

23. Time is brain: starting therapeutic hypothermia within threehours after birth improves motor outcome in asphyxiated newborns / M. Thoresen [et al.] // Neonatology. – 2013. – Vol. 104(3). – P. 228-233.
24. Essajee, F. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in asphyxiated neonates: a prospective cohort study / F Essajee, F Were, B. Admani // *PediatrNephrol.* – 2015. – Jul, Vol. 30(7). – P. 1189-1196.
25. Evaluation of glomerular and tubular renal function in neonates with birth asphyxia / S Kaur [et al.] // *Ann TropPaediatr.* – 2011. – Vol. 31(2). – P. 129-134.
26. Neonatal Acute Kidney Injury / DT Selewski [et al.]// *Pediatrics.* – 2015, Aug;136(2). – P. 463-473.
27. Jetton, J.G. Update on acute kidney injury in the neonate / J.G. Jetton, D.J. Askenazi // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2012. – Vol. 24, № 2. – P. 191-196.
28. Sweetman, D.U. Management of renal dysfunction following term perinatal hypoxia-ischaemia / D.U. Sweetman, M. Riordan, E.J. Molloy // *ActaPaediatr.* – 2013. – Mar, Vol. 102(3). – P. 233-241.
29. Mortazavi F. Acute kidney failure in neonatal period / F. Mortazavi, S. HosseinpourSakha, N. Nejati // *Iran J Kidney Dis.* – 2009. – Jul; 3(3). – P. 136-140.
30. Evaluation of renal functions in asphyxiated newborns / A. Aggarwal [et al.] // *J Trop Pediatr.* – 2005. – Oct; 51(5). – P. 295-299.
31. Urinary neutrophilgelatinase-associated lipocalin as an early biomarker for prediction of acute kidney injury in preterm infants / Y. Tabel [et al.] // *Am J Perinatol.* – 2014. – Feb; 31(2). – P.167-174.
32. Borregaard, N. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, a siderophore-binding eukaryotic protein / N. Borregaard, J.B. Cowland // *Biometals.* – 2006. – Vol. 19, № 2. – P. 211-215.
33. Xu S. Lipocalins as biochemical markers of disease / S. Xu, P. Venge // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2000. – Vol. 1482, № 1-2. – P. 298-307.
34. A cell-surface receptor for lipocalin 24p3 selectively mediates apoptosis and iron uptake / L.R. Devireddy [et al.] // *Cell.* – 2005. – Vol. 123, № 7. – P. 1293-305.
35. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia / K.M. Schmidt-Ott [et al.] // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2006. – Vol. 15, № 4. – P. 442-449.
36. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury / K. Mori [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115, № 3. – P. 610-621.
37. The local and systemic inflammatory transcriptome after acute kidney injury / Grigoryev D.N. [et al.]// *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 19, № 3. – P. 547-558.
38. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a promising biomarker for late onset culture-positive sepsis in very low birth weight infants / Parravicini E. [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2010. – Vol. 67, № 6. – P. 636-640.
39. Serum and urine acute kidney injury biomarkers in asphyxiated neonates / K. Sarafidis [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2012. – Vol. 27, № 9. – P. 1575-1582.
40. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage / D. Bolignano [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2008. – Vol. 52, № 3. – P. 595-605.
41. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a promising biomarker for late onset culture-positive sepsis in very low birth weight infants / E. Parravicini [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2010. – Vol. 67, № 6. – P. 636-640.
42. Ahmed, N. Acute renal failure: nephrosonographic findings in asphyxiated neonates / N Ahmed, J Chowdhary, RU. Saif // *Saudi J Kidney Dis Transpl.* – 2011. – Nov; 22(6). – P. 1187-1192.
43. Factors limiting usefulness of serum and urinary NGAL as a marker of acute kidney injury in preterm newborns / A. Suchojad [et al.] // *Ren Fail.* – 2015. – Vol. 37, № 3. – P. 439-445.
44. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: ready for routine clinical use? An international perspective / C. Ronco [et al.]// *Blood Purif.* – 2014. – Vol. 37, № 4. – P. 271-285.
45. Detection of acute kidney injury in premature asphyxiated neonates by serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (sNGAL)-sensitivity and specificity of a potential new biomarker / B. Pejović [et al.] // *Biochem. Medica* – 2015. – Vol. 25, № 3. – P. 450-459.

УДК 616.5-002.957 (470.57)

© Л.Д. Шарифуллина, Р.Т. Мурзабаева, 2017

Л.Д. Шарифуллина, Р.Т. Мурзабаева
**ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОЦИТОКИНОВЫХ НАРУШЕНИЙ
 В ПАТОГЕНЕЗЕ ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

В обзоре представлены иммуноцитоклиновые взаимосвязи при иксодовых клещевых боррелиозах. Дисбаланс саморегуляции цитокинового каскада при данной инфекции инициирует местную и системную иммунновоспалительные реакции, что определяет клинические варианты, степень тяжести и исходы заболевания. Данные литературы свидетельствуют, что при эритемной форме инфекции преобладает Th2-тип иммунного ответа, обеспечивающий элиминацию возбудителя, тогда как при безэритемной форме отмечен смешанный Th1/Th2 иммунный ответ с последующим переключением на Th2-тип иммунного ответа. При хроническом течении иксодового клещевого боррелиоза цитокиновый статус характеризуется подавлением синтеза ИЛ-4 и интенсивной продукцией ИЛ-8, что свидетельствует о пролонгировании воспалительного процесса. Актуальным является уточнение значения иммуноцитоклиновых взаимодействий, включая изучение новых медиаторов воспаления в патогенезе, в прогнозировании степени тяжести и характера течения заболевания.

Ключевые слова: иксодовые клещевые боррелиозы, провоспалительные цитокины, противовоспалительные цитокины, иммунный ответ.

L.D. Sharifullina, R.T. Murzabaeva
**IMPORTANCE OF IMMUNE AND CYTOKINE DISORDERS
 IN PATHOGENESIS OF IXODIC TICK-BORNE BORRELIOSIS**

This review presents the features of immune cytokine interaction against ixodic tick-borne borreliosis. Cytokine cascade self-regulation imbalance in case of this infection triggers local and systemic immune-inflammatory reaction. This determines clinical variations, severity degree and outcome. Literature data prove, that in case of erythemic form of infection immune response of Th2-

type prevails, eliminating the causative agent, whereas non-erythemic form is characterized by combined Th1/Th2 immune response with the subsequent switch into Th2-type. In case of chronic ixodic tick-born borreliosis cytokine status is characterized by suppression of IL-4 synthesis and intense IL-8 production, indicating prolonged inflammatory process. It is necessary to specify the importance of immune cytokine interaction, including the study of new inflammatory mediators in pathogenesis and in predicting severity degree and the course of the disease.

Key words: ixodic tick-born borreliosis, pro-inflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokines, immune response.

Иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) – это инфекционные трансмиссивные природно-очаговые заболевания, вызываемые спирохетами и передающиеся клещами рода *Ixodes*, характеризующиеся полиморфизмом клинической симптоматики, склонностью к рецидивирующему и хроническому течению [3]. Актуальность проблемы ИКБ обусловлена ростом инфицированности клещей боррелиями и, соответственно, ростом заболеваемости ими людей. В последние 10 лет ежегодно регистрируется от 6,8 до 8,7 тыс. случаев заболевания ИКБ на территории 72 субъектов Российской Федерации (РФ), которая является самым большим ареалом болезни в мире [8].

Несмотря на достигнутые успехи в изучении ИКБ, в настоящее время патогенез данной инфекции остается недостаточно изученным.

Особенности ответной реакции иммунной системы пациента на проникновение инфекционного агента в организм играют основополагающую роль в клиническом течении и исходах заболевания [1,3,8]. Следует отметить, что незавершенный фагоцитоз в первой стадии болезни, способность боррелий к длительной внутриклеточной персистенции в фибробластах, выработка сериновой протеазы *BhrpA* играют определенную роль в развитии рецидивирующих и хронических форм болезни и остаются недостаточно изученными [29,49]. В свою очередь, боррелии с целью защиты от иммунной реакции хозяина способны ингибировать комплементзависимый фагоцитоз за счет ряда своих поверхностных белков (например белок *Fhbp*, поверхностно экспонированные липопротеиды *OspE/F* и *EtpA*), связывающих плазменный фактор H (плазматический регуляторный белок системы комплемента); усиливать синтез противовоспалительных цитокинов (интерлейкин-10 (ИЛ-10)); связывать плазминоген с *OspA* на своей поверхности; связываться с компонентами экстрацеллюлярного матрикса. Необходимо учитывать способность боррелий к рекомбинационным перестройкам антигенной структуры поверхностных белков в процессе репродукции в организме человека, которая обуславливает ускользание от иммунологического надзора [49,28,26].

Кроме того, вегетативные формы боррелий могут трансформироваться в атипич-

ные формы (L-формы, сфероцисты), которые в последующем способны превращаться в подвижные формы бактерий. Способностью боррелий к выживанию в неблагоприятных условиях с образованием цист частично объясняются трудности в диагностике Лайм-боррелиозов и лечении заболевания с помощью антибиотиков. В ряде случаев при сочетании с определенным HLA-генотипом хозяина возможен феномен антигенной мимикрии возбудителя. Его антигены в этом случае схожи с рядом аутоантигенов макроорганизма (антигены синовиальной оболочки суставов, кардиомиоцитов, нейроглиальных элементов), что может провоцировать аутоиммунный воспалительный процесс [17].

Цитокины являются эндогенными медиаторами межклеточного взаимодействия с широкими взаимозаменяющимися биологическими эффектами [1,5]. В организме человека при попадании боррелий высвобождаются множественные медиаторы воспаления. На ранних стадиях клетки первой линии защиты (фибробласты, макрофаги, эндотелиальные клетки и др.) продуцируют определенный набор цитокинов, который может быть определяющим в течении инфекции и ее исходе. В этот период происходит активизация иммунной системы с развитием гуморального и клеточного иммунных ответов. Изучение активности провоспалительных и противовоспалительных цитокинов позволит уточнить иммуннопатогенез боррелиозной инфекции.

Цитокинами первой волны являются ФНО- α и ИЛ-1, обладающие плейотропным эффектом [14,47].

ФНО- α является мощным индуктором провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8. Известно, что первоначальное развитие воспалительного процесса связано с неспецифическими провоспалительными медиаторами, среди которых большое значение имеет монокин ИЛ-1 β .

ИЛ-1 β , в основном продуцируемый макрофагами покровных тканей в ответ на прямое раздражение микробными продуктами, одним из первых включается в защитную реакцию организма в ответ на проникновение инфекционного агента.

Бактериальный антиген захватывается антигенпрезентирующими клетками, прежде всего макрофагами и дендритными клетками

лимфоузлов, селезенки, эпидермиса. Поглощая антиген, данные клетки подвергают его ферментативному расщеплению и располагают фрагменты на свою внешнюю мембрану в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости II типа, распознаваемого Т- и В-лимфоцитами.

Одновременно инициируется синтез ИЛ-1 в виде внутриклеточной, секреторной и мембранной форм. Мембранная форма ИЛ-1 способствует распознаванию антигенного комплекса Т- и В-лимфоцитами и передаче сигнала от макрофагов [1].

Цитокины семейства ИЛ-1 вызывают воспаление и осуществляют регуляцию ответа Т-лимфоцитов. За исключением антагониста рецептора ИЛ-1, все цитокины семейства ИЛ-1 демонстрируют отсутствие сигнального пептида и требуют осуществления протеолитического процессинга в активную молекулу.

Цитокины ИЛ-1 часто высвобождаются как прекурсоры и для их активации требуется внутриклеточный процессинг, в котором участвуют инфламасомы и каспаза-1, нейтрофильные серинпротеазы, последовательно индуцируя воспаление и модулируя иммунную защиту [38].

Важнейшим свойством монокина ИЛ-1 является запуск пролиферации преактивированных антигеном Т- и В-лимфоцитов. При этом в зависимости от особенностей антигена происходит дифференцировка Т-хелперов в клетки 1- или 2-го типов: Th1 и Th2. Активация Th1-клеток, секретирующих интерлейкин-2 (ИЛ-2), интерферон- γ (ИФН- γ) и ФНО- α , обуславливает стимуляцию функций Т-лимфоцитов и макрофагов и развитию клеточного типа ответа, а синтез Th2 –хелперов, продуцирующих ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, стимулирует преимущественно В-лимфоциты и гуморальное звено иммунитета.

Образуются клоны специфических Т-киллеров, способных разрушать клетки, поврежденные паразитом, и клоны антителопродуцирующих клеток, секретирующих иммуноглобулины (М, G, A), нейтрализующие бактериальные антигены. В ряде случаев уничтожение внутриклеточного паразита происходит за счет натуральных киллеров (НК) посредством антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. НК способны поражать клетки-мишени, нагруженные антителами. При этом их активность повышается под влиянием цитокинов Т-клеток, в первую очередь ИФН- γ .

ИЛ-6 регулирует иммунный ответ, острофазный ответ, воспаление и гемопоэз.

Гиперпродукция ИЛ-6 индуцирует плазмоцитоз, тромбоцитоз, гипергаммаглобулинемию [39].

Важнейшим медиатором воспаления является ИЛ-8, продуцирующийся под воздействием бактериальных эндотоксинов и цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-3). Хемокин ИЛ-8 участвует в создании градиента для хемотаксиса фагоцитирующих клеток, обладает способностью индуцировать появление в клетках эндотелия специфических рецепторов, реагирующих с моноцитами и нейтрофилами и останавливающих эти клетки в капиллярах, расположенных в очаге воспаления. Усиленная продукция ИЛ-8 способствует ускорению завершения воспалительного процесса [4, 24, 21, 19].

ИЛ-18, являясь плеiotропным провоспалительным цитокином, стимулирует продукцию ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-2, молекул адгезии и факторов апоптоза, увеличивает пролиферативную активность Т-лимфоцитов, повышает литическую активность НК-клеток. ИЛ-18 участвует в формировании клеточного и гуморального [31], врожденного и приобретенного иммунного ответов [32] и продуцируется в основном макрофагами, в том числе купферовскими клетками печени [33,34] и дендритными клетками [35], эпителием проксимальных канальцев при ишемии почек, моноцитами крови. Перечисленные эффекты этого цитокина позволяют рассматривать его как одного из ключевых факторов противoinфекционной и противоопухолевой защиты организма.

ИЛ-18 обладает плеiotропными эффектами в отношении многих типов клеток и влияет на секрецию различных по своей функциональной направленности медиаторов. Есть данные как о провоспалительной, так и противовоспалительной активности ИЛ-18. Он стимулирует продукцию таких провоспалительных цитокинов, как ИФН- γ [36,40,41], ФНО- α [40,41], ИЛ-2 [41], ИЛ-5, ИЛ-6 [42], ИЛ-8, ИЛ-1 β [43], простагландин E2 [44] и противовоспалительных ИЛ-4, ИЛ-13 [44]. На иммунокомпетентные клетки ИЛ-18 оказывает различные эффекты. Основным эффектом ИЛ-18 – это индукция продукции ИФН- γ Т-лимфоцитами и НК, в связи с чем первоначально ИЛ-18 и был назван ИФН- γ -индуцирующий фактор [34].

Провоспалительный ИЛ-23 определяет Th1 тип иммунного ответа. Он поддерживает воспаление в периферических тканях (нервная система, кожные покровы) при бактериальных инфекциях. ИЛ-33 относится к семейству ИЛ-1, является ключевым посредником в реа-

лизации иммунного ответа, он мобилизует антигенпредставляющие клетки и Т-лимфоциты. Провоспалительный ИЛ-33 поддерживает аллергические процессы в фибробластах и гладкомышечных клетках кожи, кардиомиоцитах, глиальных клетках, синовиальной жидкости [27]. Имеющиеся к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что ИЛ-33 участвует в развитии иммунного ответа с преимущественным высвобождением провоспалительных цитокинов Th2 (ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13) [7]. Группа провоспалительных цитокинов семейства ИЛ-17, а также особый тип эффекторного ответа CD4⁺ Т-клеток линии Th17 играют роль в развитии хронических аутоиммунных процессов [27,25]. ИЛ-17А поддерживает воспалительные реакции в тканях суставного хряща, костей, менисков, кожи [27]. Также известно, что ИЛ-23 стимулирует развитие Th-17 и выработку ИЛ-17А. Эти интерлейкины играют ведущую роль в развитии хронических аутоиммунных заболеваний [22].

В ответ на синтез провоспалительных цитокинов продуцируются противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-35).

Течение воспаления при боррелиозной инфекции сопровождается формированием адекватного иммунного ответа с продукцией специфических антител. Одним из основных стимуляторов пролиферации В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов и тучных клеток является ИЛ-4. Известно, что ИЛ-1 усиливает эффект ИЛ-4 по стимулированию пролиферации В-лимфоцитов и продукции антител. ИЛ-4 служит фактором роста В-клеток и стимулирует дифференцировку Th0 в Th2-лимфоциты [5]. Между Th1 и Th2-лимфоцитами существуют отношения антагонизма, реализуемые с участием синтезируемых ими цитокинов ИФ-γ и ИЛ-4 или ИЛ-10 [37,45,46]. В свою очередь ИЛ-4 подавляет активность макрофагов и синтез ими цитокинов раннего воспаления ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α.

ИЛ-10, продуцируемый макрофагами и Th-2, ингибирует активность макрофагов, в том числе их антигенпрезентирующую функцию и синтез лимфокинов. Он подавляет гиперчувствительный ответ замедленного типа Th1 -хелперами и стимулирует ответ Th2-клеток, что опосредует повышение продукции антител класса IgG [1,23]. Дефицит ИЛ-10 приводит к регрессу бактериемии и усиленному выбросу ИЛ-6 [30]. ИЛ-35, являясь противовоспалительным цитокином, подавляет дифференцировку Th17, определяет баланс в развитии воспалительных реакций [22].

Деление на Th1- и Th2- иммунные ответы весьма условно, так как в любом случае участвуют и Т-, и В-лимфоциты, а следовательно, на внедрение возбудителя развиваются и клеточный, и гуморальный иммунные ответы [10,19]. В частности, Th0 являются прекурсорами Th1 и Th2 и секретируют все типы цитокинов. В свою очередь цитокины регулируют дифференцировку Th-субпопуляций [10].

Th1 (клеточный) тип иммунного ответа активируют ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-21, ФНО-α, ИФН-γ, а Th2 (гуморальный) тип иммунного ответа – ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-25 [6,16].

В отечественной и зарубежной литературе имеются единичные работы, посвященные изучению отдельных показателей системы цитокинов у больных ИКБ. Результаты изучения типов иммунного ответа при боррелиозе весьма разноречивы.

Исследования особенностей продукции цитокинов при боррелиозной инфекции показали, что у детей при легком течении эритемной формы заболевания ранний системный цитокиновый ответ характеризовался стимуляцией синтеза ФНО-α, ИЛ-8, ИФН-γ и ИЛ-4, при среднетяжелом – относительно низким уровнем ФНО-α при выраженном антителообразовании против *Borrelia burgdorferi* (*B.burgdorferi*). Риск развития хронического течения ИКБ наблюдается при повышенной продукции ФНО-α, ИЛ-4 и снижении синтеза ИФН-γ при безэритемной форме болезни [3].

У взрослых пациентов цитокиновый профиль при эритемной форме ИКБ характеризовался выраженным повышением уровней ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-12p40 и ИЛ-13 на фоне нормальных показателей ИЛ-12p70, ИФН-γ и стойким дефицитом ИЛ-2 на протяжении всего заболевания; при безэритемной форме – гиперцитокинемией как провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1α, ИЛ-8, ИЛ-12p70) уже в ранние сроки болезни и ИФН-γ в более поздние, так и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13).

Исследование А.И. Симаковой с соавт. выявило дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов с преобладанием Th2-типа иммунного ответа у пациентов с острым течением ИКБ [18]. Н.С. Миноранская с соавт. выявила, что в период разгара при эритемной форме болезни усилен синтез ИЛ-4, при безэритемной форме – синтез ИЛ-8. Далее в период реконвалесценции наблюдались повышенные продукции ИЛ-1β и ФНО-α и повышенный синтез ИЛ-8 при безэритемной форме ИКБ [11]. При хроническом течении иксодо-

вого клещевого боррелиоза цитокиновый статус характеризовался подавлением синтеза ИЛ-4 и интенсивной продукцией ИЛ-8, что свидетельствует о запуске механизма хемотаксиса и пролонгирования воспалительного процесса [12]. Дифференцированный подход к изучению типов иммунного ответа при различных клинических формах острого ИКБ показал, что при эритемной форме заболевания превалирует Th2-тип иммунного ответа, обеспечивающий элиминацию возбудителя, тогда как при безэритемной форме отмечен смешанный Th1/Th2 иммунный ответ с последующим переключением на Th2-тип иммунного ответа [9].

По данным И.В. Куимовой, у детей при развитии эритемных форм ИКБ в иммунном статусе на ранних этапах заболевания характерно угнетение клеточного звена иммунитета с последующей стимуляцией гуморальных реакций [15]. Доказано преобладание Th1-типа иммунного ответа над Th2-типом при боррелиозной инфекции, что связано с уровнями секреции регуляторных интерлейкинов [20,22]. По данным исследования А.Л. Бондаренко, у больных с III стадией ИКБ выявлен дисбаланс продукции провоспалительных интерлейкинов сыворотки крови с преобладанием Th1-типа иммунного ответа относительно Th2-типа иммунного ответа, поддерживающий хронические воспалительные реакции [2]. В III стадии боррелиозной инфекции наблюдается гиперпродукция провоспалительных интерлейкинов, ответственных за формирование аутоиммунного компонента

воспаления [2]. Исследование Д.Ю. Мошковой с соавт. выявило, что для острого течения эритемной формы клещевого боррелиоза характерно достоверное повышение уровней ИЛ-1 β , ИФН- γ и ИЛ-4 при сохранении у большинства больных нормальных значений ИЛ-2 и низких значений ИЛ-10 [13]. При подостром и хроническом течении заболевания сохраняются повышенный уровень ИЛ-1 β , ИФН- γ и низкие значения ИЛ-10, ИЛ-4 [13].

Таким образом, дисбаланс саморегуляции цитокинового каскада при иксодовых клещевых боррелиозах инициирует местную и системную иммуновоспалительные реакции, что определяет особенности клинических проявлений, степень тяжести и исходы заболевания. По данным большинства исследователей, при эритемной форме заболевания превалирует Th2-тип иммунного ответа, обеспечивающий элиминацию возбудителя, тогда как при безэритемной форме отмечен смешанный Th1/Th2 иммунный ответ с последующим переключением на Th2-тип иммунного ответа. При хроническом течении иксодового клещевого боррелиоза цитокиновый статус характеризуется подавлением синтеза ИЛ-4 и интенсивной продукцией ИЛ-8, что свидетельствует о пролонгировании воспалительного процесса. Необходимо дальнейшее изучение патогенетических механизмов развития иксодовых клещевых боррелиозов, что будет способствовать углубленному изучению особенностей клиники, прогнозированию характера течения и совершенствованию комплексной терапии заболевания.

Сведения об авторах статьи:

Шарифуллина Лена Дауфитовна – заочный аспирант кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: lenara0278@mail.ru.

Мурзабаева Расима Тимеряровна – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: rmurzaeva@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеева, М.Г. Инфекционный процесс и системный воспалительный ответ / М.Г. Авдеева, В.В. Лебедев, М.Г. Шубич. – Нальчик: ООО «Полиграфсервис и Т», 2010. – 328 с.
2. Бондаренко, А.Л. Система провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов сыворотки крови больных с III стадией иксодового клещевого боррелиоза / А.Л. Бондаренко, В.В. Сапожников // Вестник службы крови России. – 2015. – № 1. – С. 81-84.
3. Циркуляция *Borrelia miyamotoi* в природных очагах Прибайкалья / И.В. Войцеховская [и др.] // Известия Иркутского государственного университета. – 2014. – Т. 8. Серия «Биология. Экология». – С. 56-65.
4. Демьянов, А.В. Диагностическая ценность исследований уровней цитокинов в клинической практике / А.В. Демьянов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 20-35.
5. Кашкин, К.П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность / К.П. Кашкин // Клиническая лабораторная диагностика. – 1998. – № 11. – С. 21.
6. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.
7. Колобов, В.В. Интерлейкин 33 – ключевой посредник в реализации иммунного ответа // Цитокины и воспаление. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 5-9.
8. Коренберг, Э.И. Природно-очаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами / Э.И. Коренберг, В.Г. Помелова, Н.С. Осин. – М., 2013. – 464 с.
9. Мандракова, Н.В. Некоторые аспекты иммунопатогенеза острых иксодовых клещевых боррелиозов в Приморском крае / Н.В. Мандракова, Е.А. Мадич // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2007. – № 11. – С. 91-98.
10. Мешкова, Р.Я. Руководство по иммунопрофилактике для врачей / Р.Я. Мешкова. – Смоленск: ГМА, 1998. – 133 с.
11. Миноранская, Н.С. Особенности продукции цитокинов как патогенетическая основа развития клинических форм острых иксодовых клещевых боррелиозов / Н.С. Миноранская, П.В. Сарап // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 84-88.
12. Миноранская, Н.С. Хроническое течение иксодовых клещевых боррелиозов в Красноярском крае / Н.С. Миноранская, А.Н. Усков, Е.И. Миноранская // Журнал инфектологии. – 2014. – Т. 6, № 2. – С. 36-40.

13. Мошкова, Д.Ю. Клинико-иммунологические особенности воспалительного процесса при клещевом боррелиозе / Д.Ю. Мошкова, М.Г. Авдеева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2016. – Т. 21, № 2. – С. 86-92.
14. Насонов, Е.Л. Фактор некроза опухоли- α – новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита / Е.Л. Насонов // Клиническая фармакология и терапия. – 2001. – № 1. – С. 64-70.
15. Радионова, О.А. Особенности иммунного статуса при иксодовых клещевых боррелиозах у детей / О.А. Радионова, И.В. Куимова // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 3. – С. 38.
16. Ройт, А. Иммунология: пер. с англ. / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. – М.: Мир, 2000. – 592 с.
17. Сарксян, Д.С. Иксодовые клещевые боррелиозы – современное состояние проблемы / Д.С. Сарксян // Инфекционные болезни. – 2015. – Т. 13, № 2. – С. 61-67.
18. Цитокиновый профиль у больных с иксодовыми клещевыми боррелиозами / А.И. Симакова [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 21-24.
19. Симбирцев, А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16-22.
20. Скрипченко, Н.В. Современные представления о патогенезе иксодовых клещевых боррелиозов / Н.В. Скрипченко, А.А. Балинова // Журнал инфектологии. – 2012. – Т. 4, № 2. – С. 5-14.
21. Особенности иммуноцитокинного ответа у больных иксодовыми боррелиозами с различными клиническими проявлениями / А.Н. Усков [и др.] // Инфекционные болезни: современные проблемы диагностики и лечения: материалы рос. науч.-практич. конф. – СПб., 2008. – С. 237.
22. Хаитов, Р.М. Иммунология: учебник, 2-е изд., перераб. и допол. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 528 с.
23. Хаитов, Р.М. Иммунология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 228 с.
24. Изучение закономерностей индукции синтеза ИЛ-8 под действием нейтрофильных дефензинов in vitro / Ю.В. Чалый [и др.] // Медицинская иммунология. – 2005. – Т. 7, № 5-6. – С. 579-582.
25. Ярилин, А. А. Иммунология: учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
26. *Borrelia burgdorferi* gene expression in vivo and spirochete pathogenicity / J. Anguita [et al.] // Infect Immun. – 2000. – Vol. 68, N 3. – P. 1222-30.
27. Bender Med Systems, BMS 2017 human IL-17A ELISA / пер. на рус. язык ЗАО «БиоХимМак», Москва. – Версия от 30.04.2014.
28. Expression of *Borrelia burgdorferi* OspC and DbpA is controlled by a RpoN-RpoS regulatory pathway / A. Hübner [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2001. – Vol. 98, N 22. – P. 12724-9.
29. Liang, F.T. C-terminal invariable domain of VlsE may not serve as target for protective immune response against *Borrelia burgdorferi* / F.T. Liang, M.B. Jacobs, M.T. Philipp // Infect. Immunol. – 2001. – Vol. 69. – P. 1337-43.
30. Relapsing fever borreliosis in interleukin-10-deficient mice / D. Londoño [et al.] // Infect. Immun. – 2008. – Vol. 76, № 12. – P. 5508-5513.
31. Tumor necrosis factor- α genetic predisposing factors can influence clinical severity in nephropathia epidemica / P. Maes [et al.] // Viral Immunol. – 2006. – Vol. 19, № 3. – P. 558-564.
32. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients / K. Makris [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. – 2009. – Vol. 47, № 1. – P. 79-82.
33. Propionibacterium acnes treatment diminishes CD4+ NK1.1+ T cells but induces type 1 T cells in the liver by induction of IL-12 and IL-18 production from Kupffer cells / K. Matsui [et al.] // J. Immunol. – 1997. – Vol. 159. – P. 97-106.
34. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury / P.A. McCullough [et al.] // Crit. Care. – 2013. – № 17. – P. 25.
35. McIlroy D.R. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: The Effect of Baseline Renal Function on Diagnostic Performance / D.R. McIlroy, G. Wagener, H.T. Lee // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2010. – Vol. 5. – P. 211-219.
36. Moncada S. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology / S. Moncada, R.M. Palmer, E.A. Higgs // Pharmacol. Rev. – 1991. – Vol. 43, № 2. – P. 109-142.
37. Mossmann T.R. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more / T.R. Mossmann, S. Sad // Immunol. Today. – 1996. – Vol. 17, N 3. – P. 138-46.
38. Inflammasome-independent regulation of IL-1-family cytokines / M.G. Netea [et al.] // Rev. Ann. Rev. Immunol. – 2015. – Vol. 33. – P. 49-77.
39. Nishimoto N. Anticytokine therapy in autoimmune diseases / N. Nishimoto, T. Kishimoto, K. Yoshizaki // Intern. Med. – 1999. – Vol. 38, № 2. – P. 178-182.
40. Interleukin-18 stimulates hematopoietic cytokine and growth factor formation and augments circulating granulocytes in mice / T. Ogura [et al.] // Blood. – 2001. – Vol. 98. – P. 2101-2107.
41. Cloning of a new cytokine that induces IFN- γ production by T cells / H. Okamura [et al.] // Nature. – 1995. – Vol. 378. – P. 88-91.
42. Evaluation of Serum Cystatin C as a Marker of Early Renal Impairment in Patients with Liver Cirrhosis / M. Omar [et al.] // Int. J. Hepatol. – 2015. – Vol. 2015. – P. 1-8.
43. Pages M. B3-integrin sequence variation and rodent susceptibility to hantaviruses / M. Pages, C.T. atard, M. Galan // Abstracts of VIII Int. conf. of HFRS, HPS and hantaviruses. - Athens (Greece), 2010. – P. 205.
44. The Ng2 Reporter Mouse Detects the Response of the Kidney to Injury in Real Time / N. Paragas [et al.] // Nat. Med. – 2011. - Vol. 17, № 2. – P. 216-222.
45. Reiner S.I. T helper cell differentiation in immune response / S.I. Reiner, R.A. Seder // Curr. Opin. Immunol. – 1995. – Vol. 7, N 3. – P. 360-6.
46. Romagnani S. Atopic allergy and other hypersensitivities interactions between genetic susceptibility, innocuous and/or microbial antigens and the immune system // Curr. Opin. Immunol. – 1997. – Vol. 9, N 6. – P. 773-5.
47. Strieter, R.M. Role of tumor necrosis factor- α in disease states and inflammation / R.M. Strieter, S.L. Kunkel, R.C. Bone // Crit. Care. Med. – 1993. – Vol. 21, suppl. 10. – S. 447-463.
48. Zhang, J.R. Genetic variation of the *Borrelia burgdorferi* gene vlsE involves cassette-specific, segmental gene conversion / J.R. Zhang, S.J. Norris // Infect. Immunol. – 1998. – Vol. 66. – P. 3698-704.
49. Zhang J.R. Kinetics and in vivo induction of genetic variation of vlsE in *Borrelia burgdorferi* / J.R. Zhang, S.L. Norris // Infect. Immunol. – 1998. – Vol. 66. – P. 3689-97.