

ОСОБЕННОСТИ БАЗАЛЬНОЙ И ЛИПОПОЛИСАХАРИД-ИНДУЦИРОВАННОЙ СЕКРЕЦИИ ЦИТОКИНОВ В КУЛЬТУРАХ МОНОНУКЛЕАРНЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ БОЛЬНЫХ С ЭРИТЕМНОЙ ФОРМОЙ ОСТРОГО ИКСОДОВОГО КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ

Ильинских Е. Н. ¹,
Воронкова О. В. ¹,
Хасанова Р. Р. ¹,
Самойлов К. В. ¹,
Семенова А. В. ¹,
Есимова И. Е. ¹,
Мотлохова, Е. А. ¹,
Ямпольская О. В. ¹,
Ямпольская А. В. ¹

¹ ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет
Минздрава России, Томск, Россия.

**FEATURES OF BASELINE AND LIPOPOLYSACCHARIDE-INDUCED
CYTOKINE SECRETION IN MONONUCLEAR LEUKOCYTE CULTURES
FROM PATIENTS WITH THE ERYTHEMA MIGRANS FORM OF ACUTE
LYME BORRELIOSIS BASED ON CLINICAL PARAMETERS**

Ilyinskikh E. N. ^a,

Voronkova O. V. ^a,

Hasanova R. R. ^a,

Samoylov K. V. ^a,

Semenova A. V. ^a,

Esimova I. E. ^a,

Motlokhova E. A. ^a,

Yampolskaya O. V. ^a,

Yampolskaya A. V. ^a

^a Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Резюме

Введение. В настоящее время остаются малоизученными особенности продукции цитокинов в культурах мононуклеарных клеток больных иксодовым клещевым боррелиозом в зависимости от клинических данных.

Целью исследования являлось изучение особенностей базальной и липополисахарид-индуцированной цитокин-секреторной активности мононуклеарных лейкоцитов периферической крови больных с острым течением эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза заболевания в зависимости от клинических параметров.

Материалы и методы. Группы из 22 и 12 больных с диагнозами легкой или средней степени тяжести эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза были обследованы дважды – в первую неделю болезни и в динамике через 14 дней после терапии. Контрольная группа включала 17 здоровых доноров. С помощью иммуноферментного анализа в супернатантах культур мононуклеарных лейкоцитов были исследованы базальные и липополисахарид-индуцированные уровни продукции интерлейкинов (IL)-6, IL-10, и фактора некроза опухоли (TNF)- α . Для статистического анализа использовали U-критерии Манна–Уитни, критерий Вилкоксона и ранговую корреляцию Спирмена.

Результаты. Группа пациентов с среднетяжелым течением боррелиоза клинически отличалась более выраженными проявлениями лихорадочно-интоксикационного синдрома. В клеточных культурах больных боррелиозом с среднетяжелым течением в начале заболевания уровни базальной секреции TNF- α , IL-6 и IL-10 были существенно повышены как по сравнению с пациентами с легким течением, так и со здоровыми донорами. В динамике после антибиотикотерапии уровни спонтанной секреции TNF- α и IL-10 имели тенденцию к снижению. В первую неделю болезни добавление липополисахарида в культуры клеток больных с среднетяжелым течением приводило к значительному подавлению продукции TNF- α и повышению

секреции IL-10, как по сравнению с пациентами с легким течением, так и со здоровыми донорами. Липополисахарид-индуцированная секреция IL-6 в супернатантах культур этих больных была существенно ниже, чем у пациентов с легким течением. В динамике уровень индуцированной продукции TNF- α у больных с среднетяжелым течением повышался, превосходя значения в контрольной группе. У больных выявлены прямые корреляционные зависимости между базальной секрецией IL-6 и TNF- α в клеточных культурах и максимальной температурой тела или концентрацией С-реактивного белка в сыворотке крови. Уровни концентрации TNF- α в пробах с липополисахаридом имели обратные зависимости от высоты лихорадки или от уровней секреции IL-10.

Выводы. Показано, что уровни базальной секреции TNF- α , IL-6 и IL-10 в клеточных культурах больных острым иксодовым клещевым боррелиозом повышались с увеличением тяжести течения заболевания. Подавление липополисахарид-индуцированной продукции TNF- α в культурах клеток больных с среднетяжелым течением возможно связано с эффектами регуляторного цитокина IL-10.

Ключевые слова: иксодовый клещевой боррелиоз, эритемная форма, цитокины, липополисахарид, культура клеток крови, мононуклеарные лейкоциты, клиническое течение.

Abstract

Introduction. Features of cytokine production in mononuclear cell cultures from Lyme borreliosis patients based on clinical data remained poorly studied. *The study aim* was to estimate the patterns of baseline and lipopolysaccharide-induced cytokine-secretory activity of peripheral blood mononuclear leukocytes from patients with erythema migrans form of acute Lyme borreliosis based on clinical parameters.

Materials and methods. Groups of 22 and 12 patients with the diagnoses of mild or moderate severity of Lyme borreliosis with erythema migrans were examined twice: on week 1 after disease onset and day 14. The control group included 17 healthy donors. Basal and lipopolysaccharide-induced IL-6, IL-10, and TNF- α secretion levels were assessed in mononuclear leukocyte culture supernatants applying enzyme immunoassay. Statistical analysis was performed by using the Mann–Whitney U-test, Wilcoxon test, and Spearman’s rank correlation. *Results.* The group of moderate severity patients was clinically distinguished by severer fever and intoxication manifestations. At the disease onset, the basal TNF- α , IL-6 and IL-10 secretion levels in the moderate severity patient cultures were significantly higher than in those of the other groups. After antibiotics treatment, the baseline TNF- α and IL-10 levels tended to decrease. At the onset, lipopolysaccharide-induced cultures from the moderate severity patients showed significantly suppressed TNF- α production and increased IL-10 secretion as compared to the other groups. Lipopolysaccharide-induced IL-6 secretion in the moderate vs. mild severity group supernatants was significantly lower. In dynamics, the induced TNF- α levels in the moderate severity patients were increased to the magnitude exceeding that in the controls. Positive correlations between the IL-6 and TNF- α basal levels and maximum body temperature or the C-reactive protein serum concentrations were revealed in the patients. Induced TNF- α levels showed negative correlations with fever levels or with IL-10 secretion.

Conclusions. It was demonstrated that basal TNF- α , IL-6 and IL-10 secretion levels in the mononuclear cell cultures of acute Lyme borreliosis patients increased with the increasing disease severity. Suppression of lipopolysaccharide-induced TNF- α production in the moderate severity patient cultures was presumably associated with the regulatory cytokine IL-10 effects.

Keywords: Lyme borreliosis, erythema migrans form, cytokines, lipopolysaccharide, blood culture, mononuclear leukocytes, clinical course.

1 Введение

Известно, что иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) являются наиболее распространенными в России природно-очаговыми инфекциями с трансмиссивным механизмом передачи [8]. Хотя особенности цитокинового статуса у больных ИКБ исследуются достаточно давно, по-прежнему, практически отсутствуют работы, связанные с анализом закономерностей базальной и стимулированной секреции цитокинов иммунокомпетентными клетками в условиях *in vitro*, в особенности, в зависимости от клинических форм и тяжести течения заболевания [1]. Многие исследователи предполагают, что особенности врожденного иммунного ответа, направленного против боррелий, имеют существенное значение для клинического течения ИКБ в острый период заболевания, включая риск диссеминации спирохет из первичного очага в кожу во внутренние органы и нервную систему [2, 11, 17]. Как известно факторы врожденного иммунитета способствуют раннему сдерживанию распространения патогена, благодаря быстрой неспецифической воспалительной реакции с участием моноцитов/макрофагов и других антигенпрезентирующих клеток (АПК) [11, 17]. Для моделирования в условиях *in vitro* пролиферации моноклеарных клеток и продукции ими цитокинов клеточные культуры стимулируют неспецифическими поликлональными митогенами растительного или бактериального происхождения, одним из которых является липополисахарид (ЛПС). ЛПС представляет собой эндотоксин и является основным компонентом внешней мембраны грамотрицательных бактерий, стимулирующим, прежде всего, реакции врожденного иммунитета [5]. Показано, что при введении ЛПС в организме экспериментальных животных развиваются реакции острой фазы, включающие лихорадку, обусловленную пирогенными эффектами как самого ЛПС, так и провоспалительными цитокинами врожденного иммунного ответа – фактора некроза опухоли (TNF)- α , а также интерлейкинов (IL)-1 β и IL-6 [5, 14]. Кроме того, ЛПС

30 обладает свойствами тимус-независимого антигена, поскольку он способен
31 вызывать поликлональную активацию В-лимфоцитов и антителообразование
32 в отсутствие хелперных клонов Т-лимфоцитов [5].

33 Стимуляция ЛПС первичных культур лейкоцитов периферической
34 крови применяется для оценки в условиях *in vitro* состоятельности и
35 напряжённости факторов преимущественно врожденного иммунного ответа, а
36 также для изучения поликлональной неспецифической пролиферации В-
37 клеток при различных островоспалительных, аутоиммунных и инфекционных
38 заболеваниях [5, 15, 24].

39 Целью исследования являлось изучение особенностей базальной и ЛПС-
40 индуцированной цитокин-секреторной активности мононуклеарных
41 лейкоцитов периферической крови больных с острым течением эритемной
42 формы (ЭФ) ИКБ в зависимости от клинических параметров.

43 2 Материалы и методы

44 В исследование было включено 34 пациента, имевших диагноз острого
45 течения ЭФ ИКБ, госпитализированных в инфекционную клинику
46 Сибирского государственного медицинского университета (СибГМУ)
47 Минздрава России в первую неделю от начала заболевания.

48 В исследование включены 22 больных ЭФ ИКБ с легкой степенью
49 тяжести заболевания, и 12 пациентов, имеющих среднетяжелое течение. Из
50 обследованных пациентов 19 (55,88%) были мужчины и 15 (44,12%) –
51 женщины, средний возраст которых составил $43,41 \pm 1,89$ лет и $48,12 \pm 1,63$ лет
52 соответственно. Для сравнения изученных параметров была обследована
53 контрольная группа из 17 условно-здоровых добровольцев, сопоставимых с
54 основной группой по полу и возрасту, которые не болели инфекциями,
55 передающимися иксодовыми клещами, и имели отрицательные результаты
56 лабораторных тестов на наличие данных заболеваний. Контрольная группа
57 состояла из 9 (52,94%) мужчин и 8 (47,06%) женщин, средний возраст которых
58 составил $44,44 \pm 2,39$ лет и $44,75 \pm 3,16$ лет соответственно.

59 Диагноз ЭФ острого ИКБ был поставлен в соответствии с
60 классификацией Ю.В. Лобзина с соавт. [4]. Критериями легкого течения ИКБ
61 являются слабая выраженность симптомов интоксикации и температура тела,
62 не превышающая 38,0 °С, продолжительностью до 3 дней, а для
63 среднетяжелого течения характерны умеренные признаки интоксикации и
64 лихорадка от 38,10 °С до 39,10 °С [4].

65 Все участники настоящего исследования, проведение которого было
66 одобрено этическим комитетом СибГМУ Минздрава России (протоколы №
67 9119/1 от 30.05.2022 г. и № 9349 от 23.01.2023 г.), дали письменные
68 добровольные информированные согласия.

69 Критериями включения в исследование для больных ИКБ являлись
70 поступление в стационар в срок не позднее 7 дня от начала заболевания,
71 наличие патогномичного симптома – мигрирующей эритемы на месте
72 присасывания клеща, клинико-эпидемиологическое и лабораторное
73 подтверждение диагноза острого течения ЭФ ИКБ, возраст от 20 до 55 лет,
74 наличие информированного согласия на участие в исследовании. Критериями
75 исключения для больных ИКБ и контрольной группы были беременность,
76 лактация, отказ от участия в исследовании, наличие фоновой
77 декомпенсированной соматической патологии или хронических
78 инфекционных заболеваний (ВИЧ-инфекция, туберкулез и др.), а также
79 вакцинаций, острых воспалительных и инфекционных заболеваний в срок
80 менее чем за 2 мес., предшествующий проведению исследования.

81 Все больные ИКБ находились в стационаре под наблюдением опытных
82 клиницистов, получили курс антибиотикотерапии (цефтриаксон) в
83 соответствие со стандартными схемами. Клиническое обследование включало
84 анализ 25 клинико-anamnestических и лабораторных параметров, в том числе
85 данных о проявлениях синдромов лихорадки и интоксикации при поступлении
86 пациента в стационар. Общий срок наблюдения за пациентами в
87 амбулаторных условиях составил до 12 мес.

88 Лабораторное подтверждение диагноза ИКБ проводилось методом
89 твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на основании
90 определения коэффициентов позитивности (КП) в динамике в день
91 поступления пациента в стационар, на 14 и 21 день, а также через 3 и 6 мес.
92 Все больные ЭФ ИКБ, включенные в исследование, имели положительные
93 результаты обнаружения специфических иммуноглобулинов (Ig) классов М и
94 G к *Borrelia burgdorferi s. l.*, а также отрицательные результаты обследования
95 на IgM и IgG к вирусу клещевого энцефалита и его антигена с использованием
96 тест-систем АО «Вектор-Бест» (Россия). Эти же методы были применены для
97 исключения лиц, серопозитивных по клещевым инфекциям, при
98 формировании контрольной группы. Дополнительно в группе больных ИКБ с
99 помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) были исключены: возвратная
100 клещевая лихорадка, вызываемая *Borrelia miyamotoi*, риккетсиозы (*Rickettsia*
101 *sibirica*, *Rickettsia heilongjiangensis*), а также гранулоцитарный анаплазмоз
102 человека и эрлихиозы (*Anaplasma phagocytophilum*, *Ehrlichia muris*, *Ehrlichia*
103 *chaffeensis*) с использованием наборов серии «РеалБест» (АО «Вектор-Бест»,
104 Россия).

105 Материалом для исследования была периферическая венозная кровь,
106 взятая натощак в вакуумные пробирки с гепарином в качестве антикоагулянта.
107 У больных ЭФ ИКБ кровь бралась двукратно: в первую неделю заболевания
108 при госпитализации пациента до начала курса антибиотикотерапии и
109 повторно в динамике через 14 дней после лечения. Для получения культур
110 мононуклеарных лейкоцитов пробы крови центрифугировали в градиенте
111 плотности фиколла (ООО «БиолоТ», Россия). Выделенные мононуклеарные
112 клетки, сначала трижды отмывали и ресуспендировали, а затем
113 культивировали в полной питательной среде на основе RPMI-1640 с L-
114 глутамином и добавлением 10 % инактивированной стерильной
115 эмбриональной телячьей сыворотки, 10 мг/мл гентамицина, а также 10 мМ
116 HEPES (ООО «БиолоТ», Россия) в CO₂-инкубаторе HF90 («Heal Force», КНР)

117 при 37°C и 5% концентрации CO₂ в течение 24 ч. Жизнеспособность
118 мононуклеаров предварительно оценивали после окрашивания трипановым
119 синим (не менее 95% клеток). Клеточные суспензии разбавляли для получения
120 клеточной концентрации 2×10⁶/мл и культивировали без применения
121 индуктора для изучения уровней базальной продукции цитокинов или с
122 добавлением в качестве индуктора 10 нг/мл раствора бактериального ЛПС
123 *Escherichia coli* («Servicebio», КНР).

124 Полученные аликвоты культуральных супернатантов хранили при –70
125 °С до проведения анализа. Уровни базальной и ЛПС-индуцированной
126 продукции TNF-α, IL-6 и IL-10 определяли методом твердофазного ИФА с
127 использованием наборов реагентов АО «Вектор-Бест» (Россия).

128 Для статистического анализа использовалась программа STATISTICA
129 12.0 («StatSoft», США) [3]. В результате проверки данных с помощью
130 критерия Колмогорова-Смирнова было обнаружено, что значения
131 концентрации цитокинов не соответствовали нормальному распределению.
132 Анализ взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков
133 проводился с использованием точного критерия Фишера (ТКФ) [7]. Для
134 сравнений количественных показателей в независимых группах и подгруппах
135 применяли непараметрический метод – U-критерий Манна–Уитни [7]. Для
136 статистического анализа параметров в связанных группах в динамике
137 применялся критерий Вилкоксона [7]. Для оценки взаимосвязи между
138 параметрами использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена.
139 Данные были представлены как медиана (Me) и первый и третий квартили –
140 (Q1; Q3). Критическое значение уровня статистической значимости при
141 проверке нулевых гипотез было равно 0,05.

142 3 Результаты исследования

143 В таблице 1 приведена характеристика основных клинико-
144 анамнестических параметров больных ЭФ острого ИКБ с легкой и средней
145 степенью тяжести течения заболевания.

146 Для того, чтобы минимизировать возможные межиндивидуальные
147 различия [18], которые могут оказывать влияние продукцию цитокинов в
148 ответ на ЛПС, группы обследованных больных были сопоставимы по полу и
149 возрасту. Все пациенты госпитализировались в сроки не позднее 7 дней после
150 начала заболевания. Продолжительность инкубационного периода также не
151 имела статистически значимых различий между сравниваемыми группами. У
152 всех обследованных больных диагноз ЭФ ИКБ был подтверждён наличием
153 мигрирующей эритемы диаметром от 5 до 32 см в месте присасывания клеща
154 и положительными результатами качественного метода ИФА на
155 специфические антитела класса IgM к *Borrelia burgdorferi s. l.* в начале
156 заболевания (результаты анализа на антитела класса IgG к боррелиям в начале
157 болезни были отрицательны), а также обнаружением специфических IgM
158 и/или IgG в динамике. У большинства пациентов (у 32 больных или 94,12%)
159 через 14 дней после начала курса антибиотикотерапии антитела класса IgM к
160 *Borrelia burgdorferi s. l.* были отрицательны. Все пациенты были выписаны из
161 стационара с выздоровлением, нормальными результатами общего и
162 биохимического анализов крови. Результаты ИФА на специфические антитела
163 к боррелиям в динамике были отрицательны. В течение срока наблюдения ни
164 у одного из пациентов не были выявлены клинические и лабораторные
165 признаки рецидива заболевания.

166 Вместе с тем, обследованные группы пациентов различались по
167 некоторым клиническим и лабораторным параметрам (табл. 2).

168 Больные с легким и среднетяжелым течением показали существенные
169 различия высоты максимальной температуры тела и продолжительности
170 лихорадки ($p < 0,001$ в обоих случаях). В группе больных ЭФ ИКБ с легким
171 течением субфебрильная лихорадка не превышала 37,6 °С,
Russian Journal of Infection and Immunity

172 продолжительностью от 1 до 3 дней. У 7 из 22 (31,82%) пациентов ЭФ ИКБ с
173 легком течением температура тела оставалась в норме на протяжении всего
174 заболевания. В тоже время, у всех обследованных пациентов со
175 среднетяжелым течением была выявлена умеренно выраженная фебрильная
176 лихорадка, варьирующая от 38,4 °С до 38,9 °С, продолжительностью не менее
177 4 дней.

178 Кроме того, группы пациентов с легким и среднетяжелым течением ЭФ
179 ИКБ имели существенные различия в общем числе симптомов в начале
180 заболевания ($p < 0,001$), среди которых доминировали проявления
181 лихорадочно-интоксикационного синдрома – озноб, головная боль,
182 головокружение, тошнота, миалгии и артралгии. Вышеперечисленные
183 симптомы, а также ощущение жжения/болезненности в области мигрирующей
184 эритемы значительно чаще были выявлены в группе больных ЭФ ИКБ со
185 среднетяжелым течением.

186 Из клинико-лабораторных показателей в группах больных ЭФ ИКБ с
187 легким и среднетяжелым течением в начале заболевания были выявлены
188 существенные различия концентраций одного из белков острой фазы – С-
189 реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови ($p < 0,001$). В частности, показано,
190 что у больных ЭФ ИКБ с легким течением этот показатель не превышал 4,0
191 мг/л, в то время как у пациентов со среднетяжелым течением заболевания
192 значения СРБ варьировали от 4,0 до 9,2 мг/л, превышая референтную
193 величину концентрации в сыворотке крови (менее 5 мг/л) у большинства
194 больных в этой группе. Вместе с тем, активность ферментов – аланин и
195 аспартат аминотрансфераз (АЛТ и АСТ) в сыворотке крови, а также
196 абсолютное число лейкоцитов, относительное число нейтрофилов (NEUT),
197 лимфоцитов (LYMPH) и моноцитов (MONO) в гемограмме не имели
198 статистически значимых различий между группами пациентов с легким и
199 среднетяжелым течением ($p > 0,05$ во всех случаях).

200 В результате статистического анализа различий уровней продукции IL-
201 6, TNF- α и IL-10 в супернатантах культур мононуклеарных лейкоцитов
202 периферической крови, полученных в первую неделю заболевания от
203 пациентов с ЭФ острого ИКБ, было установлено (табл. 3), что уровни
204 базальной секреции всех трех изученных цитокинов в группе пациентов со
205 среднетяжелым течением заболевания были существенно выше по сравнению
206 с соответствующими значениями как у здоровых доноров, так и у больных с
207 легкой степенью тяжести.

208 Более того, у больных с легким течением заболевания уровни
209 спонтанной продукции провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF- α не имели
210 статистически значимых различий с соответствующими значениями у
211 здоровых доноров ($p > 0,05$ в обоих случаях), а уровни концентрации IL-10 в
212 супернатантах клеточных культур этих пациентов были выше, чем в контроле
213 ($p < 0,001$).

214 Анализ изученных параметров после курса терапии в динамике (через
215 14 дней) показал, что в культурах мононуклеарных лейкоцитов больных ЭФ
216 ИКБ средней степени тяжести при повторном исследовании уровни
217 спонтанной продукции TNF- α и IL-10 имели тенденцию к значительному
218 снижению ($p = 0,032$ и $p = 0,024$ соответственно), а уровни секреции IL-6
219 оставались неизменными ($p > 0,05$).

220 Добавление в культуры мононуклеарных лейкоцитов периферической
221 крови ЛПС приводило к значительному росту секреции IL-6 и IL-10 у
222 пациентов с легким и среднетяжелым течением ЭФ ИКБ в пробах, взятых в
223 начале болезни, по сравнению со значениями соответствующих показателей у
224 здоровых доноров. Уровни индуцированной секреции провоспалительного
225 цитокина – IL-6 в культурах мононуклеарных клеток больных ЭФ ИКБ
226 средней степени тяжести были достоверно ниже, чем у больных с легким
227 течением заболевания, а уровни концентрации регуляторного интерлейкина –

228 IL-10, напротив, оказалась значительно выше, чем у больных с легкой
229 степенью тяжести.

230 Изучение динамики ЛПС-индуцированной секреции этих цитокинов
231 показало, что через 2 недели после начала этиотропной терапии в культурах
232 обеих групп больных уровни IL-6 статистически значимо не изменялись, а
233 уровни IL-10 существенно снижались только супернатантах культур,
234 полученных от больных с легким течением заболевания.

235 Добавление ЛПС в культуры мононуклеарных клеток периферической
236 крови, полученных в начале заболевания от больных ЭФ ИКБ средней степени
237 тяжести, приводило к существенному подавлению продукции другого
238 провоспалительного цитокина – TNF- α как по сравнению с больными легкой
239 формой болезни, так и по сравнению с контрольной группой, что могло
240 свидетельствовать о снижении резервных возможностей мононуклеарных
241 клеток в этой группе больных. Вместе с тем, через 2 недели после начала
242 терапии уровни ЛПС-индуцированной продукции TNF- α и индексы
243 стимуляции (ИС) этого цитокина в культурах мононуклеарных клеток,
244 полученных от больных со среднетяжелым течением ЭФ ИКБ, значительно
245 повышались в динамике. В тоже время, в группе больных с легким течением
246 ЭФ ИКБ уровни ЛПС-индуцированной продукции и ИС TNF- α в начале
247 болезни были существенно выше, чем в динамике при повторном
248 исследовании после курса терапии. Кроме того, ИС в ответ на ЛПС IL-6, TNF-
249 α и IL-10 в культурах, полученных от больных ЭФ ИКБ средней степени
250 тяжести в начале болезни, были существенно снижены, как по сравнению с
251 больными с легкой формой заболевания, так и по сравнению с контрольной
252 группой.

253 Более того, отрицательная корреляционная связь между уровнями ЛПС-
254 индуцированной продукции IL-10 и TNF- α в культурах мононуклеарных
255 лейкоцитов больных ЭФ ИКБ ($r = -0,64$, $p < 0,001$), возможно, свидетельствует

256 о том, что регуляторный цитокин IL-10 имеет отношение к подавлению ЛПС-
257 индуцированной секреции TNF- α .

258 Корреляционный анализ показал, что уровни базальной секреции IL-6 и
259 TNF- α в культурах мононуклеарных лейкоцитов у больных ЭФ острого ИКБ в
260 начале заболевания находились в прямой зависимости от максимальных
261 значений температуры тела ($r=0,73$ и $r=0,64$, $p<0,001$ в обоих случаях). Более
262 того, уровни спонтанной продукции этих провоспалительных цитокинов в
263 культурах больных ЭФ ИКБ положительно коррелировали с концентрацией
264 СРБ в сыворотке периферической крови ($r=0,62$ и $r=0,66$, $p<0,001$ в обоих
265 случаях).

266 В тоже время, ЛПС-индуцированная секреция мононуклеарными
267 клетками одного из основных провоспалительных цитокинов – TNF- α в
268 культурах, полученных от больных острым ИКБ, продемонстрировала
269 отрицательную корреляционную связь со значениями максимальной высоты
270 лихорадки ($r= -0,62$, $p<0,001$). Хотя статистически значимой корреляционной
271 зависимости между уровнями ЛПС-стимулированной секреции в культуре
272 другого провоспалительного интерлейкина – IL-6 и максимальной
273 температурой тела выявить не удалось ($r=-0,19$, $p>0,05$), но ИС продукции как
274 IL-6, так и TNF- α в группе больных ИКБ также находились в обратной
275 корреляционной связи с высотой лихорадки в первые дни заболевания ($r= -$
276 $0,65$, $p <0,001$ и $r= -0,58$, $p=0,001$).

277 4 Обсуждение результатов

278 Исследование секреции цитокинов в условиях *in vitro* позволяет
279 получить информацию о потенциальных секреторных возможностях
280 мононуклеарных клеток в ответ на различные стимулы, включающие
281 антигены или митогены, которые в целом отражают изменения иммунного
282 ответа у пациентов с изучаемой патологией [5]. Основными рецепторами
283 распознавания врожденного иммунитета, которые взаимодействуют с
284 патоген-специфическими молекулярными структурами, включая ЛПС,
Russian Journal of Infection and Immunity

285 являются Toll-подобные рецепторы (TLR) [5]. Бактериальный ЛПС
286 распознается TLR4 при участии белков MD-2 и CD14, после чего возможна
287 активация двух сигнальных путей: один путь, опосредованный адаптерным
288 белком – фактором миелоидной дифференцировки 88 (myeloid differentiation
289 factor 88, MyD88), инициирует экспрессию генов провоспалительных
290 цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-6 и IL-12 посредством транскрипционного
291 ядерного фактора каппа (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-
292 cells, NF κ B), а другой – MyD88-независимый путь приводит к секреции
293 противовирусных интерферонов I типа (IFN- α и IFN- β) [14]. В результате
294 взаимодействия с TLR-4 рецепторами бактериальный ЛПС инициирует
295 изменения в макрофагах, моноцитах и других АПК, вызывая экспрессию генов
296 IL-1 β , IL-6 и TNF- α , индуцирует поликлональную активацию В-клеток, а
297 также в присутствии макрофагов/моноцитов способствует выживанию и
298 активации CD4⁺ Т-лимфоцитов [5, 14].

299 Известно, что боррелии *Borrelia burgdorferi* s.l. не имеют ЛПС, но
300 обладают липопротеинами – outer surface proteins (Osp) A и OspB, которые
301 распознаются TLR2, инициируя врожденный иммунный ответ, который во
302 многом имеет сходство с эффектами ЛПС, что обусловлено универсальностью
303 MyD88-опосредованного сигнального пути для всех TLR, за исключением
304 TLR3, приводящего к стимуляции секреции похожего спектра
305 провоспалительных цитокинов посредством NF- κ B [13, 14, 25].

306 Установлено, что в супернатантах культур мононуклеарных лейкоцитов
307 здоровых доноров, индуцированных как ЛПС, так и антигенами живых
308 боррелий разных видов (*B. garinii*, *B. afzelii* или *B. burgdorferi*), сходным
309 образом уже в первые часы после стимуляции значительно повышается
310 секреция провоспалительных цитокинов, включая TNF- α и IL-6, а затем –
311 регуляторного интерлейкина IL-10, что согласуется с полученными нами
312 данными [16, 22].

313 Провоспалительные цитокины, продуцируемые макрофагами и
314 дендритными клетками в ответ на ЛПС или липопроотеины OspA и OspB,
315 *Borrelia burgdorferi* s.l. являются эндогенными пирогенами и вызывают
316 системную реакцию, известную как реакция острой фазы [5, 23, 25].
317 Установлено, что часть пациентов с острым ИКБ, включая больных с ЭФ этого
318 заболевания, имеет повышенные концентрации СРБ – более 3 мг/л или даже
319 более 10 мг/л в сыворотке крови [9, 23].

320 Известно, что в сыворотке крови больных острым ИКБ в начале
321 заболевания существенно повышены уровни провоспалительных цитокинов
322 IL-2, IL-1 β IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ и Т-клеточных хемокинов (CCL19, CXCL9,
323 CXCL10) по сравнению со здоровыми людьми [10, 21]. Исследование M.J.
324 Soloski с соавт. [21] позволило выделить две группы больных острым и
325 подострым ИКБ с высокими или низкими уровнями СРБ и другими
326 показателями острой фазы воспаления в сыворотке крови, которые отличались
327 по тяжести течения заболевания, а также имели существенные различия
328 уровней концентрации провоспалительных цитокинов, главным образом IL-6,
329 и Т-клеточных хемокинов. Пациенты с ранней локализованной или
330 диссеминированной инфекцией ИКБ, имеющие повышенные уровни СРБ в
331 сыворотке крови, отличались большим числом симптомов в начале
332 заболевания, частым развитием лимфопении в гемограмме, быстрой
333 сероконверсией и более частым повышением уровней активности печеночных
334 ферментов в сыворотке крови [21]. Кроме того, в этой группе больных уровни
335 концентраций IL-6 в сыворотке крови длительно сохранялись повышенными
336 после курса антибиотикотерапии, возвращаясь к нормальным значениям
337 спустя месяцы после начала заболевания [21].

338 В результате настоящего исследования было показано, что уровни
339 базальной и ЛПС-стимулированной продукции TNF- α , IL-6 и IL-10, по-
340 видимому, зависят от степени тяжести течения ЭФ ранней локализованной
341 инфекции ИКБ, поскольку среди обследованных нами пациентов клинически

342 можно было выделить группу больных, которые отличались более
343 выраженными проявлениями лихорадочно-интоксикационного синдрома,
344 соответствующими среднетяжелому течению болезни, повышением уровней
345 СРБ в сыворотке крови, свидетельствующим о воспалении низкой
346 интенсивности, а также увеличением уровней спонтанной секреции всех трех
347 изученных цитокинов в культуре мононуклеарных клеток. Вместе с тем, нам
348 не удалось выявить различия числа лимфоцитов в гемограмме, уровней
349 активности АЛТ или АСТ в сыворотке крови, а также существенных различий
350 в сероконверсии между пациентами с легким и среднетяжелым течением ЭФ
351 ИКБ. Изменения базальной и ЛПС-индуцированной продукции TNF- α , IL-6 и
352 IL-10 после курса антибиотикотерапии, по-видимому, отражают особенности
353 развития и динамику формирования эффективного иммунного ответа на
354 возбудитель у больных с различной степенью тяжести течения, поскольку в
355 период наблюдения у обследованных нами пациентов не было выявлено
356 признаков рецидива болезни.

357 По данным Л.Д. Шарифуллиной с соавт. [10], показано, что пациенты с
358 острым ИКБ, имевшие среднюю степень тяжести болезни, по сравнению с
359 больными с легким течением продемонстрировали в начале заболевания
360 существенно более высокие уровни провоспалительных цитокинов – TNF- α ,
361 IL-18 и IL-8 в сыворотке крови с постепенным снижением концентраций после
362 антибиотикотерапии в динамике [10]. Уровни IL-6 в сыворотке крови также
363 были повышены, по сравнению с контролем, но не зависели от степени
364 тяжести заболевания, а концентрации IL-10 существенно возрастали только у
365 пациентов, имевших среднетяжелое течение [10]. В другом исследовании
366 было показано, что у больных ЭФ острого ИКБ повышенные уровни IL-2 в
367 сыворотке крови (концентрации TNF- α и IL-6 не определялись) положительно
368 коррелировали с высотой лихорадки [6].

369 Таким образом, высокие концентрации провоспалительных цитокинов в
370 сыворотке крови или в супернатантах нестимулированных культур

371 мононуклеарных клеток у больных острым ИКБ, по-видимому, являются
372 косвенными показателями, отражающими более выраженную активность
373 воспалительного процесса и проявления лихорадочно-интоксикационного
374 синдрома.

375 В супернатантах культур обследованных нами больных с ЭФ острого
376 ИКБ средней степени тяжести в начале заболевания было выявлено
377 существенное подавление уровней ЛПС-стимулированной продукции
378 провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-6 при одновременном повышении
379 секреции регуляторного цитокина IL-10. Уровни TNF- α ЛПС-индуцированной
380 секреции в этой группе пациентов имели тенденцию к повышению в динамике
381 после курса антибиотикотерапии в период реконвалесценции.

382 Установлено, что у больных сепсисом, а также тяжелыми инфекциями,
383 вызванными грамотрицательными бактериями, в частности, у пациентов с
384 брюшным тифом, в начале заболевания ЛПС-стимулированная продукция
385 провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-1 β в культурах лейкоцитов также
386 была подавлена, находясь в зависимости от тяжести течения заболевания и
387 продолжительности реконвалесценции, что авторы связывали с эффектами их
388 антагонистов, включая регуляторный цитокин IL-10 [15, 24]. Известно, что
389 хотя TNF- α обладает рядом нежелательных системных эффектов, этот
390 цитокин играет важную роль во врожденном иммунном ответе, являясь
391 индуктором местного воспалительного ответа, который помогает сдерживать
392 инфекцию, усиливая миграцию нейтрофилов и моноцитов/макрофагов,
393 фагоцитоз бактерий и апоптоз инфицированных клеток и имеет существенное
394 значение для эрадикации боррелий [5, 11, 12].

395 Не исключено, что выявленная нами обратная корреляционная связь
396 между продукцией TNF- α и IL-10 в ЛПС-индуцированных культурах
397 мононуклеарных лейкоцитов, полученных от больных острым ИКБ в начале
398 заболевания, подтверждает роль регуляторного цитокина IL-10 в подавлении
399 стимулированной секреции TNF- α . Известно, что IL-10 играет ключевую роль

400 в контроле воспаления, что, прежде всего, обусловлено его способностью
401 подавлять функции АПК, ингибировать продукцию этими клетками TNF- α и
402 IL-6, а также секрецию Th1-специфических цитокинов [19], что, по-видимому,
403 в некоторых случаях может препятствовать развитию адекватного
404 врожденного иммунного ответа и элиминации боррелии [11, 12, 20]. Тем не
405 менее, у обследованных нами пациентов с ЭФ ИКБ в течение срока
406 наблюдения не было выявлено случаев рецидива заболевания. Показано, что
407 экспрессия IL-10 жестко регулируется во избежание заболеваний, связанных с
408 его избытком или недостатком, с помощью механизма отрицательной
409 обратной связи [19]. Поэтому активация NF- κ B, индуцированная ЛПС или
410 липопротеинами Osp боррелий, приводящая к экспрессии генов
411 провоспалительных цитокинов, сопровождается стимуляцией экспрессии гена
412 IL-10 в мононуклеарных клетках [17, 19].

413 5 Заключение

414 Таким образом, установлено, что в супернатантах культур
415 мононуклеарных лейкоцитов крови больных ЭФ острого ИКБ в начале
416 заболевания уровни базальной секреции TNF- α , IL-6 и IL-10 повышались с
417 увеличением тяжести течения заболевания и выраженности лихорадочно-
418 интоксикационного синдрома, по-видимому, отражая активность
419 воспалительного процесса. Кроме того, в первую неделю болезни ЛПС-
420 индуцированная продукция, прежде всего TNF- α , и в меньшей степени IL-6, в
421 культурах мононуклеарных лейкоцитов больных ЭФ ИКБ, имеющих
422 среднетяжелое течение, существенно подавлялась, что, предположительно,
423 связано с регуляторными эффектами IL-10 и, возможно, обусловлено
424 нарушением кооперативного взаимодействия иммунокомпетентных клеток
425 при развитии реакций врожденного иммунного ответа на патогенные
426 боррелии. Тем не менее, поскольку стимулированная продукция TNF- α
427 восстанавливалась после курса антибиотикотерапии, а среди обследованных
428 нами больных не было выявлено рецидивов заболевания, то изменения

429 базальной и ЛПС-индуцированной продукции TNF- α , IL-6 и IL-10, по-
430 видимому, отражают особенности развития и динамику формирования
431 эффективного иммунного ответа на возбудитель у больных ЭФ ИКБ с
432 различной степенью тяжести течения.

433 **Благодарности**

434 Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-
435 15-20010, <https://rscf.ru/project/22-15-20010/> и средств Администрации
436 Томской области.

437 The study was supported by the grant of the Russian Science Foundation No. 22-15-
438 20010, <https://rscf.ru/project/22-15-20010/> and the Tomsk Region Administration.

439 **Конфликт интересов**

440 Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

441 Conflict of interests

442 The authors declare that there is no conflict of interest.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Характеристика групп пациентов с легкой и средней степенью тяжести течения эритемной формы острого иксодового клещевого боррелиоза.

Table 1. Characteristics of mild or moderate severity patient groups during acute Lyme borreliosis with erythema migrans.

Параметр Parameter	Больные Patients		p
	Легкая степень Mild severity n=22	Средняя степень Moderate severity n=12	
Пол, абс. (%) Sex, abs. (%)			
Мужской Male	12 (54,55)	7 (58,33)	> 0,05
Женский Female	10 (45,45)	5 (41,67)	> 0,05
Возраст, лет Age, years			
Мужчины Men	46,00 (37,00; 49,00)	40,00 (37,00; 50,00)	> 0,05
Женщины Women	51,50 (40,00; 55,00)	46,00 (41,00; 53,00)	> 0,05
Срок госпитализации, день болезни Hospitalization, day of disease	4,50 (4,0; 6,00)	4,00 (3,00; 5,00)	> 0,05
Инкубационный период, дни Incubation period, days	10,50 (8,00; 15,00)	14,00 (9,00; 14,00)	> 0,05

Примечание: p – уровень значимости различий между группами больных с легким и среднетяжелым течением;

Note: p – significance level of differences between groups of the patients with mild and moderate severity;

Таблица 2. Клинические и лабораторные параметры групп пациентов с легкой и средней степенью тяжести течения эритемной формы острого иксодового клещевого боррелиоза.

Table 2. Clinical and laboratory parameters of mild and moderate severity patient groups during acute Lyme borreliosis with erythema migrans.

Параметр Parameter	Больные Patients		p или ТКФ p or FET
	Легкая степень Mild severity n=22	Средняя степень Moderate severity n=12	
Максимальная температура тела, °С Maximum body temperature, °C	37,30 (36,70; 37,50)	38,60 (38,40; 38,75)	<0,001
Продолжительность лихорадки, дни Fever duration, days	2,00 (0,0; 2,00)	4,00 (4,00; 5,00)	<0,001
Число симптомов Number symptoms	2,00 (1,00; 3,00)	5,50 (4,0; 6,50)	<0,001
Общая слабость, абс. (%) Weakness, abs. (%)	17 (77,27)	10 (83,33)	> 0,05
Озноб, абс. (%) Chills, abs.	0	7 (58,33)	<0,001
Головная боль, абс. (%) Headache, abs.	13 (59,09)	12 (100,0)	0,013
Головокружение, абс. (%) Dizziness, abs.	1 (4,55)	6 (50,0)	0,004
Тошнота, абс. (%) Nausea, abs. (%)	0	4 (33,33)	0,011
Миалгии, абс. (%) Myalgia, abs. (%)	5 (22,73)	8 (66,67)	0,025
Артралгии, абс. (%) Arthralgia, abs. (%)	4 (18,18)	7 (58,33)	0,026

Жжение на месте эритемы, абс. (%) Burning in the erythema, abs. (%)	2 (9,09)	7 (58,33)	0,004
СРБ, мг/л CRP, mg/l	1,98 (1,12; 3,45)	6,00 (5,00; 7,50)	<0,001
АЛТ, МЕ/л ALT, IU/l	21,00 (15,0; 34,00)	24,50 (23,00; 31,00)	> 0,05
АСТ, МЕ/л AST, IU/l	14,00 (10,0; 25,00)	21,00 (16,0; 26,00)	> 0,05
Лейкоциты, ×10⁹/л Leukocytes, ×10 ⁹ /l	6,62 (5,80; 7,87)	5,35 (5,25; 6,42)	> 0,05
Нейтрофилы, % Neutrophils, %	56,45 (51,20; 64,30)	57,70 (51,50; 62,00)	> 0,05
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	26,00 (24,90; 33,80)	28,20 (24,80; 36,00)	> 0,05
Моноциты, % Monocytes, %	10,30 (8,30; 11,30)	9,50 (7,80; 10,90)	> 0,05

Примечание: СРБ – С-реактивный белок; АЛТ и АСТ – аланин и аспарат аминотрансферазы; p – уровень значимости различий при сравнении количественных параметров между группами больных с легким и среднетяжелым течением, U-критерий Манна–Уитни; ТКФ – точный критерий Фишера, который использовался при сравнении качественных

Note: CRP – C-reactive protein; ALT and AST – alanine and aspartate aminotransferases; p – significance level of differences comparing numerical parameters between groups of patients with mild and moderate severity, Mann-Whitney U-test; FET – Fisher's exact test while comparing categorical parameters between groups of patients with mild and moderate severity;

Таблица 3. Результаты оценки базальной и липополисахарид-индуцированной секреции цитокинов в культурах мононуклеарных клеток периферической крови пациентов с легкой и средней степенью тяжести течения эритемной формой иксодового клещевого боррелиоза в динамике, Ме (Q1; Q3).

Table 3. Dynamic results after assessing baseline and lipopolysaccharide-induced cytokine secretion in peripheral blood mononuclear cell cultures from patients with mild and moderate acute Lyme borreliosis with erythema migrans, Me (Q1; Q3).

Параметр Parameter	Больные Patients		Здоровые доноры Healthy donors n=17	
	Легкая степень Mild severity n=22	Средняя степень Moderate severity n=12		
IL-6	баз. I, пг/мл bas., pg/ml	257,05 (162,00; 296,90)	517,05 (331,80; 572,00) p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	199,20 (92,20; 331,40)
	баз. II, пг/мл bas., pg/ml	233,00 (106,30; 265,10)	478,90 (258,70; 553,14) p ₁ =0,004 p ₂ =0,021	
	инд. I, пг/мл ind., pg/ml	569,97 (543,20; 591,17) p ₁ <0,001	498,54 (486,98; 587,25) p ₁ =0,039 p ₂ =0,011	489,40(475,80; 500,60)
	инд. II, пг/мл ind., pg/ml	555,66 (499,60; 572,81)	527,80 (524,48; 560,93)	
ИС I ratio	2,20 (1,64; 3,54)	1,09 (0,98; 1,18) p ₁ <0,001	2,50 (1,51; 5,40)	

			$p_2 < 0,001$		
	ИС II ratio	1,65 (0,97; 3,09)	1,26 (0,98; 2,29) $p_1 < 0,001$		
TNF-α	баз. I, пг/мл bas., pg/ml	3,95 (1,37; 7,10)	52,60 (29,70; 70,23) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	3,29 (2,64; 10,81)	
	баз. II, пг/мл bas., pg/ml	3,89 (3,03; 7,49)	15,59 (11,34; 39,25) $p_1 = 0,016$ $p_3 = 0,032$		
	инд. I, пг/мл ind., pg/ml	353,76 (262,04; 661,32) $p_1 = 0,034$	120,90 (112,93; 153,40) $p_1 = 0,022$ $p_2 = 0,001$	312,60 (202,30; 361,70)	
	инд. II, пг/мл ind., pg/ml	233,30 (134,30; 532,34) $p_3 = 0,001$	615,96 (243,67; 635,94) $p_1 = 0,030$ $p_2 = 0,025$ $p_3 = 0,002$		
		ИС I ratio	74,20 (21,53; 381,63)	2,32 (1,72; 5,16) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	96,21 (30,94; 157,54)
		ИС II ratio	32,25 (12,46; 43,85) $p_1 < 0,001$ $p_3 = 0,021$	24,99 (6,23; 40,78) $p_1 < 0,001$ $p_3 = 0,020$	
IL-10	баз. I, пг/мл bas., pg/ml	33,48 (24,11; 123,00) $p_1 < 0,001$	138,70 (84,16; 181,30) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,002$	8,89 (3,06; 12,03)	

баз. II, пг/мл bas., pg/ml	20,14 (12,30; 27,00) $p_1=0,026$ $p_3=0,042$	34,50 (30,63; 67,40) $p_1=0,020$ $p_3=0,024$	
инд. I, пг/мл ind., pg/ml	164,90 (126,80; 197,30) $p_1<0,001$	272,90 (153,50; 389,60) $p_1<0,001$ $p_2=0,012$	60,23 (39,02; 108,30)
инд. II, пг/мл ind., pg/ml	129,70 (81,67; 164,30) $p_1=0,041$ $p_3=0,002$	210,40 (120,80; 234,35) $p_1=0,002$	
ИС I ratio	4,72 (2,34; 9,14) $p_1=0,001$	1,69 (0,99; 1,82) $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	9,05 (3,71; 25,43)
ИС II ratio	4,99 (3,64; 21,49)	5,27 (1,17; 7,04) $p_1<0,001$ $p_3=0,007$	

Примечание: баз. – базальный уровень; инд. – индуцированный липополисахаридом уровень; ИС – индекс стимуляции; I – уровень в начале заболевания; II – уровень в динамике, через 14 дней; p_1 – уровень значимости различий при сравнении с параметров между больными и здоровыми донорами, U-критерий Манна–Уитни; p_2 – уровень значимости различий при сравнении между группами больных с легким или среднетяжелым течением, U-критерий Манна–Уитни; p_3 – уровень значимости различий при сравнении параметров у больных в динамике в начале болезни и через 14 дней, критерий Вилкоксона.

Note: bas. – a basal level; ind. – a lipopolysaccharide-induced level; ratio – the ratio of induced to basal level; I – a level at the onset of the disease; II – a level in dynamics, 14 days later; p_1 – significance level of differences comparing parameters between patients and healthy donors, Mann-Whitney U-test; p_2 – significance level of differences comparing parameters between groups of patients with mild or moderate severity, Mann-Whitney U-test; p_3 – significance level of differences comparing parameters in patients in dynamics between I and II: at disease onset and 14 days later, Wilcoxon test.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Ильинских Екатерина Николаевна – д.м.н., доцент, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России; ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России; Siberian State Medical University;

адрес: 634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, 2;

телефон: 8(3822)41-98-28;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7646-6905>;

e-mail: infconf2009@mail.ru

Ekaterina N. Ilyinskikh – DSc (Medicine), Assistant Professor, Professor of the Division of Infectious Diseases and Epidemiology, Siberian State Medical University;

address: 634050, Russian Federation, Tomsk, Moskovsky trakt, 2;

telephone: 8(3822)41-98-28;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7646-6905>

e-mail: infconf2009@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Воронкова О. В. – д.м.н., доцент, зав. кафедрой биологии и генетики ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Томск, Россия;

ORCID: 0000-0001-9478-3429

Voronkova O. V. – DSc (Medicine), Associate Professor, Head of the Division of Biology and Genetics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation;

ORCID: 0000-0001-9478-3429

Russian Journal of Infection and Immunity

ISSN 2220-7619 (Print)

ISSN 2313-7398 (Online)

Хасанова Р. Р. – к.м.н., доцент кафедры биологии и генетики ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Томск, Россия;

ORCID 0000-0002-3250-7688.

Hasanova R. R. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Division of Biology and Genetics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation;

ORCID 0000-0002-3250-7688.

Самойлов К. В. – ординатор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Томск, Россия;

ORCID 0000-0002-8477-8551.

Samoylov K. V. – Intern of the Division of Infectious Diseases and Epidemiology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation;

ORCID 0000-0002-8477-8551.

Семенова А. В. – ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Томск, Россия;

ORCID: [0000-0001-5195-3897](https://orcid.org/0000-0001-5195-3897)

Semenova A. V. – Assistant of the Division of Infectious Diseases and Epidemiology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation;

ORCID: 0000-0001-5195-3897

Есимова И. Е. – д.м.н., доцент кафедры биологии и генетики ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Томск, Россия;

ORCID: 0000-0002-7508-2878.

Esimova I. E. – DSc (Medicine), Associate Professor of the Division of Biology and Genetics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation;

ORCID: 0000-0002-7508-2878.

Мотлохова Е. А. – студент ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Томск, Россия;

ORCID: 0000-0001-7409-3770.

Motlokhova E. A. – Student, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation;

ORCID: 0000-0001-7409-3770.

Ямпольская О. В. – студент ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Томск, Россия;

ORCID 0000-0003-3362-8307.

Yampolskaya O. V. – Student, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation; ORCID 0000-0003-3362-8307.

Ямпольская А. В. – студент ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Томск, Россия;

ORCID 0009-0002-2003-7225.

Yampolskaya A. V. – Student, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation; ORCID 0009-0002-2003-7225.

Блок 3. Метаданные статьи

ОСОБЕННОСТИ БАЗАЛЬНОЙ И ЛИПОПОЛИСАХАРИД-ИНДУЦИРОВАННОЙ СЕКРЕЦИИ ЦИТОКИНОВ В КУЛЬТУРАХ МОНОНУКЛЕАРНЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ БОЛЬНЫХ С ЭРИТЕМНОЙ ФОРМОЙ ОСТРОГО ИКСОДОВОГО КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ

PECULIARITIES OF BASAL AND LIPOPOLYSACCHARIDE-INDUCED CYTOKINE SECRETION IN MONONUCLEAR LEUKOCYTE CULTURES IN PATIENTS WITH THE ERYTHEMA MIGRANS FORM OF ACUTE LYME BORRELIOSIS DEPENDING ON CLINICAL PARAMETERS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

СЕКРЕЦИЯ ЦИТОКИНОВ ПРИ БОРРЕЛИОЗЕ
CYTOKINE SECRETION IN LYME BORRELIOSIS

Ключевые слова: иксодовый клещевой боррелиоз, эритемная форма, цитокины, липополисахарид, культура клеток крови, мононуклеарные лейкоциты, клиническое течение.

Keywords: Lyme borreliosis, erythema migrans form, cytokines, lipopolysaccharide, blood culture, mononuclear leukocytes, clinical course.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 20, количество таблиц – 3, количество рисунков – 0.

20.11.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Номер ссылк и	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или DOI
1.	Бараулина А.С., Кологривова Е.Н., Жукова О.Б., Чечина О.Е. Особенности продукции цитокинов при хронизации иксодового клещевого боррелиоза // Бюллетень сибирской медицины. 2010. Т. 9, № 1. С. 21–25.	Baraulina A.S., Kologrivova Ye.N., Zhukova O.B., Chechina O.Ye. Characteristics of production cytokines in patients with development of chronic tick-borne borreliosis. <i>Byulleten' sibirskoi meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine, 2010, vol. 9, no. 1, pp. 21– 25. (In Russ.)</i>	URL: https://www.elibrary.ru/download/ elibrary_13598442_49741341.pdf
2.	Бондаренко А.Л., Сапожникова В.В. Анализ клинико- эпидемиологических, лабораторных показателей и цитокинового статуса у пациентов с эритемной и безэритемной формами иксодового	Bondarenko A.L., Sapozhnikova V.V. Analysis of clinical-epidemiological, laboratory parameters and cytokine status in patients with erythematous and non-erythematous forms of ixodes tick borreliosis. <i>Infectious diseases, 2018, vol. 16, no. 2, pp. 34–42. (In Russ.)</i>	URL: https://www.elibrary.ru/download/elib rary_35418931_94764687.pdf [doi: 10.20953/1729-9225-2018-2-34- 42]

	клещевого боррелиоза // Инфекционные болезни. 2018. Т. 16, № 2. С. 34–42.		
3.	Боровиков В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA: учебное пособие для вузов. М.: Горячая линия-Телеком, 2013. 288 с.	Borovikov V.P. <i>Popular introduction to contemporary data analysis in STATISTICA</i> . Moscow: Goryachaya liniya-Telekom, 2013. 288 p. (<i>In Russ.</i>)	URL: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21555828
4.	Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Козлов С.С. Лайм-боррелиоз: иксодовые клещевые боррелиозы. СПб.: Фолиант, 2000. 156 с.	Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Kozlov S.S. <i>Lyme borreliosis: ixodid tick-borne borreliosis</i> . St. Peterburg: Foliant, 2000. 156 p. (<i>In Russ.</i>)	URL: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29895786
5.	Мерфи К., Уивер К. Иммунобиология по Джанвэю. под ред. Игнатъевой Г.А., Свитич О.А., Дьякова И.Н. М.: Логосфера, 2020. 1184 с.	Murphy K., Weaver C. <i>Janeway's Immunology</i> . Ed. Ignat'eva G.A., Svitich O.A., D'yakova I.N. Moscow: Logosfera, 2020. 1184 p. (<i>In Russ.</i>)	URL: https://www.logobook.ru/prod_show.php?object_uid=15126998

6.	Мошкова Д.Ю., Авдеева М.Г. Клинико-иммунологические особенности воспалительного процесса при клещевом боррелиозе // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2016. Т. 21, № 2. С. 86–92.	Moshkova D.Yu., Avdeeva M.G. Clinical and immunological features of inflammation in Lyme borreliosis. <i>Epidemiology and Infectious Diseases</i> , 2016, vol. 21, no. 2, pp. 86–92. (In Russ.)	URL: https://rjeid.com/1560-9529/article/view/40898/27227 [doi: 10.18821/1560-9529-2016-21-2-86-92]
7.	Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. под ред. Леонова В.П. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 216 с.	Petrie A., Sabin K. <i>Medical statistics at a glance</i> . Ed. Leonov V.P. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 216 p. (In Russ.)	URL: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24901428
8.	Рудакова С.А., Теслова О.Е., Муталинова Н.Е., Пенъевская Н.А., Блох А.И., Рудаков Н.В., Савельев Д.А., Кузьменко Ю.Ф., Транквилевский Д.В. Обзор эпидемиологической ситуации по иксодовым клещевым боррелиозам	Rudakova S.A., Teslova O.E., Mutalinova N.E., Pen’evskaya N.A., Blokh A.I., Rudakov N.V., Savel’ev D.A., Kuz’menko Yu.F., Trankvilevsky D.V. Review of the epidemiological situation on ixodic tick-borne borrelioses in the Russian Federation in 2013-2022 and forecast for 2023. <i>Problemy osobo</i>	URL: https://journal.microbe.ru/jour/article/view/1822/1382 [doi: 10.21055/0370-1069-2023-2-75-87]

	в Российской Федерации в 2013-2022 гг. и прогноз на 2023 г. // Проблемы особо опасных инфекций. 2023. № 2. С. 75–87.	<i>opasnykh infektsii = Problems of particularly dangerous infections, 2023, no. 2, pp. 75–87. (In Russ.)</i>	
9.	Суздальцев А.А., Каравашкин Н.В., Кулагина А.П. Клинико-эпидемиологические аспекты иксодового клещевого боррелиоза в Самарской области // Медицинский вестник Башкортостана. 2021. Т. 16, № 3 (93). С. 27–32.	Suzdaltcev A.A., Karavashkin N.V., Kulagina A.P. Clinical and epidemiological aspects of ixodic tick-borne borreliosis in the Samara region. <i>Meditinskiy vestnik Bashkortostana = Bashkortostan Medical Journal, 2021, vol. 16, no. 3 (93), pp. 27–32. (In Russ.)</i>	URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_46579900_37878854.pdf
10.	Шарифуллина Л.Д., Мурзабаева Р.Т., Гареев Е.М. Иммунологические особенности воспалительного процесса в остром периоде иксодовых клещевых боррелиозов // Медицинский	Sharifullina L.D., Murzabaeva R.T., Gareev E.M. Immunological peculiarities of the inflammatory process in the acute period of ixodic tick-borne borreliosis. <i>Meditinskiy vestnik Bashkortostana = Bashkortostan</i>	URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_30794911_35453622.pdf

	вестник Башкортостана. 2017. Т. 12, № 5 (71). С. 69–74.	<i>Medical Journal, 2017, vol. 12, no. 5 (71), pp. 69–74. (In Russ.)</i>	
11.	Badawi A. The potential of Omics technologies in Lyme disease biomarker discovery and early detection. <i>Infect Dis Ther.</i> , 2017, vol. 6, no. 1, pp. 85–102.	—	doi: 10.1007/s40121-016-0138-6
12.	Bamm V.V., Ko J.T., Mainprize I.L., Sanderson V.P., Wills M.K.B. Lyme disease frontiers: reconciling borrelia biology and clinical conundrums. <i>Pathogens</i> , 2019, vol. 8, no. 4, pp. 299.	—	doi: 10.3390/pathogens8040299
13.	Benjamin S.J., Hawley K.L., Vera-Licona P., La Vake C.J., Cervantes J.L., Ruan Y., Radolf J.D., Salazar J.C. Macrophage mediated recognition and clearance of <i>Borrelia burgdorferi</i>	—	doi: 10.1186/s12865-021-00418-8

	elicits MyD88-dependent and -independent phagosomal signals that contribute to phagocytosis and inflammation. <i>BMC Immunol.</i> , 2021, vol. 22, no. 1, pp. 32.		
14.	Ciesielska A., Matyjek M., Kwiatkowska K. TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS-induced pro-inflammatory signaling. <i>Cell Mol Life Sci.</i> , 2021, vol. 78, no. 4, pp. 1233–1261.	—	doi: 10.1007/s00018-020-03656-y
15.	House D., Chinh N.T., Hien T.T., Parry C.P., Ly N.T., Diep T.S., Wain J., Dunstan S., White N.J., Dougan G., Farrar J.J. Cytokine release by lipopolysaccharide-stimulated whole blood from patients with typhoid fever.	—	doi: 10.1086/341298

	<i>J Infect Dis.</i> , 2002, vol. 186, no. 2, pp. 240–205.		
16.	Janský L., Reymanová P., Kopecký J. Dynamics of cytokine production in human peripheral blood mononuclear cells stimulated by LPS or infected by <i>Borrelia</i> . <i>Physiol Res.</i> , 2003, vol. 52, no. 6, pp. 593–598.	—	URL: http://www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/52/52_593.pdf
17.	Marques A., Schwartz I., Wormser G.P., Wang Y., Hornung R.L., Demirkale C.Y., Munson P.J., Turk S.P., Williams C., Lee C.R., Yang J., Petzke M.M. Transcriptome assessment of erythema migrans skin lesions in patients with early Lyme disease reveals predominant interferon		doi: 10.1093/infdis/jix563

	signaling. <i>J Infect Dis.</i> , 2017, vol. 217, no. 1, pp. 158–167.		
18.	Rodas L., Martínez S., Riera-Sampol A., Moir H.J., Tauler P. Blood cell <i>in vitro</i> cytokine production in response to lipopolysaccharide stimulation in a healthy population: effects of age, sex, and smoking. <i>Cells</i> , 2021, vol. 11, no. 1, pp. 103.	—	doi: 10.3390/cells11010103
19.	Saraiva M., Vieira P., O’Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. <i>J Exp Med.</i> , 2020, vol. 217, no. 1, pp. e20190418.	—	doi: 10.1084/jem.20190418
20.	Siebers E.M., Liedhegner E.S., Lawlor M.W., Schell R.F., Nardelli D.T. Regulatory T cells contribute to resistance against Lyme arthritis. <i>Infect</i>	—	doi: 10.1128/IAI.00160-20

	<i>Immun.</i> , 2020, vol. 88, no. 11, pp. e00160-20.		
21.	Soloski M.J., Crowder L.A., Lahey L.J., Wagner C.A., Robinson W.H., Aucott J.N. Serum inflammatory mediators as markers of human Lyme disease activity. <i>PLoS One</i> , 2014, vol. 9, no. 4, pp. e93243.	—	doi: 10.1371/journal.pone.0093243
22.	Stokes J.V., Moraru G.M., McIntosh C., Kummari E., Rausch K., Varela-Stokes A.S. Differentiated THP-1 cells exposed to pathogenic and nonpathogenic borrelia species demonstrate minimal differences in production of four inflammatory cytokines. <i>Vector Borne Zoonotic Dis.</i> , 2016, vol. 16, no. 11, pp. 691–695.	—	doi: 10.1089/vbz.2016.2006

23.	Uhde M., Ajamian M., Li X., Wormser G.P., Marques A., Alaedini A. Expression of C-reactive protein and serum amyloid a in early to late manifestations of Lyme disease. <i>Clin Infect Dis.</i> , 2016, vol. 63, no. 11, pp. 1399–1404.	—	doi: 10.1093/cid/ciw599
24.	Winkler M.S., Rissiek A., Priefler M., Schwedhelm E., Robbe L., Bauer A., Zahrte C., Zoellner C., Kluge S., Nierhaus A. Human leucocyte antigen (HLA-DR) gene expression is reduced in sepsis and correlates with impaired TNF α response: a diagnostic tool for immunosuppression? <i>PLoS One</i> , 2017, vol. 12, no. 8, pp. e0182427.	—	doi: 10.1371/journal.pone.0182427

25.	Woitzik P., Linder S. Molecular mechanisms of <i>Borrelia burgdorferi</i> phagocytosis and intracellular processing by human macrophages. <i>Biology (Basel)</i> , 2021, vol. 10, no. 7, pp. 567.	—	doi: 10.3390/biology10070567
-----	---	---	------------------------------