

## АННОТАЦИЯ

### **«Роль факторов врожденного иммунитета и цитокинового статуса в иммунопатогенезе клещевых инфекций»**

Данный проект соответствует тематике научной платформы «Иммунология».

**Актуальность исследования:** в конце 20 века начались активные исследования некоторых элементов врожденного иммунитета. За это время были открыты патоген-распознающие рецепторы TLRs, CLRс, NLRs, сформулирована концепция активации адаптивного иммунитета сигналами от врожденного иммунитета (Medzhitov R et al., 1997; Gerard C., 1998; Lemaitre B., 1996; Schenten D et al., 2011). В настоящий момент отечественными и зарубежными исследователями продолжается изучение теоретических аспектов механизмов врожденного иммунитета. В последнее время данные вопросы стали активно изучаться при конкретных заболеваниях. Появились публикации об исследовании особенностей врожденного иммунитета при пневмонии (Свирщевская Е.В., 2005, Карпова Н.И., 2011), патологии урогенитального тракта (Гомболевская Н.А., 2012, Ганковская О.А., 2008), кожи (Катунина О.Р., 2010, Снарская Е.С., 2012) и др. В области инфекционных болезней исследования экспрессии TLRs на настоящий момент немногочисленны.

Иммунопатогенетическая роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в формировании различных клинических форм клещевого энцефалита и боррелиоза широко обсуждается в литературе (Бедарева Т.Ю., 2008, Попонникова Т.В., 2010, Бараулина А.С., 2010, Черникова А.А., 2012). Доказано наличие преобладания Th1-типа иммунного ответа над Th2-типом при иксодовом клещевом боррелиозе и клещевом энцефалите.

К экспрессии генов двух основных групп цитокинов (провоспалительных и противовоспалительных) приводит сигнал, который запускается в результате взаимодействия TLR с патогенассоциированными

молекулярными паттернами (липополисахарид грамотрицательных бактерий, флагеллин, ДНК и др.).

Значительного изучения особенностей врожденного иммунитета при клещевых инфекциях не проводилось. Результаты исследования функции TLRs при клещевом энцефалите и иксодовом клещевом боррелиозе, а также работ, изучающих взаимодействие патогенраспознающих рецепторов и некоторых цитокинов при клещевых инфекциях, в зарубежной и отечественной литературе нами обнаружено не было.

Проблема клещевых инфекций достаточно остро стоит для большинства регионов центральной России, Сибири и Дальнего Востока. В последние годы в ряде регионов отмечается утяжеление течения клещевого энцефалита (Злобин В.И., 2010, Контякова Е.Л., 2011). Погодиной В.В. в 2012-2014 годах опубликованы клинические исследования, описывающие тяжелые случаи заболевания, вызванные сибирским генотипом вируса клещевого энцефалита. Причины патоморфоза заболевания не ясны. Безрукова Е.Г., 2009 г. выдвинула гипотезу, что тяжесть и клиническая форма заболевания зависят от генотипа вируса клещевого энцефалита. Однако в ходе исследований данная гипотеза не получила подтверждения. В настоящий момент перспективным направлением исследования патоморфоза заболевания является изучение иммунопатогенеза.

Вопросы хронического Лайм-боррелиоза неоднократно обсуждались различными авторами (Бондаренко А.Л., 2006, Rupprecht Т.А., 2008, Баранова Н.С., 2013). Данное заболевание ведет к инвалидизации и снижению качества жизни пациента. В патогенезе персистирующей боррелиозной инфекции ведущую роль играет аутоиммунное воспаление. Поэтому изучение активизации иммунных механизмов при данной патологии является актуальным.

Цель нашего исследования - изучение экспрессии TLRs при клещевых инфекциях (Лайм-боррелиоз, клещевой энцефалит), а также

взаимодействие патоген-распознающих рецепторов и некоторых про- и противовоспалительных цитокинов.

В 2011 нами были установлены закономерности изменений цитокинового профиля (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18) и баланса Th-1 и Th-2-типа иммунного ответа у больных клещевым энцефалитом в зависимости от клинической формы и исхода заболевания, что позволило расширить и уточнить представления о механизмах иммунопатогенеза данной клещевой инфекции. В настоящий момент проводится изучение уровня провоспалительных (IL-17A, IL-23, IL-33) и противовоспалительных (IL-35) интерлейкинов у пациентов с различными стадиями боррелиозной инфекции. На следующем этапе исследования будет оцениваться уровень экспрессии TLR2; TLR4; TLR9 при Лайм-боррелиозе и TLR 3 и TLR 4 – при клещевом энцефалите. Впервые планируется оценить взаимодействие некоторых элементов врожденной иммунной системы при клещевых инфекциях (патоген-распознающих рецепторов TLRs и про- и противовоспалительных цитокинов ИЛ- 17, 23, 33, 35).

Проведенные исследования дадут возможность выявить дополнительные критерии прогноза характера течения и исходов клещевых нейроинфекций. Полученные данные позволят формировать группу риска с учетом показателей врожденного иммунитета и цитокинового статуса по формированию хронического течения инфекций и разработать рекомендации по индивидуальной тактике лечения пациентов.

#### **Дизайн исследования.**

1. 2011-2012 годы – определение цитокинового профиля (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18) и баланса Th-1 и Th-2-типа иммунного ответа у больных клещевым энцефалитом в зависимости от клинической формы и исхода заболевания (выполнено).
2. 2013-2016 годы – определение цитокинового профиля (ИЛ- 17, 23, 33, 35) и баланса Th-1 и Th-2-типа иммунного ответа у больных с клещевым энцефалитом и боррелиозной инфекцией в зависимости от клинической

формы и стадии процесса (выполняется). Собран клинический материал у пациентов с острой стадией клещевого боррелиоза (60 пациентов с эритемными формами, 30 – с безэритемными). Забор крови проводился в динамике: в первые три дня заболевания и через 10 дней. Также проведено исследование уровня ИЛ- 17, 23, 33, 35 у пациентов с поздней стадией боррелиозной инфекции. В настоящий момент проводится статистическая обработка материала и подготовка полученных результатов к публикации. В 2014-2015 годах будет собран клинический материал у 90 пациентов с клещевым энцефалитом (30 пациентов – с лихорадочной формой, 30 – с менингеальной, 30- с очаговыми). Забор крови также будет производиться в динамике.

3. 2014-2016 годы планируется собрать клинический материал и провести исследование экспрессии TLRs у пациентов с острым и хроническим Лайм-боррелиозом и клещевым энцефалитом. Исследования у пациентов с острым Лайм-боррелиозом (80-100 человек) и острым клещевым энцефалитом (50-80 человек) будут проведены в динамике: 1 забор крови - в первые три дня заболевания; 2 - через 10-14 дней (в период ранней реконвалесценции). Планируется разбить группу пациентов с острым Лайм-боррелиозом на две подгруппы по факту наличия эритемы (эритемные и безэритемные формы). Пациентов с острым клещевым энцефалитом - на подгруппы в зависимости от клинической формы болезни (лихорадочная, менингеальная, очаговая). Планируется провести сравнительный анализ полученных результатов в заявленных подгруппах. Пациенты с хроническими формами боррелиоза (50 человек) будут обследоваться однократно в период обострения заболевания.

**Научный коллектив:** зав. кафедрой инфекционных болезней Кировской ГМА д.м.н., профессор А.Л. Бондаренко

Доцент кафедры инфекционных болезней Кировской ГМА к.м.н.  
О.Н. Любезнова

Ассистент кафедры инфекционных болезней Кировской ГМА к.м.н.  
Е.Л. Контякова

Аспирант кафедры инфекционных болезней Кировской ГМА  
В.В. Сапожникова

Студент 6 курса лечебного факультета Кировской ГМА Н.М. Попонин

Студентка 6 курса лечебного факультета Кировской ГМА Р.Р. Валитова

### **Конкурентные преимущества проекта.**

На кафедре инфекционных болезней Кировской ГМА исследование иммуногенетических и иммунологических особенностей различных заболеваний проводится с 1996 года. С 2002 по 2008 гг. впервые была описана клинико-иммуногенетическая и иммунологическая характеристика острого и хронического Лайм-боррелиоза, микст-инфекции клещевой энцефалит и Лайм-боррелиоз. Авторами по данным темам опубликовано 5 монографий и более 100 статей в отечественной и зарубежной печати. Кировская область является эндемичным регионом по клещевым инфекциям. Заболеваемость клещевым энцефалитом и иксодовым клещевым боррелиозом ежегодно превышает общероссийские показатели в 3-5 раз. Ежегодно регистрируется от 50 до 130 случаев клещевого энцефалита и 250-400 – клещевого боррелиоза. Таким образом, исследование факторов врожденного иммунитета и цитокинового статуса у пациентов с клещевыми инфекциями может быть выполнено статистически достоверно на большом клиническом материале, а полученные результаты могут быть внедрены в практическую деятельность инфекционной службы эндемичных регионов.

### **Инновационность.**

1. Уточнение иммунопатогенеза клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза позволит скорректировать патогенетическую

(иммунокорректирующую) терапию пациентам, особенно с хроническими формами, что будет способствовать повышению качества их жизни.

2. В ходе нашего исследования мы планируем выявить критерии неблагоприятного прогноза клещевых нейроинфекций. Назначение в ранние сроки адекватного комплексного (этиотропного и патогенетического) лечения таким пациентам приведет к улучшению прогноза, как для жизни, так и трудоспособности.

3. Микроорганизмы продуцируют патогенные факторы, которые взаимодействуют с TLRs на иммунных клетках и повышают экспрессию костимуляторных молекул (CD40, CD80, CD86), интерферонов и интерлейкинов, тем самым вводя клетку в активированное состояние. Создание искусственных или генно-инженерное использование естественных лигандов к TLR - очень перспективное направление конструирования адъювантов для вакцин. То есть, получение знаний о роли факторов врожденного иммунитета в иммунопатогенезе Лайм-боррелиоза может способствовать разработке средств специфической профилактики данного заболевания.

#### **Информация о профильных публикациях:**

1. Бондаренко А.Л., Тихомолова Е.Г., Контякова Е.Л. Прогностическое значение иммунорегуляторных Th1-и Th-2-цитокинов при клещевом энцефалите //Инфекционные болезни.- Т.9.- 2011.- №1.- С.28-32.

2. Бондаренко А.Л., Тихомолова Е.Г., Контякова Е.Л. Влияние дисбаланса цитокинов у пациентов с тяжелыми формами клещевого энцефалита на исход заболевания //Врач-аспирант.- 2011.- №3.1(46).- С.199-205.

3. Бондаренко А.Л., Сапожникова В.В., Любезнова О.Н. Цитокиновый статус у пациентов с III стадией боррелиозной инфекции //Материалы Российской научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционной патологии», Казань, 2014, стр.17.