

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 иммунными клетками 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 mono-infections.

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 клещей [1].

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 *B. 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 ре-

акций 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 Т-лимфоцитами 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- α и - β . Активированные под влиянием ИФН- β моноциты (макрофаги) синтезируют фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), который усиливает цитотоксические функции этих клеток и готовность натуральных киллерных клеток (НК-клеток) [3, 9, 38]. Кроме того, показано, что синтез ИФН- γ — 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- α у больных ИКБ, ассоциированным с лихорадочной формой КЭ, оказался ниже аналогичного показателя у больных боррелиозом, од-

нако 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- γ , а Т-клетки дифференцируются в Т-хелперы (Th) 1-го типа [9]. В пользу такой схемы цитокиновой регуляции Т-клеточного 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 Т-звена иммунитета, индуцированной сочетанным воздействием боррелий и ВКЭ, по сравнению с вирусной моноинфекцией и увеличении количества В-лимфоцитов, вероятно, за счет неспецифической (ЛПС боррелий) стимуляции клеток. Данный факт подтверждается выявленной интенсификацией бласттрансформации лимфоцитов при действии Т- и В-клеточных митогенов [17].

От баланса ИЛ-12/ИФН- γ 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- γ [26, 27, 29, 33, 37]. Индукция синтеза ИЛ-12 дендритными клетками и макрофагами может быть следствием их контактного взаимодействия с активированными Т-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- γ -зависимыми механизмами: усиленной продукцией оксида азота (NO^{\bullet}) и Т-клеточной инфильтрацией, интенсификацией экспрессии адгезивных молекул и продукцией хемокинов, стимулирующей 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^+ , с одной стороны, и продукцией ФНО- α — с другой. По некоторым данным, ИЛ-12 способен активировать В-лимфоциты, чем, видимо, объясняется положительная корреляция между продукцией данного цитокина и количеством лимфоцитов CD72^+ [17].

Оксид азота определяется как полифункциональная молекула, одним из свойств которой является выраженное антивирусное действие, определяющееся подавляющим эффектом NO^{\bullet} на процессы репликации вирусной РНК, белкового синтеза и выхода вириона из макрофагальных клеток [46]. Некоторые авторы особо отмечают способность NO^{\bullet} 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. Проскуракова и соавт. (2000), NO^{\bullet} 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^{\bullet} 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^{\bullet} у больных с микст-инфекцией 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^{\bullet} и других высокоактивных соединений азота в клетках-хозяевах, 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 прогрессивное течение [17].

Физиологическим ингибитором и антагонистом синтеза ИЛ-12 является ИЛ-10, подавляющий продукцию ИФН- γ и весь Th-1-ответ [52]. Его продуцентами являются моноциты, макрофаги и активированные Т-хелперы. Многие эффекты ИЛ-10 связывают с его способностью супрессировать активацию NF- κB (транскрипционного сигнала) [42, 44, 50]. ИЛ-10 подавляет продукцию всех провоспалительных цитокинов макрофагами, ИФН- γ — 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 противoinфекционной 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- γ 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 ингибции секреции мононуклеарными клетками ИЛ-12 и ФНО- α . Присоединение острой вирусной инфекции к хроническому боррелиозному процессу не стимулировало секрецию ИФН- γ , как это отмечалось при остром клещевом энцефалите. При этом продукция ИФН- γ 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- γ — ИЛ-10 и ИЛ-4, нельзя исключать гиперпродукцию иных ингибиторов функций или синтеза этих цитокинов, например, ТФР- β 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 (p40) и легкой — 35 кД (p35), структура которых кодируется разными генами. Биологической активностью, способностью индуцировать сигнал активации обладает только димер (p75). Экспрессия генов двух полипептидных це-

пей 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].

p40 является естественным антагонистом ИЛ-12, особенно в случае его димеризации в гомодимер (p40)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 p40 и его гомодимер (p40)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 p40 и, возможно, (p40)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 В-лимфоцитов.

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., Ваишкова 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. Галактионов В.Г. 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 микст-инфекций, 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.
15. Миллер Г.Г. Микст-инфектология. Основные понятия, направления исследований, клиническое и общепатологическое 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., Бростовф Дж.Д., Мейл Д. Иммунология. М.: Мир, 2000. С. 187—295.
20. Ройт А., Васильев 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. Толоян 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.
30. 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. 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 vivo-stimulated 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

- in peripheral 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.
38. Guernonprez P. Antigen Presentation and T-cell Stimulation by Dendritic 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. Coexistence 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 Pathogens // *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.