

АНАЛИЗ ПАРАМЕТРОВ ЛЕЙКОГРАММЫ И ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ ПРИ КЛЕЩЕВЫХ ИНФЕКЦИЯХ РАЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ



О.В. Воронкова, Е.Н. Ильинских, Р.Р. Хасанова, И.Е. Есимова, А.Г. Семенов, М.Р. Карпова, Е.А. Мотлохова, Н.А. Чернышов, А.В. Ямпольская, О.В. Ямпольская

ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Томск, Россия

Резюме. Введение. Исследования, направленные на выявление особенностей патогенеза клещевых природно-очаговых инфекций в зависимости от их этиологического варианта, актуальны для поиска новых ассоциаций биомаркеров, характеризующих структурный и функциональный фенотип иммунокомпетентных клеток, значимых для дифференциальной диагностики и прогноза заболеваний. Целью работы являлась оценка показателей лейкограммы с расширенным профилем во взаимосвязи с параметрами цитокинового статуса у пациентов с вирусным клещевым энцефалитом и больных с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза в остром периоде заболевания. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 28 пациентов с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ) и 27 больных клещевым энцефалитом (КЭ) в остром периоде заболевания, а также 16 здоровых лиц (контрольная группа). Исследование венозной крови проводили на анализаторе Sysmex XN1000, в котором реализована технология рефлекс-тестирования с расширенным профилем, позволяющая охарактеризовать реакцию лейкоцитов при инфекции и воспалении, в том числе с помощью таких параметров, как абсолютное и относительное количество незрелых гранулоцитов (IG), показатель гранулярности нейтрофилов (NEUT-GI), показатель реактивности нейтрофилов (NEUT-RI), количество реактивных лимфоцитов (RE-LYMP), количество лимфоцитов, синтезирующих антитела (AS-LYMP). Концентрацию цитокинов IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN γ и TNF α в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов (АО «Вектор-Бест», Россия). **Результаты.** Установлено, что изменения количественного состава лейкоцитов крови у пациентов с вирусным КЭ и безэритемной формой ИКБ имеют однонаправленную тенденцию и характеризуются повышением числа метаболически активных нейтрофилов (NEUT-RI) и снижением количества реактивных лимфоцитов (RE-LYMP) относительно соответствующих параметров у здоровых лиц. Изменения лейкограммы происходят на фоне высокой концентрации в крови провоспалительных цитокинов IL-8 и TNF α и низкой концентрации IFN γ . Выявлена положительная прямая корреляционная связь между показателем интенсивности флуоресценции, характеризующим метаболическую активность нейтрофильных гранулоцитов (NEUT-RI), и содержанием IL-8 в сыворотке крови как в группе больных КЭ ($r = 0,422$, $p < 0,05$), так и у пациентов с без-

Адрес для переписки:

Воронкова Ольга Владимировна
634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, 2,
ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский
университет Минздрава России.
Тел.: 8 (3822) 90-11-01 (доб. 1945); 8 905 990-47-46 (моб.).
E-mail: Voronkova-ov@yandex.ru

Contacts:

Olga V. Voronkova
634050, Russian Federation, Tomsk, Moskovsky trakt, 2,
Siberian State Medical University.
Phone: +7 (3822) 90-11-01 (add. 1945); +7 905 990-47-46 (mobile).
E-mail: Voronkova-ov@yandex.ru

Для цитирования:

Воронкова О.В., Ильинских Е.Н., Хасанова Р.Р., Есимова И.Е., Семенов А.Г., Карпова М.Р., Мотлохова Е.А., Чернышов Н.А., Ямпольская А.В., Ямпольская О.В. Анализ параметров лейкограммы и цитокинового профиля крови при клещевых инфекциях разной этиологии // Инфекция и иммунитет. 2023. Т. 13, № 2. С. 338–346. doi: 10.15789/2220-7619-AOL-5860

Citation:

Voronkova O.V., Ilyinskikh E.N., Hasanova R.R., Esimova I.E., Semenov A.G., Karpova M.R., Motlokhova E.A., Chernyshov N.A., Yampolskaya O.V., Yampolskaya A.V. Analysis of leukogram parameters and blood cytokine profile in tick-borne infections of various etiologies // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2023, vol. 13, no. 2, pp. 338–346. doi: 10.15789/2220-7619-AOL-5860

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-20010 и средств Администрации Томской области.
The study was supported by grant No. 22-15-20010 of the Russian Science Foundation and funds of the Tomsk Oblast Administration.

© Воронкова О.В. и соавт., 2023

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-AOL-5860>

эритемной формой ИКБ ($r = 0,551$, $p < 0,05$). Дополнительно в группе больных с КЭ установлена положительная корреляция между общим количеством лейкоцитов (WBC) и концентрацией TNF α в сыворотке крови ($r = 0,532$, $p < 0,05$).

Ключевые слова: клещевой энцефалит, иксодовый клещевой боррелиоз, безэритемная форма, лейкоциты, лейкограмма, цитокины.

ANALYSIS OF LEUKOGRAM PARAMETERS AND BLOOD CYTOKINE PROFILE IN TICK-BORNE INFECTIONS OF VARIOUS ETIOLOGIES

Voronkova O.V., Ilyinskikh E.N., Hasanova R.R., Esimova I.E., Semenov A.G., Karpova M.R., Motlokhova E.A., Chernyshov N.A., Yampolskaya O.V., Yampolskaya A.V.

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Abstract. Introduction. Studies aimed at identifying pathogenetic features of tick-borne natural focal infections depending on etiological agent are relevant to seek out for new associations of biomarkers characterizing the structural and functional phenotype of immune cells significant for the differential diagnosis and prognosis of diseases. The aim of the study was to evaluate the parameters of a leukogram with an expanded profile in relation to the parameters of cytokine status in patients with viral tick-borne encephalitis as well as erythemic tick-borne borreliosis at acute stage of the disease. **Materials and methods.** The study involved 28 patients with the non-erythemic tick-borne borreliosis and 27 patients with tick-borne encephalitis at the acute stage of the disease, as well as 16 healthy individuals (control group). Venous blood samples were examined using a Sysmex XN1000 analyzer based on reflex testing technology with extended profile allowing to characterize leukocyte reaction during infection and inflammation, including parameters such as the absolute and relative count of immature granulocytes (IG), neutrophil granularity index (NEUT-GI), neutrophil reactivity index (NEUT-RI), count of reactive lymphocytes (RE-LYMP), count of antibody-producing lymphocytes (AS-LYMP). Concentration of IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN γ and TNF α in β blood serum was determined by enzyme immunoassay using specific reagent kits (Vector-Best, Russia). **Results.** It was found that changes in the quantitative composition of blood leukocytes in patients with viral tick-borne encephalitis and non-erythemic form of tick-borne borreliosis have a unidirectional tendency characterized by increased count of metabolically active neutrophils (NEUT-RI) and a decreased count of reactive lymphocytes (RE-LYMP) compared to healthy individuals. Changes in the leukogram occur along with high blood concentration of proinflammatory cytokines IL-8 and TNF α and a low level of IFN γ . A positive direct correlation was revealed between the fluorescence intensity parameter characterizing the metabolic activity of neutrophil granulocytes (NEUT-RI) and blood serum IL-8 level both in tick-borne encephalitis ($r = 0.422$, $p < 0.05$) and non-erythemic form of tick-borne borreliosis ($r = 0.551$, $p < 0.05$). Additionally, in the former, a positive correlation was established between the total leukocyte count (WBC) and concentration of TNF α in the blood serum ($r = 0.532$, $p < 0.05$).

Key words: tick-borne encephalitis, tick-borne borreliosis, non-erythemic form, leukocytes, leukogram, cytokines.

Введение

Наиболее значимая доля в структуре заболеваемости природно-очаговыми инфекциями на большинстве эндемичных территорий Российской Федерации приходится на вирусный клещевой энцефалит (КЭ) и иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) [13]. Проблема ранней диагностики вирусных и бактериальных инфекций, передаваемых иксодовыми клещами, не теряет своей актуальности, несмотря на внедрение в клиническую практику высокочувствительных молекулярно-генетических методов. По данным литературы, доля этиологически неverified клинических случаев лихорадочных заболеваний, развивающихся после присасывания клеща, в некоторых регионах составляет до 56% [16]. Например, раннюю дифференциальную диагностику вирусного КЭ и ИКБ, протекающего без развития мигрирующей эритемы, затрудняют сходство основных клинических проявлений на началь-

ных этапах инфекции при поздней сероконверсии специфических антител [1].

Изменения параметров периферической крови являются интегральными показателями состояния организма, и, несмотря на совершенствование имеющихся и создание новых методов лабораторной диагностики заболеваний, классический метод исследования количественных и функциональных параметров клеточных элементов крови, отражающих реакцию одной из основных защитных систем организма, не теряет своей актуальности и остается основой клинического диагноза. К настоящему времени накоплено большое количество экспериментальных и клинических данных, характеризующих изменения лейкоцитарного состава и цитокинового статуса крови при клещевых инфекциях [2, 8, 11, 20, 21]. При этом отсутствует комплексное систематизированное представление об иммунопатогенетических особенностях отдельных этиологических вариантов клещевых инфекций. В опубликованных материалах наблюдается

сильная вариабельность как значений анализируемых количественных параметров, так и подходов к их интерпретации с позиции разнонаправленных механизмов иммуноцитокиновой регуляции при разных клещевых инфекциях. Объективными являются причины как клинического характера (внутригрупповые возрастно-половые различия, разнообразие клинических форм внутри одной нозологической группы, зависимость патогенеза и клинической картины от биологических особенностей инфицирующего штамма возбудителя, от периода заболевания, от индивидуальных особенностей иммунологической реактивности, от исходного иммунного статуса пациента, от географических региональных особенностей инфекционной патологии), так и методологического свойства (использование разных методов и наборов для детекции целевых клеток и молекул, сильная внутригрупповая вариабельность значений уровня цитокинов, отсутствие сравнения с контрольной группой, использование разных методов статистической обработки количественных данных). Все это определяет необходимость продолжения исследований, направленных на выявление особенностей иммунопатогенеза клещевых инфекций в зависимости от их этиологического варианта, для поиска новых ассоциаций биомаркеров, характеризующих структурный и функциональный фенотип иммунокомпетентных клеток, значимых для верификации и прогноза заболеваний.

Целью настоящего исследования являлась оценка показателей лейкограммы с расширенным профилем во взаимосвязи с параметрами цитокинового статуса у пациентов с вирусным клещевым энцефалитом и больных с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза в остром периоде заболевания.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 55 пациентов, госпитализированных в инфекционную клинику с лихорадкой и наличием в анамнезе факта присасывания клеща. Обследование пациентов включало общеклинические лабораторные исследования и метод твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с определением IgM и IgG к *Borrelia burgdorferi* s.l. и к вирусу КЭ, а также антигена вируса КЭ. Ретроспективно по результатам дифференциальной диагностики были сформированы группы сравнения. В первую группу вошли 28 пациентов с безэритемной формой ИКБ (средний возраст: $46,52 \pm 3,21$ лет), вторую группу составили 27 больных с лихорадочной и менингеальной формой КЭ (средний возраст: $46,45 \pm 2,16$ лет). Контрольную группу составили 16 здоровых

добровольцев (средний возраст: $47,28 \pm 3,14$ лет). Все пациенты и здоровые лица подписали информированное согласие на участие в исследовании (одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, протокол № 9119/1 от 30.05.2022 г.).

Материалом для исследования являлась венозная кровь. Взятие крови осуществляли в день поступления пациентов в стационар. Общеклинический анализ крови проводили на гематологическом анализаторе Sysmex XN1000 (Sysmex Corp., Япония), в котором реализована технология рефлекс-тестирования с расширенным профилем, позволяющая охарактеризовать реакцию лейкоцитов при инфекции и воспалении. Были исследованы следующие параметры: общее количество лейкоцитов в крови (WBC), абсолютное и относительное количество отдельных морфологических форм лейкоцитов (нейтрофильных (NEUT), эозинофильных (EO) и базофильных (BASO) гранулоцитов, лимфоцитов (LYMPH), моноцитов (MONO), абсолютное и относительное количество незрелых гранулоцитов (IG), показатель гранулярности нейтрофилов (NEUT-GI), показатель реактивности нейтрофилов (NEUT-RI), количество реактивных лимфоцитов (RE-LYMP), количество лимфоцитов, синтезирующих антитела (AS-LYMP).

Концентрацию цитокинов IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN γ и TNF α в сыворотке крови определяли методом ИФА с использованием наборов реагентов (АО «Вектор-Бест», Россия).

Статистическую обработку результатов проводили в программе STATISTICA 12.0 (StatSoft, США). Данные, подчиняющиеся нормальному закону распределения (тест Шапиро–Уилка), представляли в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$), не подчиняющиеся — медианы (Me) и межквартильного интервала (Q1; Q3). Анализ различий между выборками выполняли при помощи t-критерия Стьюдента либо U-критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. При уровне значимости $p < 0,05$ различия двух сравниваемых величин считали статистически значимыми. Для оценки взаимосвязи между показателями определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r).

Результаты

При сравнении количественных параметров лейкоцитарного звена у пациентов с клещевыми инфекциями и здоровых лиц статистически значимое увеличение общего числа лейкоцитов в крови было зарегистрировано только в группе больных КЭ (табл. 1). Изменение числа лейкоцитов происходило за счет повышения абсолютного и относительного количества нейтрофиль-

ных гранулоцитов и снижения относительного числа лимфоцитов. В группе пациентов с ИКБ большинство количественных параметров лейкоцитарного звена периферической крови было сопоставимо с контрольными значениями. При этом у всех больных клещевыми инфекциями, вне зависимости от этиологического варианта заболевания, было зарегистрировано статистически значимое повышение в среднем в 1,2 раза по сравнению со значениями у здоровых лиц показателя реактивности нейтрофильных гранулоцитов (NEUT-RI), характеризующего метаболическую активность клеток по интенсивности флуоресценции популяции (табл. 1). Также у пациентов обеих групп было зарегистрировано в равной степени значимое

снижение количества реактивных лимфоцитов (RE-LYMP) при полном отсутствии в крови антителосинтезирующих В-лимфоцитов (AS-LYMP) (табл. 1).

При анализе содержания цитокинов в крови было обнаружено статистически значимое повышение концентрации провоспалительного IL-8 у пациентов обеих групп по сравнению с параметрами в группе здоровых лиц (табл. 2). Наиболее высокий уровень цитокина был зарегистрирован в группе больных ИКБ — концентрация IL-8 в среднем в 2 раза превышала таковую у пациентов с КЭ ($p_2 = 0,041$). Наряду с этим было зарегистрировано значительное повышение (в среднем в 6,7 раза по сравнению со значениями в контрольной группе) концен-

Таблица 1. Общее количество лейкоцитов и показатели лейкограммы с расширенным профилем у пациентов с клещевыми инфекциями, $M \pm SD$

Table 1. Total blood leukocyte count and leukogram parameters with an expanded profile in patients with tick-borne infections, $M \pm SD$

Параметры Parameters		Здоровые лица Healthy persons n = 16	Пациенты с КЭ Patients with tick-borne encephalitis n = 27	Пациенты с безэритемной формой ИКБ Patients with non-erythematous form of ixodic tick-borne borreliosis n = 28	
Общее количество лейкоцитов в крови (WBC), $\times 10^9/l$ Total blood leukocytes count (WBC), $\times 10^9/l$		5,17 \pm 1,48	7,13 \pm 1,85 $p_1 = 0,026$	6,07 \pm 1,41	
Количественный состав клеток Leukocyte blood count	Эозинофильные гранулоциты (EO) Eosinophilic granulocytes (EO)	%	2,80 \pm 1,50	2,11 \pm 0,44	
		$\times 10^9/l$	0,14 \pm 0,08	0,13 \pm 0,19	
	Зрелые нейтрофильные гранулоциты (NEUT) Mature neutrophilic granulocytes (NEUT)	%	52,78 \pm 6,93	62,67 \pm 6,39 $p_1 = 0,015$	51,94 \pm 3,71 $p_2 = 0,012$
		$\times 10^9/l$	2,76 \pm 0,94	4,32 \pm 1,00 $p_1 = 0,011$	3,19 \pm 1,10
	Лимфоциты (LYMPH) Lymphocytes (LYMPH)	%	35,14 \pm 3,40	27,39 \pm 3,65 $p_1 = 0,008$	34,25 \pm 4,89 $p_2 = 0,008$
		$\times 10^9/l$	1,79 \pm 0,16	1,89 \pm 0,15	2,04 \pm 0,16
	Моноциты (MONO) Monocytes (MONO)	%	8,44 \pm 1,33	7,54 \pm 1,21	9,58 \pm 1,84
		$\times 10^9/l$	0,44 \pm 0,16	0,49 \pm 0,15	0,57 \pm 0,13
Базофильные гранулоциты (BASO) Basophilic granulocytes (BASO)	%	0,84 \pm 0,20	0,29 \pm 0,30	0,68 \pm 0,25	
	$\times 10^9/l$	0,04 \pm 0,01	0,02 \pm 0,02	0,04 \pm 0,02	
Незрелые нейтрофильные гранулоциты (IG) Immature neutrophilic granulocytes (IG)	%	Нет данных	0,30 \pm 0,04	0,30 \pm 0,07	
	$\times 10^9/l$	Нет данных	0,02 \pm 0,01	0,02 \pm 0,02	
Показатель цитоплазматической гранулярности нейтрофилов (NEUT-GI, ед. интенсивности рассеяния света, SI) Neutrophil granularity intensity (NEUT-GI, scatter intensity, SI)		151,34 \pm 2,94	150,27 \pm 6,30	153,10 \pm 3,83	
Показатель реактивности нейтрофилов (NEUT-RI, ед. интенсивности флуоресценции, FI) Neutrophil reactivity intensity (NEUT-RI, fluorescence intensity, FI)		39,16 \pm 2,60	46,63 \pm 1,15 $p_1 = 0,012$	46,94 \pm 2,07 $p_1 = 0,009$	
Количество реактивных лимфоцитов (RE-LYMP, $\times 10^9/l$) Reactive lymphocytes count (RE-LYMP, $\times 10^9/l$)		0,90 \pm 0,11	0,08 \pm 0,02 $p_1 = 0,005$	0,06 \pm 0,02 $p_1 = 0,001$	
Количество лимфоцитов, синтезирующих антитела (AS-LYMP, $\times 10^9/l$) Antibody-secreting reactive lymphocytes count (AS-LYMP, $\times 10^9/l$)		0,0	0,0	0,0	

Примечание. Здесь и в табл. 2: p_1 — уровень значимости различий при сравнении с параметрами у здоровых лиц; p_2 — уровень значимости различий при сравнении с параметрами у пациентов с КЭ.

Note. Here and in Table 2: p_1 — significance level of differences compared with parameters in healthy donors; p_2 — significance level of differences compared with parameters in patients with tick-borne encephalitis.

трации $TNF\alpha$, в равной степени характерное как для пациентов с КЭ, так и для больных ИКБ. Независимо от этиологического варианта инфекции у всех обследованных пациентов было обнаружено снижение содержания в крови $IFN\gamma$ относительно параметров у здоровых лиц (табл. 2).

Статистически значимое снижение по сравнению с контрольными значениями концентрации $IL-10$ в сыворотке крови было зарегистрировано в группе пациентов с ИКБ (в среднем в 4,6 раза, $p_1 = 0,017$).

Обсуждение

Как известно, любое инфекционное заболевание является результатом сложного взаимодействия патогена с факторами врожденного и адаптивного иммунитета организма хозяина [15]. Врожденная неспецифическая резистентность, основными механизмами которой являются фагоцитоз и воспаление, обеспечивает защиту на ранних этапах инфекции. Ведущая роль в формировании специфических и неспецифических реакций, в определении резистентности и реактивности организма, в том числе при инфекционном процессе, принадлежит системе крови [19].

К настоящему времени опубликовано несколько работ, в которых обсуждаются алгоритмы ранней дифференциальной диагностики клинических форм клещевых инфекций в остром периоде заболевания, основанные на использовании в качестве критериев количественных параметров гемограммы, а также показателей, характеризующих функциональную активность лейкоцитов, например, таких как лейкоцитарные индексы интоксикации по Я.Я. Кальф-Калифу и С.Ф. Химичу, абсолютное количество $CD3^+$ -, $CD4^+$ -, $CD8^+$ -лимфоцитов, количество фагоцитирующих нейтрофилов и фагоцитарное число и др. Ранее было установлено, в том числе в наших собственных исследованиях, что модели логистической регрессии, разработанные с использованием некоторых гематологических параметров, демонстрируют высокую информативность, например, для оценки вероятности развития у пациента вариантов клещевых инфекций: безэритемной формы иксодового клещевого боррелиоза или сочетанного течения боррелиозно-энцефалитной инфекции как в периоде разгара заболевания, так и в периоде реконвалесценции [5, 10, 14, 25].

В настоящем исследовании в результате анализа количественных показателей периферической крови у больных КЭ и безэритемной формой ИКБ мы установили повышение по сравнению с показателями в группе здоровых доноров общего количества лейкоцитов в крови только

у пациентов с КЭ (табл. 1). Изменения в гемограмме у пациентов данной группы характеризовались повышением абсолютного и относительного числа нейтрофильных гранулоцитов и снижением относительного количества лимфоцитов. Поскольку значения WBC и гемограммы не выходили за границы референтных интервалов, трактовать выявленные изменения как лейкоцитоз с изменением числа отдельных морфологических форм некорректно. В этом случае целесообразной представляется оценка значимости выявленных изменений гемограммы в комплексе с другими параметрами, характеризующими интенсивность системной воспалительной реакции при различных вариантах клещевых инфекций.

Технология рефлекс-тестирования с расширенным профилем, реализованная в современных автоматических гематологических анализаторах, позволяет охарактеризовать не только количественный, но и качественный состав лейкоцитов крови внутри морфологических групп. Диагностические возможности новых параметров цитофлуориметрического анализа клеток крови, характеризующих их функциональность на основе размера, различий во внутренней структуре, зернистости, активно изучаются при многих патологических состояниях, например, при диагностике сепсиса у больных с политравмой, аутоиммунными заболеваниями, гепатитом и у иммунокомпрометированных лиц и др. [18, 23, 26].

В частности, для определения статуса активации клеток иммунной системы в лабораторной диагностике используют такие дескрипторы, как гранулярность (NEUT-GI) и реактивность нейтрофилов (NEUT-RI), количество реактивных (RE-LYMP) и антителосинтезирующих В-лимфоцитов (AS-LYMP). В настоящее время уже имеются данные о том, что изменения этих параметров зависят от характера воспалительного стимула, интенсивности и стадии инфекции, и могут быть полезны для дифференциальной диагностики между бактериальной и вирусной инфекцией [22, 24, 26].

В доступной литературе отсутствуют данные об изменениях дополнительных параметров, определяемых с использованием цитофлуориметрических методик и составляющих расширенный профиль гемограммы, при клещевых природно-очаговых инфекциях. В результате проведенного исследования мы установили, что изменения количественного состава лейкоцитов периферической крови у пациентов как с КЭ, так и с безэритемной формой ИКБ имеют однонаправленную тенденцию и характеризуются повышением числа метаболически активных нейтрофилов (NEUT-RI) и снижением количества реактивных лимфоцитов (RE-LYMP)

Таблица 2. Концентрация цитокинов в сыворотке крови у пациентов с клещевыми инфекциями, Ме (Q1; Q3)

Table 2. Blood serum cytokines concentration in the in patients with tick-borne infections, Me (Q1; Q3)

Концентрация цитокинов, пг/мл Cytokine concentration, pg/ml	Здоровые лица Healthy donors n = 16	Пациенты с КЭ Patients with tick-borne encephalitis n = 27	Пациенты с безэритемной формой ИКБ Patients with non-erythematous form of ixodic tick-borne borreliosis n = 28
IL-2	1,20 (0,21; 1,75)	2,40 (1,23; 5,33)	2,09 (0,94; 5,90)
IL-4	1,24 (1,12; 1,45)	1,34 (1,23; 2,43)	1,32 (1,13; 2,80)
IL-6	2,41 (1,55; 3,98)	3,10 (2,87; 12,32)	2,83 (2,54; 3,87)
IL-8	8,28 (4,20; 11,60)	17,95 (7,79; 52,57) $p_1 = 0,034$	35,45 (21,45; 44,24) $p_1 = 0,009; p_2 = 0,041$
IL-10	5,31 (2,80; 7,00)	2,35 (1,75; 2,77)	1,27 (1,23; 1,46) $p_1 = 0,017$
IFNγ	5,78 (2,54; 8,36)	1,28 (1,04; 2,01) $p_1 = 0,006$	1,24 (1,20; 1,87) $p_1 = 0,011$
TNFα	0,82 (0,74; 1,69)	6,32 (5,98; 10,41) $p_1 = 0,002$	5,11 (2,17; 7,52) $p_1 = 0,032$

относительно параметров у здоровых лиц (табл. 1). Повышение функциональной активности нейтрофилов представляется вполне закономерным и характеризует острую фазу воспаления на начальном этапе развития любой инфекции как бактериальной, так и вирусной. Следует отметить, что повышение функциональной активности нейтрофилов у обследованных нами пациентов происходило на фоне высокой концентрации провоспалительных цитокинов IL-8 и TNF α в крови. Мы установили наличие положительной прямой корреляционной взаимосвязи между показателем интенсивности флуоресценции, характеризующим метаболическую активность нейтрофильных гранулоцитов, и содержанием IL-8 в сыворотке крови как в группе больных КЭ ($r = 0,422$, $p < 0,05$), так и у пациентов с безэритемной формой ИКБ ($r = 0,551$, $p < 0,05$).

По данным литературы известно, что IL-8 является одним из центральных регулирующих звеньев в механизмах хемоаттракции нейтрофильных гранулоцитов, а также выступает как быстродействующий активатор, обуславливающий дегрануляцию нейтрофилов, развитие респираторного взрыва, выход лизосомальных ферментов, увеличение экспрессии поверхностных рецепторов, продукцию и секрецию арахидоновой кислоты и ее метаболитов в клетках [17, 19]. Значимую роль IL-8 играет в иммунопатогенезе клещевых инфекций. В исследованиях Н.С. Миноранской и соавт. (2014), посвященных изучению механизмов иммуноцитокинной регуляции при сочетанной боррелиозно-энцефалитной инфекции, сделан вывод о том, что уровень продукции IL-8 можно рассматривать в качестве критически важного критерия для прогноза и дифференциальной диагностики различных форм ИКБ — изолированной и сочетанной с КЭ [11].

По результатам проведенного корреляционного анализа, у пациентов с КЭ мы выявили положительную корреляцию между общим количеством лейкоцитов (WBC) и концентрацией TNF α в сыворотке крови ($r = 0,532$, $p < 0,05$).

Известно, что на фоне инфекции провоспалительные свойства TNF α реализуются как на локальном, так и на системном уровнях. При этом TNF α индуцирует синтез острофазных белков в гепатоцитах, продукцию медиаторов воспаления, про- и противовоспалительных цитокинов в иммунокомпетентных клетках, активирует фагоцитирующие, антигенпредставляющие, цитотоксические и антителосинтезирующие клетки, а также увеличивает адгезионные свойства сосудистого эндотелия, способствуя развитию перераспределительного лейкоцитоза [4].

В разной степени выраженное повышение концентрации TNF α в сыворотке крови у больных с различными формами клещевого энцефалита, ИКБ и при их сочетании ранее уже было зарегистрировано в ряде клинических исследований. При этом значения концентрации TNF α варьировали в широких пределах в среднем от 45 пг/мл до 301,1 \pm 12,5 пг/мл [2, 8, 11, 20]. В крови у обследованных нами пациентов концентрация цитокина не превышала в среднем 7,0 пг/мл, что, на наш взгляд, на фоне развернутой клинической картины заболевания, свидетельствует о недостаточной функциональной активности клеток системы мононуклеарных фагоцитов, являющихся основными продуцентами цитокина. На основе полученных данных также можно сделать предположение о нарушении кооперативного взаимодействия регуляторных и эффекторных клеток в процессе реализации иммунного ответа, поскольку мы не зарегистрировали синергического эффекта высоких концентраций TNF α в отношении секреции

других провоспалительных цитокинов, таких как IL-2 и IL-6, а также противовоспалительного IL-10, уровень которого у пациентов с ИКБ оказался даже ниже контрольных значений (табл. 2). Кроме того, отсутствовала корреляционная взаимосвязь между значениями концентрации IL-8 и уровнем TNF α в крови у обследованных пациентов. Факторы врожденной неспецифической резистентности обеспечивают не только защиту на ранних этапах инфекции, но и развитие последующего специфического адаптивного иммунного ответа в зависимости от способа презентации антигенов и индукции экспрессии генов цитокинов. Установлено, что достаточная эффективность противовирусного и антибактериального иммунитета находится в прямой зависимости от уровня активности клеток системы мононуклеарных фагоцитов и выработки иммунорегуляторных цитокинов, обеспечивающих кооперативное взаимодействие иммунокомпетентных клеток в процессе иммунного ответа [3, 6, 7, 12, 17].

Как показали результаты исследования, у пациентов с клещевыми инфекциями уровень цитокинов, являющихся продуктами Т-хелперных клонов лимфоцитов (IL-2 и IL-4) не отличался от такового у здоровых лиц, а концентрация IFN γ оказалась даже ниже контрольных значений. Одной из основных функций IFN γ является активация эффекторного потенциала макрофагов, их микробицидности и цитотоксичности, продукции цитокинов, супероксидных и нитроксидных радикалов, простагландинов. IFN γ повышает экспрессию антигенов МНС I и II классов на разных клетках, может индуцировать экспрессию этих молекул на тех клетках, которые не экспрессируют их конститутивно, повышает функциональную активность цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов [9]. Таким образом, зарегистрированные нами изменения цитокинового фона в сочетании со снижением

в крови количества активированных лимфоцитов в острый период заболевания у больных с клещевыми инфекциями вероятно следует рассматривать как фактор, свидетельствующий о несостоятельности клеточного звена иммунореактивности и нарушении лимфоцит-опосредованных реакций защиты.

Заключение

В результате проведенного исследования установлено, что изменения количественного состава лейкоцитов периферической крови у пациентов с вирусным КЭ и безэритемной формой ИКБ носят однонаправленный характер и характеризуются повышением в среднем в 1,2 раза числа метаболически активных нейтрофилов (NEUT-RI) и снижением количества реактивных лимфоцитов (RE-LYMP) относительно параметров у здоровых лиц. Изменения лейкограммы у обследованных пациентов происходили на фоне высокой концентрации провоспалительных цитокинов IL-8 и TNF α и низкой концентрации IFN γ в крови. В результате корреляционного анализа выявлена положительная прямая связь между показателем интенсивности флуоресценции, характеризующим метаболическую активность нейтрофильных гранулоцитов (NEUT-RI), и содержанием IL-8 в сыворотке крови как в группе больных КЭ ($r = 0,422$, $p < 0,05$), так и у пациентов с безэритемной формой ИКБ ($r = 0,551$, $p < 0,05$). Дополнительно в группе больных с КЭ установлена положительная корреляция между общим количеством лейкоцитов (WBC) и концентрацией TNF α в сыворотке крови ($r = 0,532$, $p < 0,05$).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы/References

1. Андропова Н.В., Миноранская Н.С., Миноранская Е.И. Специфический иммунный ответ и некоторые отдаленные результаты при остром течении иксодового клещевого боррелиоза и микст-инфекции клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2011. Т. 100, № 1. С. 54–57. [Andronova N.V., Minoranskaya N.S., Minoranskaya E.I. Specific immune response and some long-term results in the acute course of ixodic tick-borne borreliosis and mixed infection of tick-borne encephalitis and ixodic tick-borne borreliosis. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*, 2011, vol. 100, no. 1, pp. 54–57. (In Russ.)]
2. Бедарева Т.Ю., Попонникова Т.В., Галиева Г.Ю., Пиневиц О.С., Вахрамеева Т.Н. Изменения цитокинового статуса в остром периоде клещевых нейроинфекций у детей // Бюллетень сибирской медицины. 2009. Т. 8, № 1–2. С. 10–14. [Bedareva T.Yu., Poponnikova T.V., Galiyeva G.Yu., Pinevich O.S., Vakhrameyeva T.N. Changing of cytokine status in acute period of tick-borne neuroinfections in children. *Byulleten' sibirskoi meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*, 2009, vol. 8, no. 1–2, pp. 10–14. (In Russ.)] doi: 10.20538/1682-0363-2009-1(2)-10-14
3. Бикетов С.Ф., Фирстова В.В., Любимов И.И. Особенности этиологии и иммунопатогенеза иксодовых клещевых боррелиозов // Проблемы особо опасных инфекций. 2009. Т. 3, № 101. С. 44–49. [Bicketov S.F., Firstova V.V., Lyubimov I.I. Etiology and immunopathogenesis peculiarities of ixodic tick-borne borreliosis. *Problemy osobo opasnykh infektsii = Problems of Particularly Dangerous Infections*, 2009, vol. 3, no. 101, pp. 44–49. (In Russ.)] doi: 10.21055/0370-1069-2009-3(101)-44-49
4. Воронина Е.В., Лобанова Н.В., Яхин И.Р., Романова Н.А., Серегин Ю.А. Роль фактора некроза опухолей-альфа в иммунопатогенезе заболеваний различной этиологии и его значимость в развитии антицитокиновой терапии моноклональ-

- ными антителами // Медицинская иммунология. 2018. Т. 20, № 6. С. 797–806. [Voronina E.V., Lobanova N.V., Yakhin I.R., Romanova N.A., Seregin Yu.A. Role of tumor necrosis factor alpha in immune pathogenesis of different diseases and its significance for evolving anticytokine therapy with monoclonal antibodies. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2018, vol. 20, no. 6, pp. 797–806. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-797-806
5. Ильинских Е.Н., Филатова Е.Н., Буланьков Ю.И., Некрасов В.Н., Решетова А.В., Портнягина Е.В., Аксенов С.В., Воронкова О.В., Мотлохова Е.А., Ильянова И.Н. Прогностическая значимость общеклинического анализа крови для ранней диагностики микст-инфекции безэритемной формы иксодового клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита // Журнал инфектологии. 2022. Т. 14, № 4. С. 69–76. [Ilyinskikh E.N., Filatova E.N., Bulankov Yu.I., Nekrasov V.N., Reshetova A.V., Portnyagina E.V., Aksyonov S.V., Voronkova O.V., Motlokhova E.A., Ilyanova I.N. Predictive value of complete blood count for early diagnosis of mixed infection of the non-erythema migrans form of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis. *Zhurnal infektologii = Journal Infectology*, 2022, vol. 14, no. 4, pp. 69–76. (In Russ.)] doi: 10.22625/2072-6732-2022-14-4-69-76
 6. Крылова Н.В., Леонова Г.Н. Некоторые особенности иммунопатогенеза клещевого энцефалита // Тихоокеанский медицинский журнал. 2007. № 3. С. 21–25. [Krylova N.V., Leonova G.N. Some features of the immunopathogenesis of tick-borne encephalitis. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal = Pacific Medical Journal*, 2007, no. 3, pp. 21–25. (In Russ.)]
 7. Крылова Н.В. Формирование врожденного и адаптивного иммунного ответа под влиянием разных флавирических вакцин // Медицинская иммунология. 2015. Т. 17, № 2. С. 109–118. [Krylova N.V. Formation of innate and adaptive immune response under the influence of different flavivirus vaccines. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2015, vol. 17, no. 2, pp. 109–118. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2015-2-109-118
 8. Леонова Г.Н., Павленко Е.В., Запорожец Т.С., Смолина Т.П., Гажа А.К., Новиков Д.В., Ченцова И.В., Крылова Н.В. Комплексная оценка состояния иммунной системы при различных формах клещевого энцефалита в остром периоде // Медицинская иммунология. 2012. Т. 14, № 4–5. С. 313–320. [Leonova G.N., Pavlenko E.V., Zaporozhets T.S., Smolina T.P., Gazh A.K., Novikov D.V., Chentsova I.V., Krylova N.V. Comprehensive assessment of the immune system in various forms of tick-borne encephalitis in the acute period. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2012, vol. 14, no. 4–5, pp. 313–320. (In Russ.)]
 9. Луцкий А.А., Жирков А.А., Лобзин Д.Ю., Рао М., Алексеева Л.А., Мейерер М., Лобзин Ю.В. Интерферон-γ: биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа // Журнал инфектологии. 2015. Т. 7, № 4. С. 10–22. [Lutckii A.A., Zhirkov A.A., Lobzin D.Yu., Rao M., Alekseeva L.A., Maerur M., Lobzin Yu.V. Interferon-γ: biological function and application for study of cellular immune response. *Zhurnal infektologii = Journal Infectology*, 2015, vol. 7, no. 4, pp. 10–22. (In Russ.)] doi: 10.22625/2072-6732-2015-7-4-10-22
 10. Миноранская Н.С., Сарап П.В., Андронина Н.В., Миноранская Е.И. Клинико-лабораторные предикторы прогноза исходов иксодовых клещевых боррелиозов // Вестник РАМН. 2015. Т. 70, №3. С. 378–385. [Minoranskaya N.S., Sarap P.V., Andronina N.V., Minoranskaya E.I. Clinical and laboratory predictors for forecasting the outcomes of ixodes tick-borne borreliosis. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2015, vol. 70, no. 3, pp. 378–385. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn.v70i3.1337
 11. Миноранская Н.С., Сарап П.В., Миноранская Е.И. Механизмы иммунорегуляции в патогенезе иксодовых клещевых боррелиозов // Вестник РАМН. 2014. Т. 69, № 9–10. С. 110–116. [Minoranskaya N.S., Sarap P.V., Minoranskaya E.I. Mechanisms of immune and cytokine regulation in pathogenesis of ixodes tick-borne borreliosis. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2014, vol. 69, no. 9–10, pp. 110–116. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn.v69i9-10.1139
 12. Морозова О.В., Исаева Е.И. Врожденный и адаптивный иммунитет при инфекции и иммунизации инактивированной вакциной против клещевого энцефалита // Молекулярная медицина. 2021. Т. 19, № 6. С. 43–48. [Morozova O.V., Isaeva E.I. Innate and adaptive immunity during infection and immunization with inactivated tick-borne encephalitis vaccine. *Molekulyarnaya meditsina = Molecular Medicine*, 2021, vol. 19, no. 6, pp. 43–48. (In Russ.)] doi: 10.29296/24999490-2021-06-07
 13. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. 340 с. [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2021: State Report. *Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being*, 2022. 340 p. (In Russ.)]
 14. Патент № 2647450 Российская Федерация, МПК G01N 33/53 (2006.01). Способ оценки вероятности развития у пациента вариантов клещевых инфекций: безэритемной формы иксодового клещевого боррелиоза или сочетанного течения боррелиозно-энцефалитной инфекции: № 2017114768; заявлено 2017.04.26; опубликовано 2018.03.15 / Миноранская Н.С., Сарап П.В. Патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (RU). 13 с. [Patent No. 2647450 Russian Federation, Int. Cl. G01N 33/53 (2006.01). Method for assessing likelihood of patient developing variants of tick-borne infections: non-erythematous form of ixodid tick-borne borreliosis or combined course of borreliosis-encephalitis infection. No. 2017114768; application: 2017.04.26; date of publication 2018.03.15 / Minoranskaya N.S., Sarap P.V. Proprietor: Federal'noe gosudarstvennoe byudzhethnoe obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego obrazovaniya «Krasnoyarskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet imeni professora V.F. Voino-Yasenskogo» Ministerstva Zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii (RU). 13 p.]
 15. Пинегин Б.В., Пашенков М.В., Пинегин В.Б., Хайтов Р.М. Эпителиальные клетки слизистых оболочек и новые подходы к иммунопрофилактике и иммунотерапии инфекционных заболеваний // Иммунология. 2020. Т. 41, № 6. С. 486–500. [Pinegin B.V., Pashenkov M.V., Pinegin V.B., Khaitov R.M. Mucosal epithelial cells and novel approaches to immunoprophylaxy and immunotherapy of infectious diseases. *Immunologiya = Immunologiya*, 2020, vol. 41, no. 6, pp. 486–500. (In Russ.)] doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-6-486-500
 16. Семенов В.А., Хохлова З.А., Этенко Д.А., Бондаренко Т.Е., Кудашева С.В., Старченкова Т.Е. Неверифицированные клещевые инфекции // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 4. С. 103–109. [Semenov V.A., Khokhlova Z.A., Etenko D.A., Bondarenko T.E., Kudasheva S.E., Starchenkova T.E. Non-verified tick-borne infections.

- Infezioni e malattie infettive: notizie, opinioni, formazione = Infectious Diseases: News, Opinions, Training, 2020, vol. 9, no. 4, pp. 103–109. (In Russ.)*] doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-4-103-109
17. Трошина Е.А. Роль цитокинов в процессах адаптивной интеграции иммунных и нейроэндокринных реакций организма // Проблемы эндокринологии. 2021. Т. 67, № 2. С. 4–9. [Troshina E.A. The role of cytokines in the processes of adaptive integration of immune and neuroendocrine reactions of the human body. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology, 2021, vol. 67, no. 2, pp. 4–9. (In Russ.)*] doi: 10.14341/probl12744
 18. Устьянцева И.М., Кулагина Е.А., Алиев А.Р., Агаджанян В.В. Взаимосвязь расширенных параметров воспаления гематологического анализа (NEUT-RI, NEUT-GI, RE-LYMP, AS-LYMP) с риском развития инфекции при политравме // Политравма. 2019. № 3. С. 6–15. [Ustyantseva I.M., Kulagina E.A., Aliev A.R., Agadzhanyan V.V. Relationship between extended inflammatory parameters of hematologic analysis (NEUT-RI, NEUT-GI, RE-LYMP, AS-LYMP) with risk of infection in polytrauma. *Politramva = Polytrauma, 2019, no. 3, pp. 6–15. (In Russ.)*]
 19. Фрейдли И.С. Современные представления о фагоцитарной теории // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2008. № 5. С. 4–10. [Freidlin I.S. Update views on the theory of phagocytosis. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology, 2008, no. 5, pp. 4–10. (In Russ.)*]
 20. Шарифуллина Л.Д., Мурзабаева Р.Т., Гареев Е.М. Иммунологические особенности воспалительного процесса в остром периоде иксодовых клещевых боррелиозов // Медицинский вестник Башкортостана. 2017. Т. 12, № 5. С. 69–74. [Sharifullina L.D., Murzabaeva R.T., Gareev E.M. Immunological peculiarities of the inflammatory process in the acute period of ixodic tick-borne borreliosis. *Meditsinskii vestnik Bashkortostana = Bashkortostan Medical Journal, 2017, vol. 12, no. 5, pp. 69–74. (In Russ.)*]
 21. Gudowska-Sawczuk M., Mroczo B. Selected biomarkers of tick-borne encephalitis: a review. *Int. J. Mol. Sci., 2021, vol. 22, no. 19: 10615. doi:10.3390/ijms221910615*
 22. Henriot I., Launay E., Boubaya M., Cremet L., Illiaquer M., Caillon H., Desjonquères A., Gillet B., Béné M.C., Eveillard M. New parameters on the hematology analyzer XN-10 (Sysmex™) allow to distinguish childhood bacterial and viral infections. *Int. J. Lab. Hematol., 2017, vol. 39, no. 1, pp. 14–20. doi: 10.1111/ijlh.12562*
 23. Park S.H., Park C.J., Lee B.R., Nam K.S., Kim M.J., Han M.Y., Kim Y.J., Cho Y.U., Jang S. Sepsis affects most routine and cell population data (CPD) obtained using the Sysmex XN-2000 blood cell analyzer: neutrophil-related CPD NE-SFL and NE-WY provide useful information for detecting sepsis. *Int. J. Lab. Hematol., 2015, vol. 37, no. 2, pp. 190–198. doi:10.1111/ijlh.12261*
 24. Prodjosoejo S., Riswari S.F., Djauhari H., Kosasih H., van Pelt L.J., Alisjahbana B., van der Ven A.J., de Mast Q. A novel diagnostic algorithm equipped on an automated hematology analyzer to differentiate between common causes of febrile illness in Southeast Asia. *PLoS Negl. Trop. Dis., 2019, vol. 13, no. 3: e0007183. doi: 10.1371/journal.pntd.0007183*
 25. Tokarska-Rodak M., Pańczuk A., Fota-Markowska H., Matuska K. Analysis of selected serological parameters in patients with diagnosed Lyme borreliosis and in seropositive patients with no clinical symptoms. *Ann. Agric. Environ. Med., 2021, vol. 28, no. 3, pp. 397–403. doi:10.26444/aaem/124088*
 26. Urrechaga E., Boveda O., Aguirre U. Improvement in detecting sepsis using leukocyte cell population data (CPD). *Clin. Chem. Lab. Med., 2019, vol. 57, no. 6, pp. 918–926. doi:10.1515/cclm-2018-0979*

Авторы:

Воронкова О.В., д.м.н., доцент, зав. кафедрой биологии и генетики ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Томск, Россия;
Ильинских Е.Н., д.м.н., доцент, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Томск, Россия;
Хасанова Р.Р., к.м.н., доцент кафедры биологии и генетики ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Томск, Россия;
Есимова И.Е., д.м.н., доцент кафедры биологии и генетики ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Томск, Россия;
Семенов А.Г., старший преподаватель кафедры биологии и генетики ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Томск, Россия;
Карпова М.Р., д.м.н., профессор, зав. кафедрой микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Томск, Россия;
Мотлохова Е.А., студент ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Томск, Россия;
Чернышов Н.А., студент ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Томск, Россия;
Ямпольская О.В., студент ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Томск, Россия;
Ямпольская А.В., студент ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Томск, Россия.

Authors:

Voronkova O.V., DSc (Medicine), Associate Professor, Head of the Division of Biology and Genetics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation;
Ilyinskikh E.N., DSc (Medicine), Associate Professor, Professor of the Division of Infectious Diseases and Epidemiology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation;
Hasanova R.R., PhD (Medicine), Associate Professor of the Division of Biology and Genetics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation;
Esimova I.E., DSc (Medicine), Associate Professor of the Division of Biology and Genetics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation;
Semenov A.G., Senior Lecturer, Division of Biology and Genetics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation;
Karpova M.R., DSc (Medicine), Professor, Head of the Division of Microbiology and Virology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation;
Motlokhova E.A., Student, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation;
Chernyshov N.A., Student, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation;
Yampolskaya O.V., Student, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation;
Yampolskaya A.V., Student, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.