ДОСЛІДЖЕННЯ РОЛІ MIR-BART-13 І MIR-BART-15 У ПАТОГЕНЕЗІ АЛЕРГІЧНИХ ХВОРОБ НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ*ЗУБЧЕНКО С.О.¹, ГАЙДУЧОК І.Г.², ЧОПЯК В.В.¹*¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького²ТЗОВ «Львівський медичний інститут»**ВСТУП**

Серйозними викликами для людської цивілізації були і залишаються інфекційні захворювання, особливо вірусного генезу. За даними ВООЗ, смертність пацієнтів від цих хвороб посідає друге місце в світі після серцево-судинних хвороб [3].

Однією з найпоширеніших у світі є інфекція, зумовлена вірусом Епштейна-Барр (EBV). За різними даними, EBV інфіковано понад 95% людської популяції [5]. Первинне зараження EBV, як правило, протікає безсимптомно. Однак, якщо інфікування вперше відбувається в молодому віці, може розвинути інфекційний мононуклеоз [1, 11, 16]. Сьогодні первинна EBV-інфекція, особливо в Україні, є первинно хронічним захворюванням, для якого гострий епізод є швидше винятком. Вірус залишається прихованим у В-клітинах пам'яті і контролюється компетентною системою імунного нагляду, яка постійно видаляє заражені ним клітини, в яких EBV знаходиться у фазі латенції [10, 15]. За умов імунних порушень, EBV може активуватися, а латентно інфіковані вірусом клітини можуть трансформуватися в лімфобласти, що характеризуються посиленою проліферацією клітин, як це спостерігається при лімфопроліферативних захворюваннях. Крім зазначених захворювань, EBV асоціюють з низкою онкологічних, аутоімунних хвороб, синдромом хронічної втоми тощо. Також EBV може спричиняти хронічні маніфестні, стерті й атипові форми різних хвороб [10]. Однак, існує відносно невелика кількість досліджень асоціативної ролі EBV у патогенезі розвитку алергопатології [2, 4, 14]. Зауважимо також, що типовою помилкою як західних, так і вітчизняних колег є те, що хронічна EBV-інфекція не має клінічного значення і потребує лікування лише в імуноскомпрометованих хворих.

На сьогодні достатньо вивченими є більшість механізмів уникнення EBV впливу факторів імунної системи, серед них: продукція вірусом IL-10 (фактору супресії), який пригнічує активність гуморального та клітинного імунітету (передусім Т-цитотоксичних лімфоцитів, NK-клітин); білку В13, який також пригнічує Т-клітинний імунітет, блокує NK-клітини шляхом пригнічення IL-12 тощо [13]. Окрім цього, EBV відноситься до ви-

сокомутабельних вірусів, які формують механізми ухиляння від факторів імунного захисту, в першу чергу від впливу специфічних імуноглобулінів. Ще одним цікавим механізмом EBV є його здатність до продукції власних miRNAs, зокрема miR-BART-13 і miR-BART-15. Саме питання щодо вірусних miRNAs і їх ролі в патогенезі EBV-індукованих хвороб сьогодні є мало вивченим, тому особливо актуальним.

Метою нашої роботи було дослідження рівнів miR-BART-13 і miR-BART-15 у пацієнтів з алергічними хворобами на тлі різних фаз хронічної EBV-інфекції.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проводилось відповідно до 7-го перегляду принципів Гельсінкської декларації прав людини (2013), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України. Робота виконувалась на кафедрі клінічної імунології та алергології ЛНМУ ім. Данила Галицького впродовж 2017-2019 років.

Визначення ДНК EBV у крові, слині та слизовій задньої стінки глотки виконували методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на діагностикумах «AmpliSens» (РФ) з використанням «Rotor-Gene 6000» (Corbett Research, Австралія).

Для визначення загального IgE і специфічних антитіл класу G до антигенів EBV (EBNA-IgG, VCA-IgG, VCA-IgM) застосовували метод імуноферментного аналізу з використанням тест-систем «Euroimmun» (Німеччина), згідно з інструкцією фірми виробника. Шкірні прик-тести виконували екстрактами алергенів (Immunotek, Іспанія), постановка і оцінка результатів проводилась відповідно до європейських вимог. Оцінка функції зовнішнього дихання (ФЗД) проводилась на підставі результатів спірометрії (Vitalograf ALPHA № AL011734, Німеччина).

Наявність різних нозологій АХ діагностували за критеріями Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA, 2016), Global initiative for asthma (GINA, 2016-2017), уніфікованим клінічним протоколом «Атопічний дерматит» (2016), «The EAACI/GA LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria» (2014-2018).

За результатами молекулярно-генетичних аналізів і визначення специфічних до EBV анти-тіл, виокремили 46 хворих і розділили на групи: 1-а група – 27 осіб з АХ на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції (ДНК EBV «+»), 2-а група – 19 осіб з АХ і латентною фазою EBV-інфекції (ДНК EBV «-»). Серед пацієнтів було 29 (63,0 %) жінок, 17 (37,0 %) чоловіків, віком 18-59 років. Контрольну групу склали 20 EBV-серонегативних осіб з АХ відповідного віку і статі.

Визначення експресії miR-BART-13 і miR-BART-15 у зразках сироватки визначали методом зворотної транскрипції і ПЛР у реальному часі. Зворотну транскрипцію проводили з використанням набору High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, США), специфічних праймерів для кожної miRNAs і 10 нг тотальної РНК. Кількісну ПЛР у реальному часі проводили з використанням TaqMan MicroRNA Assays (Applied Biosystems, США): U6 snRNA (як ендogenous контроль). Отримані дані були проаналізовані за допомогою програмного забезпечення 7500 Fast Real_time PCR. Дослідження проводились у відділі загальної та молекулярної патофізіології інституту фізіології імені О.О. Богомольця НАН України на підставі угоди про співпрацю.

Результати досліджень аналізували з використанням методу варіаційної статистики за допомогою програми STATISTICA 6 (Statsoft, USA) із застосуванням t-критерію Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

На підставі детального аналізу анамнестичних даних, клінічного огляду, лабораторних, в т.ч. цитологічних та інструментальних показників, результатів алергодіагностики *in vivo* (ШПТ), були виокремлені клініко-лабораторні особливості пацієнтів груп дослідження, які за критеріями позиційних документів були підставою для діагностики різних нозологій АХ.

Таким чином, у пацієнтів з хронічною EBV-інфекцією в активній фазі, частіше діагностована БА легка персистуюча або АР з бронхообструктивним синдромом в анамнезі, еозинофільний синдром (кров – 22,2 % та назотит – 51,8%), гіпер-IgE синдром (77,8%), більш виражені порушення ФЗД. У цій групі хворих також частіше спостерігались ознаки набутих імунних порушень. У пацієнтів з хронічною EBV-інфекцією в латентній фазі частіше спостерігались симптоми АД в стадії загострення і персистуючого АР чи коморбідності з БА, інтермітуючою в стадії ремісії. Більша половина (52,6 %) пацієнтів цієї групи були полісенсibilізованими, а обтяжений сімейний анамнез спостерігався в 1,2 рази рідше порівняно з пацієнтами з активною фазою EBV. У EBV-серонегативних пацієнтів частіше були прояви АР інтермітуючого/

персистуючого, кропив'янки і негативні результати ШПТ (60,0%).

У групах дослідження проведено порівняльний аналіз рівнів miR-BART-13 і miR-BART-15. Як і слід було очікувати, miR-BART-15 і miR-BART-13 виявлені лише в пацієнтів з хронічною EBV-інфекцією. Відтак, концентрація miR-BART-13 була більшою як серед пацієнтів з АХ в активній ($p < 0,01$), так і латентній ($p < 0,05$) фазах хронічної EBV-інфекції порівняно з контролем, а статистично значущих відмінностей між 1-ю і 2-ю групами не було. Щодо концентрації miR-BART-15, то її рівень у пацієнтів з АХ на тлі EBV-інфекції також був вищим, однак без статистичних відмінностей як з групою контролю ($p > 0,05$), так і між групами з різними фазами EBV ($p > 0,05$).

Оскільки у даних пацієнтів були верифіковані різні АХ, ми вирішили дослідити та порівняти рівні цих miRNAs залежно від нозологій АХ з урахуванням хронічної EBV-інфекції у різних фазах. Визначили, що концентрація miR-BART-13 і -15 була вищою у пацієнтів з БА, персистуючою на тлі активної фази EBV-інфекції, порівняно з пацієнтами з іншими АХ, а також з БА, інтермітуючою у стадії ремісії на тлі латентної фази EBV ($p < 0,05$). За попередніми даними, у пацієнтів з БА були виявлені зміни ФЗД (зокрема, ОФВ1 < 80 %). Тому, наступним етапом було проведення кореляційного аналізу з miR-BART-13 і -15, і показників ФЗД у пацієнтів з БА. Виявлено зворотній кореляційний зв'язок середньої сили між рівнями miR-BART-13 та ОФВ1 ($r = -0,391$, $p = 0,038$), однак лише в групі пацієнтів з активною фазою EBV.

Обговорення. EBV став одним з першим вірусів людини, у якому виявлена експресія miRNAs [6]. Кодовані EBV miRNAs можуть модулювати латентні/літичні (активні) фази життєвого циклу EBV, а також перешкоджати основним клітинним механізмам, таким як апоптоз, проліферація, прогресування клітинного циклу, трансформаційна здатність тощо [12]. За даними низки авторів показано, що рівні miR-BART2-5p, 4, 7, 13, 15 та 22 були значно підвищені у пацієнтів із системними проявами хронічної EBV-інфекції в активній фазі порівняно з пацієнтами з гострим інфекційним мононуклеозом. А рівні експресії miR-BART2-5p 13 і 15 мали прямі кореляційні зв'язки зі специфічними клінічними симптомами хронічної активної EBV-інфекції, що не залежали від рівня вірусного навантаження у плазмі. Відтак, автори зробили висновок, що miR-BART2-5p 13 і 15 є потенційними біомаркерами тяжкості і прогнозу хронічної активованої EBV-інфекції [8, 9]. Оскільки miRNAs мають високу стабільність і порівняно легко визначаються кількісно, сьогодні активно обговорюються питання щодо використання їх як біомаркерів EBV асоційованих захворювань [11].

За нашими даними, хронічна EBV-інфекція, зокрема в активній фазі вірусу, часто виявляється серед пацієнтів з АХ. У проведеному нами дослідженні виявлені підвищені рівні miR-BART-13 і miR-BART-15 у пацієнтів з АХ на тлі хронічної EBV-інфекції в активній та латентній фазах порівняно з контролем, що очевидно вказувало на наявність вірусу в організмі. Однак, поділивши пацієнтів на групи, залежно від нозологій АХ, ми виявили, що вищі miR-BART-15 і достовірно вищі рівні miR-BART-13 спостерігались саме серед групи пацієнтів з БА, персистуючою на тлі активної фази EBV-інфекції. У даній групі пацієнтів також виявлений зворотній кореляційний зв'язок між рівнями miR-BART-13 та показниками ФЗД (ОФВ1). У пацієнтів з БА на тлі латентної фази хронічної EBV-інфекції відповідних кореляцій не виявлено. Отже, у пацієнтів з БА персистуючою і активною фазою хронічної EBV-інфекції підвищення рівнів експресії miR-BART-13 може виступати біомаркером тяжкості алергічного запального процесу у нижніх дихальних шляхах, зокрема збільшення рівня бронхіальної обструкції. Наше припущення ґрунтується на результатах невеликої кількості пацієнтів, що вимагає подальшого вивчення на більшій когорті відповідних хворих.

ВИСНОВКИ

У пацієнтів з АХ на тлі хронічної EBV-інфекції в активній і латентній фазах виявлені підвищені рівні miR-BART-15 і достовірно вищі рівні miR-BART-13, порівняно з EBV-серонегативними хворими на АХ.

Концентрація miR-BART-15 була вищою, а miR-BART-13 достовірно вищою у пацієнтів з БА, персистуючою на тлі активної фази EBV-інфекції, порівняно з пацієнтами з іншими алергічними хворобами та з латентною фазою EBV-інфекції.

У пацієнтів з БА, персистуючою на тлі активної фази EBV-інфекції виявлений зворотній кореляційний зв'язок між рівнями miR-BART-13 та ОФВ1.

У хворих на БА на тлі EBV-інфекції в активній фазі підвищений рівень експресії miR-BART-13 може виступати біомаркером тяжкості алергологічного запального процесу в нижніх дихальних шляхах.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Лядова Т. І., Волобуєва О. В., Павлікова К. В., Сорокіна О. Г., Гололобова О. В., Козлов О. П. Дослідження динаміки показників імунної відповіді у хворих на інфекційний мононуклеоз, викликаний вірусом Епштейна-Барр. *Journal of V. N. Karazin` KhNU. Series «Medicine»*. 2019; Issue 38:39-48.
2. Чоп'як В.В., Зубченко С.О., Пасічник І.П. Аналіз поширеності гіпер IgE-синдрому серед практично-здорових осіб юнацького віку. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014 Вип 3;1(10):380-87.
3. Чоп'як В.В., Потьомкіна Г.О. Ефективність застосування Гропрінозину у хворих із хронічною інфекцією, зумовленою вірусом Епштейна-Барр, у стадії реплікації вірусу. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2011;4(43):60-68.
4. Arianna Mareri, Stuart P, Adler K. Herpesvirus-associated acute urticaria: an age matched case-control study. *J. Allergy Clinical Immunol*. 2013;8:203-09.
5. Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection. *N. Engl. J. Med*. 2000;343:481-92.
6. Gourzones C, Gelin A, Bombik I, Klibi J, Verillaud B, Gnigay J. Extra-cellular release and blood diffusion of BART viral micro-RNAs produced by EBV-infected nasopharyngeal carcinoma cell. *Virol. J*. 2010, (7):271.
7. Kanegane H, Wakiguchi H, Kanegane C, Kurashige T, Tosato G. Viral interleukin-10 in chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis* 1997, 176: 254-257.
8. Kawano Y, Iwata S, Kawada J, Gotoh K, Suzuki M, Torii Y, Kojima S, Kimura H, Ito Y. Plasma viral microRNA profiles reveal potential biomarkers for chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis*. 2013 Sep 1;208(5):771-9.
9. Komabayashi Y, Kishibe K, Nagato T, Ueda S, Takahara M, Harabuchi Y. Downregulation of miR-15a due to LMP1 promotes cell proliferation and predicts poor prognosis in nasal NK/T-cell lymphoma. *Am J Hematol*. 2014 Jan;89(1):25-33.
10. Liadova, T. I. & Pavlikova, K. V. The Research of Dynamics of Immune Responsibility Indicators in Patients with Epstein-Barr Virus (EBV) Infections. *European Journal of Medicine and Natural Sciences*, 2019;3(1):29-32.
11. Li ZY, Lou JG, Chen J. Analysis of primary symptoms and disease spectrum in Epstein-Barr virus infected children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2004. 42 (1): 20-22.
12. Lo AK, Dawson CW, Jin DY, Lo KW. The pathological roles of BART miRNAs in nasopharyngeal carcinoma. *J. Pathol*. 2012, (227):392-403.
13. Popov, M., Lyadova, T., Volobuyeva, O., Shepileva, N., Kozlov, A. & Sorokina, O. Cytokine production peculiarities in different forms of Epstein-Barr virus infection. *Georgian medical news*, 2017;263:55-59.
14. Saghalian-Hedengren S, Sverremark-Ekstr m

- E, Linde A, Lilja G, Nilsson C. Early-life EBV infection protects against persistent IgE-sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Feb;125(2):433-8.
15. Savard M, Blanger C, Tardif M, Gourde P, Flamand L, Gosselin J. Infection of primary human monocytes by Epstein-Barr virus. *J Virol.* 2000 Mar;74(6):2612-9.
 16. Xie, J., Wang, H. L., Qiu, Z. F. & Li, T. S. (). An analysis of immunophenotyping of peripheral lymphocytes in adult patients with infectious mononucleosis and chronic active Epstein-Barr virus infection. *Zhonghua nei ke za zhi*, 2016;55(6): 455-459.

РЕЗЮМЕ

ДОСЛІДЖЕННЯ РОЛІ miR-BART-13 І miR-BART-15 У ПАТОГЕНЕЗІ АЛЕРГІЧНИХ ХВОРОБ НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Зубченко С.О.¹, Гайдучок І.Г.², Чопяк В.В.¹

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

²ТЗОВ «Львівський медичний інститут»

Вступ. Віруси герпесу надзвичайно поширені в людській популяції і здатні вражати практично всі органи і системи, викликати маніфестацію супутніх захворювань, їх атиповий перебіг і стійкість до традиційних методів терапії. За літературними даними і власними клінічними спостереженнями сьогодні частіше зустрічається інфекція, викликана вірусом Епштейна-Барр (EBV). Одним із механізмів уникнення вірусом імунного нагляду є здатність до продукції власних miRNAs, зокрема miR-BART-13 і miR-BART-15. Дослідження ролі вірусних miRNAs у патогенезі різних хвороб, в т.ч. алергічних, є актуальними.

Мета. Дослідити рівні miR-BART-13 і miR-BART-15 у пацієнтів з алергічними хворобами (АХ) на тлі різних фаз хронічної EBV-інфекції.

Матеріали та методи. Виконували детальний аналіз анамнестичних даних, клінічний огляд, загальні лабораторні, цитологічні, інструментальні, специфічні алергологічні, молекулярно-генетичні дослідження, статистичний аналіз. Визначення експресії miR-BART-13 і miR-BART-15 у зразках сироватки визначали методом зворотної транскрипції і ПЛР у реальному часі. Виокремили 46 хворих на АХ на тлі активної та латентної фаз хронічної EBV-інфекції, з них 63,0 % жінок, 37,0 % чоловіків, віком 18-59 років. Контрольну групу склали 20 EBV-серонегативних осіб з АХ відповідного віку і статі.

Результати дослідження. Концентрація miR-BART-13 і miR-BART-15 була вищою у пацієнтів з персистуючою бронхіальною астмою (БА) на тлі активної фази EBV-інфекції порівняно з латентною фазою EBV-інфекції і пацієнтами з іншими АХ ($p < 0,05$). У хворих на БА на тлі хронічної EBV-інфекції в активній фазі концентрація miR-BART-13 зворотно ($r = -0,391$, $p = 0,038$) корелювала з показниками функцій зовнішнього дихання (ОФВ1).

Висновки. У пацієнтів з БА, персистуючою на тлі активної фази EBV-інфекції, рівні BART-15 і miR-BART-13 були вищими порівняно з пацієнтами з іншими АХ та з латентною фазою EBV-інфекції. Наявність зворотного кореляційного зв'язку між рівнями miR-BART-13 та ОФВ1 вказувала на участь вірусу в активній фазі в патогенезі алергічного запального процесу в нижніх дихальних шляхах і роль miR-BART-13 як біологічного маркера тяжкості цього процесу.

Ключові слова: хронічна Епштейна-Барр вірусна інфекція, алергічні хвороби, miR-BART-13, miR-BART-15

РЕЗЮМЕ

ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ miR-BART-13 И miR-BART-15 В ПАТОГЕНЕЗЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Зубченко С.О.¹, Гайдучок И.Г.², Чопяк В.В.¹

¹Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

²ООО «Львовский медицинский институт»

Введение. Вирусы герпеса чрезвычайно распространены в человеческой популяции и способны поражать практически все органы и системы, вызывать манифестацию сопутствующих заболеваний, их атипичное течение и устойчивость к традиционным методам терапии. По литературным данным и собственным клиническим наблюдениям, сегодня чаще встречается инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр (EBV). Одним из механизмов избегания вирусом иммунного надзора является способность к продукции собственных miRNAs, в частности miR-BART-13 и miR-BART-15. Исследование роли вирусных miRNAs в патогенезе различных болезней, в т.ч. аллергических, актуальны.

Цель. Исследовать уровни miR-BART-13 и miR-BART-15 у пациентов с аллергическими болезнями (АБ) на фоне разных фаз хронической EBV-инфекции.

Материалы и методы. Выполняли детальный анализ анамнестических данных, клинический осмотр, общие лабораторные, цитологические, инструментальные, специфические аллергологические, молекулярно-генетические исследования, статистический анализ. Определение экспрессии miR-BART-13 и miR-BART-15 в образцах сыворотки определяли методом обратной транскрипции и ПЦР в реальном времени. Выделили 46 больных с АБ на фоне активной и латентной фаз хронической EBV-инфекции, из них 63,0 % женщин, 37,0 % мужчин в возрасте 18-59 лет. Контрольную группу составили 20 EBV-серонегативных пациентов с АБ соответствующего возраста и пола.

Результаты исследования. Концентрация miR-BART-13 и miR-BART-15 была выше у пациентов с персистирующей бронхиальной астмой (БА) на фоне активной фазы EBV-инфекции по сравнению с латентной фазой EBV-инфекции и пациентами с другими АБ ($p < 0,05$). У больных с БА на фоне хронической

EBV-інфекції в активній фазі концентрація miR-BART-13 обернено ($r=-0,391$, $p=0,038$) корелювала з показателями функцій зовнішнього дихання (ОФВ1).

Висновки. У пацієнтів з БА, персистируючої на фоні активної фази EBV-інфекції, рівні BART-15 і miR-BART-13 були вище порівняно з пацієнтами з іншими АБ і з латентною фазою EBV-інфекції. Наявність оберненої кореляційної зв'язи між рівнями miR-BART-13 і ОФВ1 вказувала на участь вірусу в активній фазі в патогенезі алергічного запального процесу в нижніх дихальних путях і роль miR-BART-13 як біологічного маркера тяжкості цього процесу.

Ключові слова: хронічна Епштейна-Барр вірусна інфекція, алергічні захворювання, miR-BART-13, miR-BART-15

SUMMARY

INVESTIGATION OF miR-BART-13 AND miR-BART-15 ROLE IN PATHOGENESIS OF ALLERGIC DISEASES COMBINED WITH CHRONIC EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION

Zubchenko S.¹, Haiduchok I.², Chopyak V.¹

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University

²LLC "Lviv Medical Institute"

Introduction. Herpes viruses are highly widespread in human population and can affect almost all organs and systems, provoke manifestation of concomitant diseases, their atypical course and resistance to traditional therapeutic methods. According to literature data and own clinical observations, infection caused by Epstein-Barr virus (EBV) is the most common nowadays. One of the mechanisms of escaping immune response by the virus is the ability to produce its own miRNAs, in particular miR-BART-13 and miR-BART-15. Investigation of the role of viral miRNAs in pathogenesis of various diseases, including allergic ones, is an urgent issue.

Aim. To investigate miR-BART-13 and miR-BART-15 levels in patients with allergic diseases (AD) combined with different phases of chronic EBV infection.

Materials and methods. Thorough analysis of anamnestic data, clinical examination, general laboratory, cytological, instrumental, specific allergological, molecular and genetic investigations, and statistical analysis were performed. Determination of miR-BART-13 and miR-BART-15 expression in serum samples was performed by the method of reverse transcription and real time PCR. Thus, 46 patients with allergic disease in combination with active and latent phases of chronic EBV infection were selected, among them 63.0 % of women and 37.0 % of men, aged from 18-59 years. A control group included 20 EBV-seronegative individuals of different genders and ages with allergic disease.

Results of investigation. Concentration of miR-BART-13 and miR-BART-15 was higher in patients with persistent bronchial asthma (BA) in combination with active phase of EBV infection compared with latent phase of EBV infection and patients with other allergic diseases ($p<0.05$). In patients with BA combined with chronic EBV infection in active phase, concentration of miR-BART-13 reversely ($r=-0.391$, $p=0.038$) correlated with the indices of forced expiratory volume in 1 second (FEV1).

Conclusions. In patients with persistent BA combined with active phase of EBV infection, levels of BART-15 and miR-BART-13 were higher compared with the patients with other allergic diseases and with latent phase of EBV infection. Presence of reverse correlation between the levels of miR-BART-13 and FEV1 indicated participation of virus in active phase in pathogenesis of allergic inflammatory process in the lower respiratory tract and a role of miR-BART-13 as a biological marker of severity in this process.

Key words: chronic Epstein-Barr virus infection, allergic diseases, miR-BART-13, miR-BART-15.

АВТОРСЬКА ДОВІДКА

• Зубченко Світлана Олександрівна

к.м.н., доцент кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

Адреса: вул. Пекарська, 69, Львів,
Львівська область, 79010, Україна
Моб. тел.: +38 067 670 66 43
E-mail: svitlana_zu@meta.ua
<http://orcid.org/0000-0003-4471-4884>

• Зубченко Светлана Александровна

к.м.н., доцент кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

Адрес: ул. Пекарская, 69, Львов,
Львовская область, 79010, Украина
Моб. тел.: +38 067 670 66 43
E-mail: svitlana_zu@meta.ua
<http://orcid.org/0000-0003-4471-4884>

• Zubchenko Svitlana,

PhD Associate Professor, Department of Clinical Immunology and Allergology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Address: st. Pekarska, 69, Lviv, Lviv region, 79010, Ukraine
Tel.: +38 067 670 66 43
E-mail: svitlana_zu@meta.ua
<http://orcid.org/0000-0003-4471-4884>

• Гайдучок Ігор Григорович

к.м.н., доцент, генеральний директор ТЗОВ «Львівський медичний інститут»

Адреса: вул. Валер'яна Поліщука, 76, Львів,
Львівська область, 79018, Україна
Тел.: (032) 239-37-01
E-mail: livmedinst@gmail.com,
ihor.hayduchok@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-2897-8417>

• Гайдучок Игорь Григорьевич

к.м.н., доцент, генеральний директор ОГО «Львовский медицинский институт»

Адрес: ул. Валерьяна Полищука, 76, Львов,
Львовская область, 79018, Украина
Тел.: (032) 239-37-01
E-mail: livmedinst@gmail.com,
ihor.hayduchok@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-2897-8417>

• Haiduchok Ihor

candidate of Medical Sciences, Associate Professor, General director of LLC «Lviv Medical Institute»
Address: st. Valerian Polishchuk, 76, Lviv, Lviv region, 79018, Ukraine
Tel.: (032) 239-37-01
E-mail: livmedinst@gmail.com,
ihor.hayduchok@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-2897-8417>

- **Чопяк Валентина
Володимирівна**

д.мед.н., професор кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

Адреса: вул. Пекарська, 69, Львів,
Львівська область, 79010, Україна

Моб. тел.: +38 067 280 10 43

E-mail: chopyakv@ukr.net

<http://orcid.org/0000-0003-3127-2028>

- **Чопяк Валентина
Владимировна**

д.мед.н., професор кафедри клинической иммунологии и аллергологии Львовского национального медицинского университета имени Даниила Галицкого

Адрес: ул. Пекарская, 69, Львов,
Львовская область, 79010, Украина

Моб. тел.: +38 067 280 10 43

E-mail: chopyakv@ukr.net

<http://orcid.org/0000-0003-3127-2028>

- **Chopiak Valentyna**

MD of Sciences, Professor, Department of Clinical Immunology and Allergology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Address: st. Pekarska, 69, Lviv,
Lviv region, 79010, Ukraine

Tel.: +38 067 280 10 43

E-mail: chopyakv@ukr.net

<http://orcid.org/0000-0003-3127-2028>

Стаття надійшла до редакції 27.03.2021 р.