## Избранные вопросы состояния клеточных факторов резистентности при клещевых природно-очаговых микст-инфекциях

Пирогова Н.П., Карпова М.Р., Новицкий В.В., Зима А.П., Воронкова О.В., Лукашова Л.В., Кологривова Е.Н.

## The elected questions of condition of cellular factors of resistance during tick-borne mixed-infections

Pirogova N.P., Karpova M.R., Novitsky V.V., Zima A.P., Voronkova O.V., Loukashova L.V., Kologrivova Ye.N.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН, г. Томск

© Пирогова Н.П., Карпова М.Р., Новицкий В.В. и др.

Авторами статьи предпринята попытка обобщить данные литературы, характеризующие продукцию провоспалительных и противовоспалительных цитокинов иммуноцитами периферической крови при природно-очаговых клещевых нейроинфекциях: иксодовом клещевом боррелиозе, ассоциированном с клещевым энцефалитом. Развитие иммунного ответа на антигены вируса клещевого энцефалита и боррелий у больных микст-инфекцией существенно отличается от таковых при моноинфекциях.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, иксодовый клещевой боррелиоз, моноциты, лимфоциты, цитокины, оксид азота.

The authors of the article are trying to generalize the literary data that characterizing proinflammatory and anti-inflammatory cytokines production of peripheral blood immune cells during tick-borne neuroinfections: Lyme borreliosis, associated with tick-borne encephalitis. The immune response development to antigens of a tick-borne encephalitis virus and Borrelia burgdorferi in patients with a mixed-infection essentially differs from those during monoinfections.

Key words: tick-borne encephalitis, Lyme borreliosis, monocytes, lymphocytes, cytokines, nitric oxide.

УДК 616.988.25-002.954.2

Микроорганизмы, окружающие человека ежедневно, только иногда могут быть причиной болезни нормального здорового индивидуума. Большинство инфекционных агентов распознается и разрушается в течение нескольких часов благодаря функционированию элиминирующих клеточных и гуморальных систем, которые не являются антигенспецифическими и не требуют длительного периода для их индукции. Срочную адаптивную реакцию макроорганизма при внедрении патогена обеспечивают механизмы врожденного иммунитета, активирующиеся немедленно и помогающие рестриктировать развитие инфекционной патологии на протяжении времени, необходимого для активации антигенспецифических лимфоцитов [2, 5, 19, 25, 36]. Антигенное воздействие является наиболее изученным механизмом изменения функциональной активности клеток иммунной системы. Характер иммунного ответа как в количественном, так и качественном отношении зависит от многих факторов, в том числе от типа антигена, его дозы и пути поступления, от свойств антигенпрезентирующих клеток и генетических особенностей организма [8, 16, 20, 24, 40, 51].

Учитывая высокую распространенность клещевого энцефалита (КЭ) и иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ) в восточных регионах России и наблюдающуюся тенденцию к их «западному дрейфу», особый интерес вызывают изменения в неспецифическом и специфическом иммунном ответе при сочетании энцефалитной и боррелиозной патологии [11, 48, 49].

На территории России практически все очаги ИКБ и КЭ являются сопряженными [11]. Эта проблема стоит особенно остро в тех регионах, где переносчиком 
клещевого энцефалита является таежный клещ Ixodes 
persulcatus — основной резервуар наиболее вирулентных штаммов КЭ и возбудителей нейроборрелиоза 
Borrelia garinii [10]. На большей части обследованных 
территорий экстенсивность заражения клещей боррелиями выше, чем вирусом КЭ. Таким образом, наличие микст-инфекций у лиц, отметивших присасывание 
клещей, должно быть скорее правилом, нежели исключением.

Между тем противоречие между встречаемостью вируса и боррелий в клещах и характером заболеваний людей до сих пор не привлекало должного внимания. По данным некоторых авторов, в клещах, снятых с пациентов, больных клещевым боррелиозом, в 72,2% случаев обнаруживался вирус КЭ. Однако у пациентов с клиникой боррелиоза диагноз КЭ на основании серологического исследования был поставлен примерно в 4,8%, а у 2,4% больных был поставлен диагноз смешанной инфекции: иксодового клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита [6].

Существуют альтернативные мнения относительно одновременного присутствия нескольких возбудителей в организме клещей. Так, например, показано, что наличие боррелий не имеет принципиального значения для наличия в клещах вируса КЭ, который также не оказывает заметного действия на боррелий, более того, эти микроорганизмы могут вести себя в клещах по отношению друг к другу как синергисты [10, 11]. Согласно представлениям других исследователей, между возбудителями КЭ и ИКБ существует выраженный антагонизм: лиганды боррелий могут блокировать процесс проникновения вирионов через мембраны клеток клешей

Развитие иммунного ответа на антигены вируса клещевого энцефалита и Borrelia burgdorferi (B. burgdorferi) у больных микст-инфекцией отличается от таковых при моноинфекциях: образование антител к вирусу клещевого энцефалита при ассоциированной патологии происходит быстрее, а к B. burgdorferi — замедляется. Вероятно, присутствие B. burgdorferi при микст-инфекции может стимулировать специфический гуморальный иммунитет на антигены вируса клещевого энцефалита. В то же время наличие вируса клещевого энцефалита при микст-инфекции, возмож-

но, приводит к замедлению формирования гуморального ответа на антигены *B. burgdorferi* [10, 11, 14, 21].

С точки зрения возможностей передачи вируса КЭ этот возбудитель должен иметь абсолютное преимущество перед боррелиями. Вирус всегда реплицируется в клетках слюнных желез зараженных им клещей, так как именно ткани эктодермального происхождения (слюнные железы в их числе) наиболее активно поддерживают репродукцию вируса [12]. Боррелии встречаются в слюнных железах голодных клещей сравнительно редко, и только у интенсивно зараженных особей [1]. С другой стороны, вирус содержится в слюне не только самок, но и самцов и успешно передается ими. Он вводится с жидкой слюной в течение нескольких минут после присасывания, [1]. Из самцов I. persulcatus, содержащих антигены вируса КЭ, возбудитель удавалось выделить методом биопроб на сосунках белых мышей в 2 раза чаще, чем из самок; заболеваемость КЭ после укусов зараженных самцов в Западной Сибири регистрировалась в 4,0—4,5 раза чаще, чем после укусов зараженных самок. Вирус вводится прямо в кровь, тогда как боррелиям всех патогенных видов необходимо пройти фазу распространения и репликации в толще кожи. Таким образом, именно боррелии должны были находиться в самом невыгодном с точки зрения успешности передачи положении.

Защита восприимчивого организма против вирусных и бактериальных инфекций обеспечивается сочетанным участием неспецифических и специфических факторов, способных ограничить или подавить репродукцию возбудителя. Доказана роль системы фагоцитоза в защите против *В. burgdorferi* при участии макрофагов и полиморфноядерных лейкоцитов в сочетании с опсонинами [28, 30, 47]. Фагоцитарные факторы играют важную роль и в защите от вирусных инфекций, однако их мишенью являются не сами вирионы, а зараженные ими клетки. Таким образом, от эффективности функционирования клеточного звена резистентности в целом зависит течение и исход ассоциированной боррелиозно-вирусной инфекции.

Вирусы комплекса клещевого энцефалита и боррелии, вызывающие иксодовый клещевой боррелиоз, индуцируют нарушения различных функций как фагоцитирующих клеток крови и резидентных эффекторных элементов тканей, так и иммунокомпетентных клеточных систем, ответственных за становление реакций адаптивного иммунного ответа [7, 12, 13, 31, 32, 35, 41, 47]. При этом и боррелии, относящиеся к возбудителям с преимущественной внеклеточной локализацией, и флавивирусы, являющиеся облигатно внутрицеллюлярными паразитами, способны длительное время персистировать без активного воспроизводства в клетках системы мононуклеарных фагоцитов, значительно модулируя их секреторный, бактерицидный и фагоцитарный потенциал [13, 28, 35, 47]. Возможное нарушение представления антигенов главного комплекса гистосовместимости в таких случаях мимикрирует присутствие микроорганизмов, блокируя цитотоксическую функцию естественных киллерных клеток и активацию специфического иммунного ответа [5, 22, 24, 39, 40]. Помимо опосредованного через структурно-метаболический дисбаланс антигенпрезентирующих клеток повреждения иммуноцитов флавивирусы, в частности, обладают лимфотропностью, что детерминирует развитие иммунодефицитных состояний организма [6, 7]. Интенсивность и эффективность фагоцитоза прогрессивно возрастает по мере его усиления кооперативным взаимодействием с Тлимфоцитами и подключения специфического иммунитета. Большая роль в этих процессах принадлежит моноцитам (макрофагам) крови как регуляторам защитных киллерных, секреторных (в частности, синтеза интерферона (ИФН) — универсального физиологического фактора неспецифической клеточной противовирусной резистентности) и других функций клеток [9].

Известно, что участие мононуклеарных фагоцитов в противовирусной защите связано с секрецией ИФН-а и - В. Активированные под влиянием ИФН-В моноциты (макрофаги) синтезируют фактор некроза опухоли-а (ΦΗΟ-α), который усиливает цитотоксические функции этих клеток и готовность натуральных киллерных клеток (НК-клеток) [3, 9, 38]. Кроме того, показано, что синтез ИФН-ү — универсального физиологического фактора неспецифической клеточной противовирусной резистентности — Т-лимфоцитами значительно усиливается, если в культуре лимфоцитов присутствуют макрофаги, предположительно, за счет выработки последними интерлейкина (ИЛ)-1 [29, 32]. Результаты проведенного исследования показали, что уровень продукции ФНО-а у больных ИКБ, ассоциированным с лихорадочной формой КЭ, оказался ниже аналогичного показателя у больных боррелиозом, однако превышал норму [17]. Обращало на себя внимание повышение концентрации ИЛ-12 в культуральной среде мононуклеаров крови у больных с острой микстинфекцией. Вероятно, присутствие вируса в тканях и клетках организма служит мощным стимулом для синтеза данного цитокина макрофагами, который, в свою очередь, может вызывать активацию лимфоцитов. При этом НК-клетки продуцируют ИФН-ү, а Тклетки дифференцируются в Т-хелперы (Th) 1-го типа [9]. В пользу такой схемы цитокиновой регуляции Тклеточного ответа свидетельствует выявленное снижение концентрации в культуральной среде мононуклеаров у больных ИКБ в сочетании с лихорадочной формой КЭ ИЛ-4, продукта Th-2, и повышение секреции ИЛ-10, клетками-продуцентами которого в последнее время считают активированные Th-1 (не исключаются и Th-2). При этом изменение соотношения субпопуляций лимфоцитов свидетельствовало об активации Тзвена иммунитета, индуцированной сочетанным воздействием боррелий и ВКЭ, по сравнению с вирусной моноинфекцией и увеличении количества лимфоцитов, вероятно, за счет неспецифической (ЛПС боррелий) стимуляции клеток. Данный факт подтверждается выявленной интенсификацией бласттрансформации лимфоцитов при действии Т- и Вклеточных митогенов [17].

От баланса ИЛ-12/ИФН-у и ИЛ-10/ИЛ-4 зависит исход инфекционного процесса. Индукторами синтеза ИЛ-12 служат микробные компоненты, их продукты и провоспалительные цитокины, среди которых главный активатор макрофагов — ИФН-у [26, 27, 29, 33, 37]. Индукция синтеза ИЛ-12 дендритными клетками и макрофагами может быть следствием их контактновзаимодействия c активированными лимфоцитами (Th-1) с помощью костимулирующих молекул CD40L—CD40. Для активации Т-хелперов необходимо связывание антигенного пептида в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости II класса с Т-клеточным рецептором. В этом случае Th-1 начинают экспрессировать CD40L и секретировать ГМ-КСФ и ИЛ-3, усиливающие экспрессию CD40 на макрофагах. CD40L связываются с CD40 и индуцируют продукцию ИЛ-12, который, в свою очередь, костимулирует пролиферацию активированных антигеном Th-1 и продукцию ими ИФН-γ, что сопровождается стимуляцией макрофагов к выделению ИЛ-12. Именно такая цепь событий, вероятно,

имела место при развитии острой сочетанной инфекции (безэритемная форма ИКБ и лихорадочная форма КЭ).

Протективные эффекты ИЛ-12 при инфекциях опосредованы ИФН- $\gamma$ -зависимыми механизмами: усиленной продукцией оксида азота (NO<sup>†</sup>) и Т-клеточной инфильтрацией, интенсификацией экспрессии адгезивных молекул и продукцией хемокинов, стимуляцией цитотоксической активности натуральных киллеров и цитотоксических лимфоцитов [27, 29, 34, 45]. Так, авторами была обнаружена положительная корреляционная зависимость между синтезом ИЛ-12 и содержанием лимфоцитов CD8<sup>†</sup>, с одной стороны, и продукцией ФНО- $\alpha$  — с другой. По некоторым данным, ИЛ-12 способен активировать В-лимфоциты, чем, видимо, объясняется положительная корреляция между продукцией данного цитокина и количеством лимфоцитов CD72<sup>†</sup> [17].

Оксид азота определяется как полифункциональная молекула, одним из свойств которой является выраженное антивирусное действие, определяющееся подавляющим эффектом NO на процессы репликации вирусной РНК, белкового синтеза и выхода вириона из макрофагальных клеток [46]. Некоторые авторы особо отмечают способность NO° легко распространяться между клетками и проникать внутрь их, независимость его эффектов от приобретенных иммунных реакций [43]. Вызывают интерес данные о стимулирующем действии оксида азота на весьма важные компоненты антипатогенной активации фагоцитов протеазы из семейства каспаз. Эти белки принимают участие в гибели клеток, индуцируя ДНК-зависимые протеинкиназы, фактор фрагментации ДНК и, возможно, сериновые протеиназы. Кроме того, по данным С.Я. Проскурякова и соавт. (2000), NO играет важную роль в индукции апоптоза инфицированных фагоцитирующих клеток и изменение его экспрессии является эффективным адаптивным механизмом для удаления благоприятной для репликации вируса внутриклеточной среды без индукции повреждения окружающих тканей [18].

Имеющиеся в современной литературе данные свидетельствуют о разнонаправленном изменении продукции NO<sup>•</sup> при флавивирусных инфекциях в зависимости от уровня и типа антигенной стимуляции [18].

Представляется весьма закономерным выявленное по результатам проведенного совместно с сотрудниками лаборатории иммунофармакологии НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН исследования некоторое увеличение базальной продукции NO у больных с микстинфекцией по сравнению с аналогичным показателем у пациентов с ИКБ, вероятно, вследствие активирующего влияния на функции макрофагов со стороны Th-1. При этом синтез радикала положительно коррелировал с продукцией интерферона. Вместе с тем, несмотря на данные литературы о том, что преобладающим типом ответа на инфекцию является экспрессия индуцибельной NO-синтазы и последующая продукция NO и других высокоактивных соединений азота в клеткаххозяевах, проведенное исследование показало, что у больных микст-инфекцией и у моноинфицированных пациентов мононуклеарные клетки были одинаково неспособны увеличивать продукцию нитроксидных радикалов в ответ на бактериальный стимул, что может свидетельствовать о функциональном истощении этих клеток и способствовать переходу инфекционного процесса в прогредиентное течение [17].

Физиологическим ингибитором и антагонистом синтеза ИЛ-12 является ИЛ-10, подавляющий продукцию ИФН-у и весь Th-1-ответ [52]. Его продуцентами являются моноциты, макрофаги и активированные Тхелперы. Многие эффекты ИЛ-10 связывают с его способностью супрессировать активацию NF-kB (транскрипционного сигнала) [42, 44, 50]. ИЛ-10 подавляет продукцию всех провоспалительных цитокинов макрофагами, ИФН-у — Т-лимфоцитами, ингибируя экспрессию на мембране антигенпрезентирующих клеток костимулирующих молекул В7 и синтез макрофагами ИЛ-12. Как правило, макрофаги синтезируют последовательно провоспалительные цитокины, в том числе ИЛ-12, а затем ИЛ-10, но с преобладанием секреции ИЛ-12. Вероятно, именно с временной дихотомией синтеза этих интерлейкинов связано отсутствие ингибирующего эффекта ИЛ-10 на продукцию ИЛ-12 и других провоспалительных цитокинов. Вместе с тем авторами была выявлена отрицательная зависимость между секрецией этих интерлейкинов.

Известно, что иммунные комплексы обладают способностью резко усиливать секрецию ИЛ-10, при этом избыток цитокина приводит к снижению противоинфекционной защиты и хронизации заболеваний. Ингибирующий эффект ИЛ-10 на специфический им-

мунный ответ опосредован через подавление функций антигенпрезентирующих клеток: в частности, он супрессирует как конститутивную, так и индуцированную ИФН-ү экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости II класса на макрофагах, подавляет продукцию всех цитокинов всеми Т-хелперами, включая ИЛ-4 и ИЛ-5. Ингибирующим влиянием ИЛ-10, гиперпродукция которого регистрировалась у больных с острой ассоциированной инфекцией, был, по всей видимости, обусловлен дефект фагоцитарной функции макрофагов и синтеза ИЛ-4 [26, 42, 50].

Исследование цитокинового статуса лейкоцитов периферической крови у больных острым клещевым энцефалитом, ассоциированным с хронической боррелиозной инфекцией, позволило выявить угнетение способности клеток продуцировать провоспалительные цитокины, выражавшееся в ингибиции секреции мононуклеарными клетками ИЛ-12 и ФНО-а. Присоединение острой вирусной инфекции к хроническому боррелиозному процессу не стимулировало секрецию ИФН-у, как это отмечалось при остром клещевом энцефалите. При этом продукция ИФН-у отрицательно коррелировала с выделением ИЛ-10, а синтез ИЛ-10, в свою очередь, — с секрецией ИЛ-4, что подтверждает наличие различных источников синтеза этих цитокинов. Выявленное отсутствие характерного для острых воспалительных процессов цитокинового фона могло быть обусловлено истощением функциональных резервов мононуклеарных клеток вследствие длительной персистенции возбудителей ИКБ. С другой стороны, учитывая сниженную секрецию изучаемых естественных антагонистов ИЛ-12 и ИФН-у — ИЛ-10 и ИЛ-4, нельзя исключать гиперпродукцию иных ингибиторов функций или синтеза этих цитокинов, например, ТФРβ и ИЛ-13. О конкурентных взаимоотношениях между ИЛ-12 и ИЛ-10 и ИЛ-4 свидетельствует выявленная по результатам исследования отрицательная корреляционная зависимость [17]. Вместе с тем известно, что в отличие от большинства цитокинов, имеющих одну полипептидную цепь, ИЛ-12 представляет собой гетеродимер, который состоит из двух ковалентно (дисульфидно) связанных, гликозилированных полипептидных цепей: тяжелой — 40 кД (р40) и легкой — 35 кД (р35), структура которых кодируется разными генами. Биологической активностью, способностью индуцировать сигнал активации обладает только димер (р75). Экспрессия генов двух полипептидных цепей ИЛ-12 регулируется по разному: p35 синтезируется конститутивно во многих клетках, в то время как синтез p40 индуцируется у ограниченного числа популяций иммунокомпетентных клеток [23].

р40 является естественным антагонистом ИЛ-12, особенно в случае его димеризации в гомодимер (р40)2, который способен связываться с рецептором ИЛ-12 с той же афинностью, что и сам цитокин, но при этом не проявляет биологической активности. Этот естественный конкурентный антагонист функций ИЛ-12 ингибирует опосредованные ИЛ-12 эффекты: синтез интерферона, индукцию адгезивных молекул, пролиферацию Th-1. В качестве негативных модуляторов свойств ИЛ-12 р40 и его гомодимер (р40)2 продуцируются макрофагами в ответ на воспалительные стимулы (например, ЛПС) одновременно с ИЛ-12, но в значительном избытке, причем уровень их продукции длительное время сохраняется высоким, в то время как уровень ИЛ-12 снижается быстрее. Белок  $(p40)_2$ синтезируется всегда при ответе на инфекцию и при инициации иммунных реакций. В связи с этим представляется обоснованным предположение, что липополисахарид боррелий при их длительной персистенции индуцирует выделение р40 и, возможно, (р40)2, с чем связано угнетение синтеза и эффектов ИЛ-12 [23].

Дефицитом ИЛ-12 и его функциональной деактивацией может объясняться и обнаруженный факт более выраженного снижения Т-клеток при сочетании хронического ИКБ и острого КЭ по сравнению с их количеством у больных с лихорадочной формой энцефалитной патологии. При этом выявлялось запаздывающее, но преобладающее в количественном отношении увеличение натуральных киллеров и Влимфоцитов.

Следует отметить, что взаимоотношения различных возбудителей при смешанной инфекции в организме-хозяине и влияние этих взаимоотношений на характер изменения неспецифической резистентности организма и иммунной системы изучены крайне мало. При этом рядом авторов показано, что сочетанное поражение мононуклеарных клеток агентами бактериальной и вирусной этиологии модулирует секрецию вирусинфицированными макрофагами цитокинов, что может свидетельствовать об изменении патогенеза заболевания при присоединении конкурентной бактериальной инфекции [4, 15, 25, 32].

Имеющиеся в литературе данные по этой проблеме позволяют заключить, что сочетание различных возбудителей в организме или неодинаковый уровень антигенной стимуляции с разницей в интервалах между получаемыми дозами возбудителей могут вызывать различное, иногда даже разнонаправленное действие [11]. Особое значение при этом придается состоянию иммунной системы организма, причем смешанное инфицирование способно привести как к активации, так и к подавлению его защитных механизмов.

## Литература

- 1. Алексеев А.Н., Дубинина Е.В., Вашукова М.А., Волкова Л.И. Боррелии как вероятные антагонисты вируса клещевого энцефалита: паразитологический и клинический аспекты проблемы // Мед. паразитология и паразитар. болезни. 2001. № 3. С. 3—11.
- 2. Антонова Т.В., Барановская В.Б., Лиознов Д.А. Инфекционные болезни. СПб.: Специальная литература, 2000. 254 с
- 3. *Блохин Б.М.* Клиническое значение фактора некроза опухоли // Гематология и трансфузиология. 1995. № 5. С. 34—35.
- 4. *Бухарин О.В.* Механизмы персистенции бактериальных патогенов // Вестник РАМН. 2000. № 2. С. 43—49.
- 5.  $\Gamma$ алактионов В. $\Gamma$ . Иммунология. М.: Изд-во МГУ. 1998. 480 с
- 6. Деконенко Е.П., Уманский К.Г. Острые вирусные энцефалиты // Клинич. медицина. 1994. № 5. С. 67—71.
- 7. *Иерусалимский А.П.* Клещевой энцефалит. Новосибирск, 2001. 321 с.
- 8. *Карпова М.Р.* Инфекция и гемопоэз. Томск: Изд-во Том. ун-та. 1999. 108 с.
- 9. *Кетлинский С.А.* Роль Т-хелперов 1 и Т-хелперов 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета // Иммунология. 2002. № 2. С. 77—79.
- 10. Коренберг Э.И. Изучение и профилактика микстинфекций, передающихся иксодовыми клещами // Вестн. РАМН. 2001. № 11. С. 41 — 45.
- 11. Коренберг Э.И. Микст инфекции, передающиеся иксодовыми клещами: актуальные аспекты изучения и профилактики // Клещевой энцефалит (к 65-летию открытия) / Под ред. Г.Н. Леоновой, Л.М. Сомовой-Исачковой. Владивосток. 2002. С. 109—119.
- 12. Леонова Г.Н., Тимофеев И.В., Орлова Т.Г. Репродукция вируса клещевого энцефалита в лейкоцитах человека // Вопр. вирусологии. 1991. № 1. С. 61 63.
- 13. Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Козлов С.С. Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы). СПб.: Фолиант, 2000. 160 с.
- 14. Макаренко Л.А., Кудрина М.И., Побединская И.Н. Состояние иммунной системы при болезни Лайма // Рос. журн. кож. и венерич. болезней. 2002. № 3. С. 9—11.
- Миллер Г.Г. Микст-инфектология. Основные понятия, направления исследований, клиническое и общебиологическое значение // Клинич. лаб. диагностика. 2002. № 6. С. 25—32.

- 16. *Петров Р.В.* Иммунология. М.: Медицина, 1987. С. 53—112.
- 17. *Пирогова Н.П.* Механизмы нарушений клеточного звена резистентности при клещевых природно-очаговых инфекциях: Дис. . . . д-ра мед. наук. Томск, 2003. 338 с.
- 18. Проскуряков С.Я., Бикетов С.И., Иванников А.И., Скворцов В.Г. Оксид азота в механизмах патогенеза внутриклеточных инфекций // Иммунология. 2000. № 4. С. 9—20.
- 19. Ройт А., Бростофф Дж.Д, Мейл Д. Иммунология. М.: Мир, 2000. С. 187—295.
- 20. Ройт А., Василов Р.Г, Киркш А.Ф. Основы иммунологии. М.: Мир. 1991. 372 с.
- 21. Скрипникова И.А., Ананьева Л.П., Барскова В.Г., Ушакова М.А. Иммунологический гуморальный ответ у больных Лаймской болезнью // Терапевт. арх. 1995. № 11. С. 53—57.
- 22. *Тотолян А.А., Фрейдлин И.С.* Клетки иммунной системы. СПб.: Наука, 2000. 231 с.
- 23. *Фрейдлин И.С.* Интерлейкин-12 ключевой цитокин иммунорегуляции // Иммунология. 1999. № 4. С. 5—8.
- 24. *Хаитов Р.М., Пинегин Б.В.* Современные представления о защите организма от инфекции // Иммунология. 2000. № 1. С. 61—64.
- 25. *Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г.* Иммунология. М.: Медицина, 2000. 431 с.
- 26. Ярилин А.А. Межклеточная кооперация при иммунном ответе. Выбор клеткой формы ответа // Иммунология. 1999. № 1. С. 17—24.
- 27. *Ярилин А.А.* Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии // Иммунология. 1997. № 5. С. 7—13.
- 28. Anguita J. Ablation of interleukin-12 exacerbates Lyme arthritis in SCID mice // Infect. Immun. 1997. Vol. 65. № 11. P. 4334—4336.
- 29. Barthold S.W. Antigenic stability of Borrelia burgdorferi during chronic infections of immunocompetent mice // Infect. Immun. 1993. V. 61. № 12. P. 4955—4961.
- Biron C.A. Natural Killer Cell in Antiviral Defense: Function and Regulation by Innate Cytokines // Annu. Rev. Immunol. 1999. V. 17. P. 189—220.
- 31. *Brown C.R.*, *Reiner S.L.* Activation of natural killer cells in arthritis-susceptible but not arthritis-resistant mouse strains following *Borrelia burgdorferi* infection // Infect. Immun. 1998. V. 66. № 11. P. 5208—5214.
- 32. Brown C.R., Reiner S. Experimental Lyme arthritis in the absence of interleukin-4 or gamma interferon // Infect. Immun.1999. V. 71. № 67. P.3329—3333.
- 33. Chen Y.C., Wang S.Y. Activation of terminally differentiated human monocytes/macrophages by dengue virus: productive infection, hierarchical production of innate cytokines and chemokines, and the synergistic effect of lipopolysaccharide // J. Virol. 2002. V. 76. № 19. P. 9877—9887.
- 34. *Diterich I.* Modulation of cytokine release in ex vivostimulated blood from borreliosis patients // Infect. Immun. 2001. V. 69. № 1. P. 687—694.
- 35. *Gazzinelli R.T.* IL-12 is required for the T-cell independent induction of IFN-γ by an intracellular parasite and induces resistance in T-cell-deficient hosts // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1993. V. 90. № 10. P. 6115—6119.
- 36. Giambartolomei G.H., Dennis V.A., Philipp M.T. Borrelia burgdorferi stimulates the production of interleukin-10

## Пирогова Н.П., Карпова М.Р., Новицкий В.В. и др. Избранные вопросы состояния клеточных факторов резистентности...

- inperipheral blood mononuclear cells from uninfected humans and rhesus monkeys // Infect. Immun. 1998. V. 66. № 6. P. 2691—2697.
- 37. Gordon S. The role of the macrophage in immune regulation // Res. Immunol. 1998. № 149. P. 685—688.
- Guermonprez P. Antigen Presentation and T-cell Stimulation by Dentritic Cells // Annu. Rev. Immunol. 2002. V. 20. P. 621—667.
- 39. *Imanishi J.* Expression of cytokines in bacterial and viral infections and their biochemical aspects // J. Biochem. 2000. № 127. P. 525—530.
- 40. Izycka A., Jablonska E., Zajkowska J. Assessment of selected parameters of non-specific cellular response in patients with tick-borne encephalitis (TBE) // Neurol. Neurochir. Pol. 2000. V. 4. P. 691—698.
- 41. Janeway C.A., Medzhitov R. Innate Immune Recognition // Annu. Rev. Immunol. 2002. V. 20. P. 197—216.
- 42. *Keane-Myers A.*, *Nickell S.P.* Role of IL-4 and IFN-gamma in modulation of immunity to Borrelia burgdorferi in mice // J. Immunol. 1995. V. 155. № 4. P. 2020—2028.
- 43. Mendel I., Shevach E.M. The IL-10-producing competence of Th2 cells generated in vitro is IL-4 dependent // Eur. J. Immunol. 2002. V. 32. № 11. P. 3216—3224.
- 44. Modolell M., Schaible U.E., Rittig M., Simon M.M. Killing of Borrelia burgdorferi by macrophages is dependent on oxygen radicals and nitric oxide and can be enhanced by antibodies to outer surface proteins of the spirochete // Immunol. Lett. 1994. V. 40. № 2. P. 139—146.
- 45. Murthy P.K. IL-10 modulates proinflammatory cytokines in the human monocytic cell line THP-1 stimulated with Borrelia burgdorferi lipoproteins // Infect. Immun. 2000. V. 68. №

- 12. P. 6663—6669.
- 46. Orange J.S., Biron C.A. Characterization of early IL-12, IFN-alpha, -beta, and TNF effects on antiviral state and NK cell responses during murine cytomegalovirus infection // J. Immunol. 1996. V. 156. № 12. P. 4746—4756.
- 47. Saxena S.K., Mathur A., Srivastava R.C. Induction of nitric oxide synthase during Japanese encephalitis virus infection: evidence of protective role // Am. J. Trop. Med. Hyg. 2000. V. 63. № 1—2. P. 71—77.
- 48. Sigal L.H. Lyme disease: a review of aspects of its immunology and immunopathogenesis // Annu. Rev. Immunol. 1997. V. 15. № 1. P. 63—92.
- 49. Skotarczak B.B., Wodecka A., Cichocka M. Coexistense DNA of Borrelia Burgdorferi sensu lato and Babesia Microti in Ixodes ricinus ticks from North-Western Poland // Ann. Agric. Environ. Med. 2002. № 9. P. 25—28.
- 50. Thomas V., Anguita J., Barthold S.W., Fikrig E. Coinfection with Borrelia burgdorferi and the agent of human granulocytic ehrlichiosis alters murine immune responses, pathogen burden, and severity of Lyme arthritis // Infect. Immun. 2001. V. 69. № 5. P. 3359—3371.
- 51. Williams L., Jarai G., Smith A., Finan P. IL-10 expression profiling in human monocytes // J. Leukoc. Biol. 2002. Oct. V. 72. № 4. P. 800—809.
- 52. Wong P., Pamer E.G. CD8 T-cell Responses to Infectious Patogens // Annu. Rev. Immunol. 2003. V. 21. P. 29—70.
- 53. *Yin D.* IFN-gamma production is specifically regulated by IL-10 in mice made tolerant with anti-CD40 ligand antibody and intact active bone // J. Immunol. 2003. V. 170. № 2. P. 853 860.

Поступила в редакцию 06.01.2006 г.