы	Первичное обследование	Обследование после 1 курса терапии	Обследование после 2 курса терапии
	n=34 (M±m)	n=14 (M±m)	n=9 (M±m)
IgG к ядерному антигену вируса Эпштейна-Барр (коэффициент позитивности)	17,44±2,51 (5,9-38,0)	19,07±2,53 (9,7-30,7)	20,72±1,29 (13,3-24,0)
IgG к капсидному антигену вируса Эпштейна-Барр (коэффициент позитивности)	17,66±1,55 (4,9-24,8)	18,55±0,88 (14,6-22,5)	19,11±3,13 (3,0-29,0)

Исследования показали, что в динамике терапевтического процесса не наблюдалось достоверных различий в уровнях специфических иммуноглобулинов G (коэффициент позитивности) у пациентов. Это свидетельствует о

том, что данный метод не может быть применен для оценки эффективности проводимой терапии. Вполне возможно, что в ходе иммунотропной терапии у части больных уровень специфических иммуноглобулинов к антигенам ВЭБ повышается, а у части пациентов при элиминации вируса, наоборот, понижается, о чем свидетельствует широкий диапазон варьирования этих показателей в исследуемых группах.

Заключение

Проблема повышения эффективности проводимой терапии и поиска надежных критериев ее оценки при хронических вирусных инфекциях остается одной из сложных в современной клинической практике [14]. В частности, это касается и инфекций, ассоциированных с вирусом Эпштейна-Барр. Проведенное нами исследование показало, что наиболее информативным является качественное и количественное определение генома вируса Эпштейна-Барр методом ПЦР, что позволяет оценивать эффективность проводимой этиопатогенетической терапии данного заболевания, тогда как определение специфических иммуноглобулинов к антигенам ВЭБ не способно выполнять эту функцию.

При проведении комплексной терапии: валацикловир (Валтрекс) в дозе 500 мкг 2 раза в день в течение 10 дней, глюкозаминилмурамилдипептид (Ликопид) в дозе 10 мг 2 раза в день в течение 10 дней – перорально, пептид активного центра ГМ-КСФ – ZP2 (Ацеграм-спрей) 3 раза в день орошение слизистых в течение 10 дней – местно), выявлена высокая эффективность данной схемы лечения, использование которой позволило после одного-двух курсов терапии у 11 (78,6%) из 14 пациентов элиминировать вирус Эпштейна-Барр из основного эпитопа его персистенции при хроническом течении заболевания, что параллельно сопровождалось купированием клинических симптомов данной патологии. Эти обстоятельства позволяют рекомендовать разработанную схему лечения для терапии пациентов с хроническими заболеваниями вирусной этиологии, в частности инфекций, вызванных вирусом Эпштейна-Барр.

Следует отметить, что у трех пациентов из 14 наблюдавшихся больных не произошло полной элиминации вируса после двух курсов комплексной терапии. Очевидно, такие пациенты нуждаются либо в третьем курсе терапии, либо в дополнительных методах лечения, включая заместительную терапию, которую, возможно, требуется назначать после расширенного исследования их иммунологического статуса.

(Работа выполнена по теме из Плана НИР ИКВС УрО РАН «Эндогенные бактериальные инфекции: возбудители, факторы риска, биомаркеры, разработка алгоритмов диагностики, лечения и профилактики; № гос. рег. 116021510075; и по теме из Плана НИР ИИФ УрО РАН «Расшифровка механизмов иммунологической регуляции физиологических функций, разработка на их основе клеточных технологий и отбор кандидатов для новых лекарственных препаратов для лечения социально значимых заболеваний» № Гос. регистрации АААА-А18-118020590109-4 в рамках Комплексной программы фундаментальных исследований УрО РАН)

ЛИТЕРАТУРА

1. Larissa Santos, Kátia Azevedo, Licinio Silva, Ledy Oliveira. Epstein-Barr virus in oral mucosa from human immunodeficiency virus positive patients. Revista da Associação Médica Brasileira. 2014. 60 (3): 262-269. DOI 10.1590/1806-9282.60.03.016.
2. Maria K. Smatti, Duaa W. Al-Sadeq, Nadima H. Ali, Gianfranco Pintus, Haissam Abou-Saleh, Gheyath K. Nasrallah, Gheyath K. Nasrallah. Epstein-Barr Virus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Update. Frontiers in Oncology. 2018. 8. DOI 10.3389/fonc.2018.00211.
3. Зурочка А.В., Зурочка В.А., Добрынина М.А., Зуева Е.Б., Дукардт В.В., Лаврентьева И.Н., Сухобаевская А.П., Гриценко В.А. Синтетический пептид активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), спектр его иммунобиологической активности и практическое применение. Российский иммунологический журнал. - 2017.-Т.-11 (20),№.-2.- С.137-140
4. Зурочка В.А., Зурочка А.В., Добрынина М.А., Зуева Е.Б., Дукардт В.В., Лаврентьева И.Н., Сухобаевская Л.П., Гриценко В.А. Исследование спектра иммунобиологической активности синтетического пептида активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) как основа для расширения возможностей создания косметических средств нового поколения с комбинированными эффектами. Российский иммунологический журнал. 2017. Т. 11 (20). 3: 377-380.
5. Зурочка А.В., Зурочка В.А., Зуева Е.Б., Добрынина М.А., Дукардт В.В., Гриценко В.А. Синтетический пептид активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) как основа для создания косметических средств нового поколения с комбинированными эффектами – АЦЕГРАМ-ГЕЛЬ и АЦЕГРАМ-СПРЕЙ. Российский иммунологический журнал. 2016. Т. 10 (19). 3: 269-272.
6. Зурочка А.В., Зурочка В.А., Зуева Е.Б., Добрынина М.А., Дукардт В.В., Гриценко В.А. Синтетический пептид активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) как основа для создания лекарств нового поколения с комбинированными эффектами. Российский иммунологический журнал. 2016. Т. 10 (19). 2(1): 433-435.
7. Зурочка А.В., Зурочка В.А., Добрынина М.А., Зуева Е.Б., Дукардт В.В., Лаврентьева И.Н., Сухобаевская А.П., Гриценко В.А. Синтетический пептид активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), спектр его иммунобиологической активности и практическое применение. Российский иммунологический журнал. - 2017.-Т.-11 (20),№.-2.- С.137-140.
8. Зурочка А.В., Зурочка В.А., Добрынина М.А., Дукардт В.В., Забков О.И., Зуева Е.Б., Фомина Л.О., Файзуллина А.И., Гриценко В.А. Спектр иммунобиологической активности и потенциал практического применения синтетического пептида активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ). Российский иммунологический журнал. - 2018.-Т.-12 (21),№.-4.- С.665-669.
9. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа, 1990. 352 с.
10. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2013.
11. Зурочка А.В., Зурочка В.А., Добрынина М.А., Зуева Е.Б., Дукардт В.В., Гриценко В.А.,

- Тяпаева Я.В., Черешнев В.А. Феномен наличия уникальной комбинации иммунобиологических свойств у синтетического аналога активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ). Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2016. 2: 30с. [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-2/Articles/ZAV-2016-2.pdf>).
12. Tsvetelina Kostadinova, Liliya Ivanova, Ivaylo Hristov, Tatina Todorova, Zhivka Stoykova, Denitsa Tsaneva. The role of anti-EBNA1 IgG determination in EBV diagnostics. Journal of IMAV. 2018; 24 (3): 2181-2185 DOI 10.5272/jimab.2018243.2181
 13. Jingtao Cui, Wenjuan Yan, Shaoxia Xu, Qiaofeng Wang, Weihong Zhang, Wenjing Liu, Anping Ni. Anti-Epstein-Barr virus antibodies in Beijing during 2013-2017: What we have found in the different patients. PLoS ONE. 2018; 13 (3): e0193171 DOI 10.1371/journal.pone.0193171
 14. Зурочка В.А., Зурочка А.В., Забков О.И., Зуева Е.Б., Забокрицкий Н.А. Исследование влияния синтетического пептида активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) в комбинированной терапии инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр. Российский иммунологический журнал. 2018. 12 (21). 4: 670-673.

Поступила 27.09.2018

(Контактная информация: Забков Олег Игоревич – аспирант Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, адрес: 620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106; тел.: +7(343)374-00-70; o.zabkov@gmail.com;

Зурочка Владимир Александрович, доцент кафедры пищевых и биотехнологий, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии Южно-Уральского государственного университета (Национальный исследовательский университет), старший научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, адрес: 620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106; тел.: +7(343)374-00-70; v_zurochka@mail.ru

Добрынина Мария Александровна – научный сотрудник Института иммунологии и физиологии УрО РАН; адрес: 620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106; тел.: +7(343)374-00-70; E-mail: mzurochka@mail.ru;

Гриценко Виктор Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН; адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Пионерская, 11; тел.: +7(3532)77-05-12; E-mail: vag59@mail.ru

Зурочка Александр Владимирович – и доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пищевых и биотехнологий, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии Южно-Уральского государственного университета (Национальный исследовательский университет), ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, адрес: 620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106; тел.: +7(343)374-00-70; av_zurochka@mail.ru

LITERATURE

1. Larissa Santos, Kátia Azevedo, Licinio Silva, Ledy Oliveira. Epstein-Barr virus in oral mucosa from human immunodeficiency virus positive patients. Revista da Associação Médica Brasileira. 2014; 60 (3): 262-269 DOI 10.1590 / 1806-9282.60.03.016
2. Maria K. Smatti, Duaa W. Al-Sadeq, Nadima H. Ali, Gianfranco Pintus, Haissam Abou-Saleh, Gheyath K. Nasrallah, Gheyath K. Nasrallah. Epstein – Barr VMS Oncogeneity, An Incident, Health & Anesthesia; Frontiers in Oncology. 2018; 8 DOI 10.3389 / fonc.2018.00211

3. Zurochka A.V., Zurochka V.A., Dobrynina M.A., Zueva E.B., Dukardt V.V., Lavrentyeva I.N., Sukhobaevskaya A.P., Gritsenko V.A. Synthetic peptide of the active center of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), the spectrum of its immunobiological activity and practical application. Russian Journal of Immunology.- 2017.-T.-11 (20), No.-2.- P.137-140
4. Zurochka V.A., Zurochka A.V., Dobrynina M.A., Zueva E. B., Dukardt V. V., Lavrentieva I.N., Sukhobaevskaya L.P., Gritsenko V.A. The study of the spectrum of the immunobiological activity of the synthetic peptide of the active center of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) as the basis for expanding the possibilities of creating cosmetics of the new generation with combined effects. Russian Journal of Immunology. 2017. T. 11 (20). 3: 377-380.
5. Zurochka A.V., Zurochka V.A., Zueva E.B., Dobrynina M.A., Dukardt V.V., Gritsenko V.A. The synthetic peptide of the active center of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) as the basis for the creation of a new generation of cosmetic products with combined effects - ACECGRAM-GEL and ACECGRAM-SPRAY. Russian Journal of Immunology. 2016. T. 10 (19). 3: 269-272.
6. Zurochka A.V., Zurochka V.A., Zueva E.B., Dobrynina M.A., Dukardt V.V., Gritsenko V.A. The synthetic peptide of the active center of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) as the basis for the creation of a new generation of drugs with combined effects. Russian Journal of Immunology. 2016. T. 10 (19). 2 (1): 433-435.
7. Zurochka A.V., Zurochka V.A., Dobrynin.M.A., Zueva E.B., Dukardt V.V., Lavrent'eva I.N., Sukhobaevskaya A.P., Gritsenko V.A.Synthetic peptide active center of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), the spectrum of its immunobiological activity and practical application. Russian Journal of Immunology.- 2017.-T.-11 (20), No.- 2.- P.137-140.
8. Zurochka A.V., Zurochka V.A., Dobrynina M.A., Dukardt V.V., Zabkov O.I., Zueva E.B., Fomina L.O., Fayzullina A.I., Gritsenko V.A. The spectrum of immunobiological activity and the potential of practical application of the synthetic peptide of the active center of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). Russian Journal of Immunology.- 2018.-T.-12 (21), No.-4.- P.665-669.
9. Lakin G.F. Biometrics. M.: Higher School, 1990, 352 p.
10. Trukhacheva N.V. Mathematical statistics in biomedical research using Statistica package. M.: GOETAR-Media, 2013.
11. Zurochka A.V., Zurochka V.A., Dobrynina M.A., Zueva E.B., Dukardt V.V., Gritsenko V.A., Tyapaeva Ya.V., Chereshev V.A. The phenomenon of the presence of a unique combination of immunobiological properties of the synthetic analogue of the active center of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). Bulletin of the Orenburg Scientific Center UB RAS. 2016. 2: 30c. [Elektr. resource] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-2/Articles/ZAV-2016-2.pdf>).
12. Tsvetelina Kostadinova, Liliya Ivanova, Ivaylo Hristov, Tatina Todorova, Zhivka Stoykova, Denitsa Tsaneva. The role of anti-EBNA1 IgG determination in the EBV diagnostics Journal of IMAB. 2018; 24 (3): 2181-2185 DOI 10.5272 / jimab.2018243.2181
13. Jingtao Cui, Wenjuan Yan, Shaoxia Xu, Qiaofeng Wang, Weihong Zhang, Wenjing Liu, Anping Ni. Anti-Epstein-Barr virus in Beijing during 2013-2017: What we have found in the different patients. PLoS ONE. 2018; 13 (3): e0193171 DOI 10.1371 / journal.pone.0193171
14. Zurochka V.A., Zurochka A.V., Zabkov O.I., Zueva E.B., Zabokritsky N.A. Investigation of the effect of the synthetic peptide of the active center of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in the combination therapy of infection caused by Epstein-Barr virus. Russian Journal of Immunology. 2018. 12 (21). 4: 670-673.

Образец ссылки на статью:

Забков О.И., Зурочка В. А., Добрынина М.А., Гриценко В.А., Зурочка А.В. Клинико-диагностические критерии эффективности комплексной этиопатогенетической терапии хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2018. 3. 11 с. [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2018-3/Articles/ZOI-2018-3.pdf>). DOI: 10.24411/2304-9081-2018-13012,