



ИЗУЧЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ ПАРАМЕТРОВ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ, ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ КЛЕЩЕВЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Е.Н. Ильинских¹, О.В. Воронкова¹, К.В. Самойлов¹, А.В. Семенова¹, Р.Р. Хасанова¹, Ю.И. Буланьков², В.Н. Некрасов², Е.И. Петрова¹, Г.Н. Колганова¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Study of the diagnostic and prognostic value of parameters of cytokine profile, oxidative stress and cytogenetic abnormalities in patients with tick-borne infections

E.N. Ilyinskikh¹, O.V. Voronkova¹, K.V. Samoylov¹, A.V. Semenova¹, R.R. Hasanova¹, Yu.I. Bulankov², V.N. Nekrasov², E.I. Petrova¹, G.N. Kolganova¹

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: оценка параметров цитокинового профиля, а также отдельных биомаркеров гемограммы, цитогенетических нарушений и окислительного стресса для определения их взаимосвязи с клинической симптоматикой и выявления ранних прогностических факторов лихорадочной формы клещевого энцефалита по сравнению с безэритемной формой иксосового клещевого боррелиоза в начале заболевания.

Материалы и методы: у 25 больных с лихорадочной формой клещевого энцефалита (средний возраст: 49,51 лет), 24 пациентов с безэритемной формой иксосового клещевого боррелиоза (средний возраст: 46,70 лет) и у 14 условно здоровых доноров (средний возраст: 47,20 лет) проанализированы следующие параметры: гемограмма, лейкоцитарные индексы интоксикации, цитокиновый профиль, уровни Т-лимфоцитов с микроядрами, малонового диальдегида и общего иммуноглобулина (Ig) G. Для статистического анализа применяли U-критерий Манна – Уитни, критерий согласия Пирсона, коэффициент корреляции Спирмена и ROC-анализ с определением AUC.

Результаты: в группе больных клещевым энцефалитом по сравнению с контролем были повышены показатели: число нейтрофилов, лейкоцитарные индексы интоксикации, уровни Т-клеток с микроядрами, малонового диальдегида и провоспалительных цитокинов в крови, которые прямо коррелировали с высотой лихорадки. Прогностическое значение для раннего предварительного диагноза клещевого энцефалита по сравнению с боррелиозом имели параметры крови: повышение числа нейтрофилов и Т-клеток с микроядрами, индекса соотношения нейтрофилов и моноцитов, нейтрофильно-лимфоцитарного индекса, концентрации малонового диальдегида, фактора некроза опухоли (TNF)- α , интерлейкинов (IL)-8, IL-6, IL-10 и соотношения TNF- α /IL-4, а также снижение уровней IL-4 и общего IgG. Параметры имели качество прогноза от «среднего» до «отлич-

Abstract

Objective: is to assess parameters of cytokine profile, and some biomarkers of hemogram, cytogenetic damage, and oxidative stress to determine their associations with clinical symptoms and identify early prognostic factors for tick-borne encephalitis febrile form compared with Lyme borreliosis non-erythematous form at the onset of the disease.

Materials and methods. In 25 patients with febrile tick-borne encephalitis (mean age: 49.51 years), 24 patients with Lyme borreliosis non-erythematous form (mean age: 46.70 years) and 14 healthy donors (mean age: 47.20 years), the following parameters were analyzed: hemogram, blood leukocyte indices, cytokine profile, the levels of micronucleated T-lymphocytes, malondialdehyde and total immunoglobulin (Ig) G. For statistical analysis, the Mann–Whitney U-test, Pearson's goodness-of-fit test, Spearman's correlation coefficient, and ROC assay with AUC assessment were used.

Results. In the tick-borne encephalitis patient group compared to the controls, the following parameters were increased: neutrophil count, blood leukocyte indices, the levels of micronucleated T-lymphocytes, malondialdehyde and pro-inflammatory cytokines in the blood, which directly correlated with maximal pyrexia levels. Prognostic value for early preliminary diagnosis of tick-borne encephalitis compared with borreliosis showed the following blood parameters: increases in neutrophil count and the levels of micronucleated T-cells, neutrophils to monocytes ratio, neutrophils to lymphocytes ratio, concentrations of malondialdehyde, tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukins (IL)-8, IL-6, IL-10, and TNF- α /IL-4 ratio as well as decreases in the levels of IL-4 and total serum IgG. The parameters showed from average to excellent predictive ability as well as high positive and negative predictive values.

Conclusion. In patients with tick-borne encephalitis, we detected correlations between the pyrexia levels and the biomarkers of inflammation, oxidative stress, and cytogenetic damage as well as it were found some differences in these parameters from the group of borreliosis patients, which probably had prognostic significance.

ного», а также высокую прогностическую ценность положительного и отрицательного результатов.

Выводы: у больных клещевым энцефалитом установлены зависимости между интенсивностью синдрома лихорадки и биомаркерами воспаления, окислительного стресса и цитогенетических нарушений, а также выявлены некоторые различия этих параметров от группы больных боррелиозом, что, вероятно, имеет прогностическое значение.

Ключевые слова: цитокиновый профиль, микроядерный тест, малоновый гуальдегид, лейкоцитарные индексы крови, прогностические факторы, клещевой энцефалит, лихорадочная форма, иксовый клещевой боррелиоз.

Введение

Клещевой энцефалит (КЭ) и иксовый клещевой боррелиоз (ИКБ) являются трансмиссивными природно-очаговыми инфекциями, имеющими широкое распространение в России и Западной Сибири [1, 2].

Несмотря на длительный период исследований, до сих пор мало известно о закономерностях иммунопатологического процесса при этих заболеваниях [3–6]. Предполагают, что врожденный иммунный ответ на боррелии *B. burgdorferi s. l.* и вирус КЭ начинается с активации фагоцитов, включая нейтрофилы и моноциты/макрофаги, а также с распознавания микробных молекулярных паттернов рецепторами, запускающих сигнальные пути, связанные с экспрессией провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли (TNF)- α , интерлейкинов (IL)-8, IL-6 и интерферона (IFN)- γ , что стимулирует окислительный стресс [5–8]. Вместе с тем, известно, что окислительный стресс не только имеет важное значение для элиминации возбудителя, но и способен индуцировать повреждение биомолекул, включая ДНК, РНК, липиды и белки, вызывая активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ) и повышение уровней цитогенетических нарушений в различных клетках, в том числе в иммунокомпетентных [9–11]. Одним из типов таких цитогенетических нарушений являются микроядра (МЯ), представляющие собой цитоплазматические фрагменты хроматина, которые образуются в результате патологии митоза или структурных aberrаций хромосом [11, 12].

В настоящее время крайне мало информации о закономерностях изменений цитокинового профиля, биомаркеров окислительного стресса и цитогенетических нарушений в зависимости от клинической картины и степени тяжести этиологически разных клещевых инфекций. Более того, практически отсутствуют работы, в которых бы проводилось сравнение показателей цитокинового статуса между КЭ и ИКБ с учетом клинической формы болезни. Вместе с тем, при некоторых инфекционных заболеваниях, включая лихорадку денге и малярию,

Key words: cytokine profile, micronucleus test, malondialdehyde, blood leukocyte indices, prognostic factors, tick-borne encephalitis, febrile form, Lyme borreliosis.

уровни концентраций цитокинов в сыворотке крови, наряду с биомаркерами окислительного стресса и лейкоцитарными индексами интоксикации, предлагается использовать в качестве прогностических критериев тяжести течения и риска развития осложнений заболевания [13–16]. Имеется лишь несколько публикаций, в которых авторы идентифицировали различные параметры иммунного и цитокинового статусов, позволяющие прогнозировать клинически неблагоприятное течение и исходы КЭ или ИКБ [3, 17, 18]. При этом поиск прогностических факторов, позволяющих различать эти две клещевые инфекции, может быть важен, поскольку в первую неделю заболевания до лабораторной верификации диагноза ранняя дифференциальная диагностика между лихорадочной формой (ЛФ) КЭ и безэритемной формой (БЭФ) ИКБ может быть затруднена из-за сходства клинической картины.

Цель исследования — оценка параметров цитокинового профиля, а также отдельных биомаркеров гемограммы, цитогенетических нарушений и окислительного стресса для определения их взаимосвязи с клинической симптоматикой и выявления ранних прогностических факторов ЛФ КЭ по сравнению с БЭФ ИКБ в начале заболевания.

Материалы и методы исследования

В клиническое исследование было включено 49 пациентов, госпитализированных в инфекционную клинику Сибирского государственного медицинского университета (СибГМУ) не позднее 7-го дня болезни. Группы больных были однородны по клинической форме: ЛФ КЭ или острое течение БЭФ ИКБ легкой или средней степени тяжести без признаков поражения нервной системы в соответствии с клиническими классификациями [1, 2]. Добровольное информированное согласие в письменной форме было получено от всех участников исследования, проведение которого получило одобрение от этического комитета СибГМУ (протоколы № 9119/1 от 30.05.2022 г. и № 9349 от 23.01.2023 г.).

Группа 1 состояла из 25 пациентов с ЛФ КЭ: 14 (56,0%) мужчин и 11 (44,0%) женщин, средний возраст которых был равен $49,51 \pm 2,23$ лет. Группа 2 включала 24 больных с БЭФ ИКБ, половина (50,0%) из которых были мужского пола, а средний возраст пациентов составил $46,70 \pm 2,51$ лет. Для формирования контрольной группы (группа 3) были обследованы 14 условно-здоровых добровольцев в возрасте $47,20 \pm 2,60$ лет (8 (57,14%) мужчин и 6 (42,85%) женщин), не болевших клещевыми инфекциями.

Критерии для включения пациентов в исследование: поступление в стационар в срок не позднее 7-го дня от начала заболевания, клиническое и лабораторное подтверждение диагнозов ЛФ КЭ и/или БЭФ ИКБ, возраст от 20 до 65 лет, наличие информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения были беременность, менингеальный синдром, сопутствующие инфекционные болезни (ВИЧ-инфекция, туберкулез и др.) и/или декомпенсированная хроническая соматическая патология.

Лабораторная верификация диагнозов ИКБ и КЭ проводилась методом иммуноферментного анализа (ИФА) на основании определения в диагностических титрах специфических иммуноглобулинов (Ig) классов М и G к *Borrelia burgdorferi s. l.*, а также антигена вируса КЭ, IgM и IgG к вирусу КЭ в парных пробах сыворотки в день поступления пациента в стационар и в динамике на 14-й и 21-й дни, через 3 и 6 мес. с использованием тест-систем АО «Вектор-Бест» (Россия). Эти же методы были применены для исключения лиц, серопозитивных по клещевым инфекциям, при формировании контрольной группы. Дополнительно в группах больных ИКБ и КЭ с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени были исключены возвратная клещевая лихорадка, вызываемая *Borrelia miyamotoi*, и гранулоцитарный анаплазмоз человека с использованием наборов серии «Реал-Бест» (АО «Вектор-Бест», Россия).

Материалом для исследования являлась венозная кровь, взятая в день поступления пациента в стационар. В данное исследование были включены результаты лейкоцитарной формулы стандартной гемограммы, по которой дополнительно определялись 3 лейкоцитарных индекса интоксикации: нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ), индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ) и индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ) [15, 16]. Содержание общего IgG, а также концентрации цитокинов IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α и IFN- γ в сыворотке крови определяли методом ИФА с использованием наборов реагентов АО «Вектор-Бест» (Россия). Кроме того, концентрации малонового диальдегида (МДА), одного из продуктов ПОЛ, определяли в плазме крови согласно стандартной методике [19].

Для оценки уровней цитогенетических нарушений определяли количество бинуклеарных цитокинез-блокированных Т-лимфоцитов с МЯ в 72-часовых культурах мононуклеарных клеток периферической крови в среде RPMI-1640 (ООО «БиолоТ», Россия) с добавлением митогена Т-лимфоцитов – фитогемагглютинаина (ФГА) («Sigma», США) и 10% инактивированной эмбриональной телячьей сыворотки (ООО «БиолоТ», Россия) при температуре 37 °C, в присутствии 5% CO₂ [12]. В качестве цитокинез-блокирующего агента использовали цитохалазин В («Sigma», США). Препараты Т-лимфоцитов с МЯ получали, фиксировали, окрашивали по методу Гимзы и анализировали в соответствии со стандартной методикой [12].

Для статистического анализа использовались программы STATISTICA 12.0 («StatSoft», США) и Epi Info версия 7.2.1.0 (CDC, США). Для межгрупповых сравнений количественных показателей применяли параметрические и непараметрические методы: t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна – Уитни. Анализ взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков проводился посредством таблиц сопряженности с использованием критерия согласия Пирсона «хи-квадрат» (χ^2) или точного критерия Фишера [20]. Для оценки влияния признака использовалось определение отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для оценки взаимосвязи между параметрами использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Данные были представлены как медиана (Me) и первый и третий квартили – [Q1 – Q3]. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез было равно 0,05.

Для оценки прогностической ценности изученных параметров были получены кривые операционных характеристик (ROC, от англ. receiver operating characteristic) с вычислением соответствующей площади под ROC-кривой (AUC, от англ. area under ROC curve) при оптимальном пороге отсечения COV (от англ. cut-off value), а также определялись чувствительность (Ч), специфичность (С), прогностическая ценность положительного (ПЦ⁺) и отрицательного (ПЦ⁻) результатов [20].

Результаты исследования и обсуждение

В клинической картине клещевых инфекций преобладали проявления синдромов интоксикации и лихорадки. У 11 и 10 пациентов с ЛФ КЭ и с БЭФ ИКБ соответственно заболевание протекало в легкой форме, а у 14 больных в каждой из этих групп была диагностирована средняя степень тяжести течения заболевания. Критериями оценки степени тяжести была температура тела, не превышающая 38,0 °C в течение 1 – 3 дней для легкого течения, и лихорадка от 38,1 °C до 39,4 °C в течение

4–5 дней для средней степени тяжести [1, 2]. Исходом заболевания в обеих группах было полное выздоровление. Параметр максимальной высоты лихорадки не имел статистически значимых различий ($p=0,40$) между группами больных ЛФ КЭ и БЭФ ИКБ и составил 38,20 [37,90–38,80] °С и 38,30 [38,00–38,90] °С соответственно.

В результате статистического анализа параметров гемограммы и окислительного стресса установлено (табл. 1), что у больных ЛФ КЭ по сравнению с группой условно здоровых лиц было существенно увеличено относительное количество нейтрофилов (NEUT) в периферической крови ($p=0,003$), значения 2 лейкоцитарных индексов интоксикации – НЛИ и ИСНМ ($p<0,001$ в обоих случаях), а также содержание в плазме крови одного из продуктов ПОЛ – МДА ($p<0,001$). В группе пациентов с БЭФ ИКБ из вышеперечисленных показателей статистически значимые различия с группой контроля удалось выявить только для НЛИ ($p=0,015$) и МДА ($p=0,002$).

Кроме того, установлено, что больные ЛФ КЭ по сравнению с пациентами с БЭФ ИКБ имели значительно более высокие уровни показателей NEUT ($p=0,035$), НЛИ ($p=0,037$), ИСНМ ($p<0,001$) и МДА ($p<0,001$) в периферической крови, что, по-видимому, отражало более высокую интенсивность воспаления при ЛФ КЭ.

В периферической крови больных клещевыми инфекциями по сравнению с группой условно здоровых лиц было существенно увеличено количество Т-лимфоцитов с МЯ ($p<0,001$ в обоих случаях), что совпадало с полученными ранее результатами, свидетельствующими об повышении уровней цитогенетических нарушений при этих заболеваниях [9, 10]. В группе больных ЛФ КЭ уровни Т-лимфоцитов с МЯ в крови оказались значительно выше, чем у пациентов с БЭФ ИКБ ($p<0,001$).

Изучение цитокинового профиля показало, что в сыворотке крови у больных ЛФ КЭ по сравнению с контрольной группой были значительно повышены уровни таких биомаркеров воспаления, как TNF- α ($p<0,001$), IL-8 ($p<0,001$), IL-6 ($p<0,001$), IL-2 ($p=0,002$) и IFN- γ ($p=0,044$), а также соотношения TNF- α / IL-4 ($p<0,001$), в то время как концентрации противовоспалительных и регуляторных интерлейкинов IL-4 и IL-10 не достигали статистически значимых различий ($p>0,05$), что свидетельствовало об активации врожденного иммунного ответа и доминировании ответа Т-хелперов типа 1 (Th1) при ЛФ КЭ в начале заболевания [6]. Сходным образом в группе больных БЭФ ИКБ уровни концентрации TNF- α ($p<0,001$), IL-8 ($p<0,001$), IL-2 ($p=0,018$) и TNF- α / IL-4 ($p=0,006$) в сыворотке крови оказались существенно выше, чем у услов-

Таблица 1

Результаты анализа гематологических, иммунологических и цитогенетических параметров у больных лихорадочной формой клещевого энцефалита и безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза, Ме [Q1–Q3]

Параметры	Группы больных		Здоровые доноры Группа 3 n = 14
	Группа 1 n = 25	Группа 2 n = 24	
Нф (NEUT), %	59,10 [54,30–69,20] †	56,10 [49,75–58,10] *	51,40 [47,50–55,40]
НЛИ, усл. ед.	2,45 [2,01–3,17] †	1,92 [1,43–2,20] *†	1,31 [1,25–1,79]
ИСНМ, усл. ед.	8,34 [7,46–8,56] †	5,86 [5,27–7,24] *	5,89 [5,64–7,04]
МДА, мкмоль/л	4,53 [2,65–5,71] †	1,97 [1,40–2,57] *†	0,57 [0,39–1,03]
Т-Лф с МЯ, ‰	4,89 [3,67–5,89] †	2,39 [1,89–3,06] *†	0,56 [0,27–0,61]
TNF- α , пг/мл	6,32 [3,95–8,10] †	4,62 [2,17–6,50] *†	0,79 [0,72–1,58]
IL-8, пг/мл	53,41 [37,51–82,07] †	31,64 [19,05–46,13] *†	8,12 [3,89–9,76]
IL-6, пг/мл	3,23 [2,87–21,55] †	2,72 [2,33–3,69] *	2,38 [1,49–4,08]
IFN- γ , пг/мл	8,79 [5,24–13,50] †	7,44 [4,04–15,72]	4,96 [2,43–7,91]
IL-2, пг/мл	2,00 [0,90–5,87] †	5,33 [1,83–5,84] †	1,19 [0,19–1,69]
IL-4, пг/мл	1,25 [1,21–1,35]	1,36 [1,15–2,85] *†	1,20 [1,10–1,48]
IL-10, пг/мл	2,63 [2,41–4,98]	1,30 [1,23–1,51] *†	4,98 [0,90–6,43]
TNF- α / IL-4	5,04 [4,96–8,46] †	2,85 [0,88–5,65] *†	0,66 [0,37–2,35]
Общий IgG, г/л	7,23 [0,38–7,78]	8,58 [4,75–12,59] *†	5,42 [4,45–7,85]

Группа 1 – больные с лихорадочной формой клещевого энцефалита; группа 2 – больные с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза; Нф (NEUT) – нейтрофилы; Т-Лф с МЯ – Т-лимфоциты с микроядрами; различия статистически значимы при $p<0,05$, U-критерий Манна – Уитни: * – между группами больных 1 и 2; † – между здоровыми донорами (группа 3) и группами больных 1 и 2.

но здоровых доноров. Однако, в отличие от больных ЛФ КЭ, уровни таких показателей, как IL-6 и IFN- γ , у пациентов с боррелиозной инфекцией не имели статистически значимых различий от соответствующих значений в контроле ($p > 0,05$). Уровень концентрации IL-4 у пациентов с БЭФ ИКБ был существенно выше, чем у условно здоровых доноров ($p = 0,016$), что, возможно, связано с относительно более активным Th2-опосредованным иммунным ответом в этой группе больных. Вместе с тем, концентрация в сыворотке крови больных БЭФ ИКБ в начале заболевания ключевого регуляторного цитокина – IL-10 была достоверно снижена по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$).

Анализ различий показателей цитокинового профиля между группами больных показал, что в сыворотке крови пациентов с ЛФ КЭ по сравнению с группой больных БЭФ ИКБ были значительно повышены уровни концентрации TNF- α ($p = 0,037$), IL-8 ($p = 0,002$), IL-6 ($p < 0,001$) и IL-10 ($p < 0,001$), а также соотношения TNF- α / IL-4 ($p < 0,001$). Вместе с тем, уровень IL-4, основного цитокина Th2 ответа, у больных ЛФ КЭ оказался достоверно ниже, чем в группе БЭФ ИКБ, а концентрации в сыворотке крови других цитокинов – IFN- γ и IL-2, играющих ключевые роли в ответе Th1 или в дифференцировке активированных

T- и B-лимфоцитов, не имели статистически значимых различий между этими группами в первую неделю болезни ($p > 0,05$).

Кроме того, определение содержания общего IgG в сыворотке крови показало, что пациенты с ЛФ КЭ имели существенно более низкий уровень этого показателя по сравнению с группой больных БЭФ ИКБ ($p = 0,001$), но, в отличие от пациентов с боррелиозной инфекцией, статистически значимо не отличались от соответствующих значений в группе контроля ($p > 0,05$ для больных ЛФ КЭ; $p = 0,021$ для больных БЭФ ИКБ). Эти результаты в целом согласуются с данными других авторов [4]. Кроме того, известно, что у больных КЭ уровень специфических антител IgG к вирусу КЭ находится в обратной корреляционной зависимости от степени тяжести заболевания [18].

В таблице 2 приведены результаты оценки прогностической значимости изученных нами параметров, которые потенциально могут быть использованы в качестве дополнительных предикторов диагноза ЛФ КЭ по сравнению с БЭФ ИКБ в первую неделю болезни.

Установлено, что у больных с ЛФ КЭ шансы иметь значения, превышающие соответствующие COV, для показателей NEUT, НЛИ, ИСНМ, МДА и количества Т-лимфоцитов с МЯ были в несколь-

Таблица 2

Оценка прогностической значимости гематологических, иммунологических и цитогенетических параметров, позволяющих дифференцировать лихорадочную форму клещевого энцефалита от безэритемной формы иксодового клещевого боррелиоза

Предикторы, COV	Частота в группах больных, абс. (%)		ОШ (95% ДИ)	Ч, %	С, %	ПЦ+	ПЦ-
	Группа 1 n = 25	Группа 2 n = 24					
NEUT, > 58,20%	15 (60,00)	6 (25,00)	4,50 (1,32 – 15,27) $p = 0,013$	60,0	75,0	71,0	64,0
НЛИ, > 2,1 усл. ед.	16 (64,00)	7 (29,17)	4,32 (1,29 – 14,35) $p = 0,015$	64,0	70,8	69,6	65,4
ИСНМ, > 7,2 усл. ед.	20 (80,00)	7 (29,17)	9,71 (2,60 – 36,26) $p < 0,001$	80,0	70,8	74,0	77,0
МДА, > 2,60 мкмоль/л	19 (76,00)	5 (20,80)	12,03 (3,13 – 46,25) $p < 0,001$	76,0	79,2	79,2	76,0
Т-Лф с МЯ, > 3,25 %	19 (76,00)	4 (16,67)	15,83 (3,85 – 65,00) $p < 0,001$	76,0	83,3	82,6	76,9
TNF- α , > 5,40 пг/мл	16 (64,00)	7 (29,17)	4,32 (1,29 – 14,35) $p = 0,015$	64,0	70,8	69,6	65,4
IL-8, > 42,30 пг/мл	15 (60,00)	7 (29,17)	3,64 (1,11 – 11,97) $p = 0,030$	60,0	70,8	68,0	61,8
IL-6, > 4,90 пг/мл	12 (48,00)	3 (12,50)	6,46 (1,53 – 27,32) $p = 0,012$	48,0	87,5	80,0	63,0
IL-4, < 1,50 пг/мл	21 (84,00)	13 (54,17)	4,44 (1,17 – 16,92) $p = 0,032$	84,0	45,8	84,0	73,0
IL-10, > 1,85 пг/мл	22 (88,00)	3 (12,50)	51,33 (9,29 – 283,36) $p < 0,001$	88,0	87,5	88,0	87,5

Предикторы, COV	Частота в группах больных, абс. (%)		ОШ (95% ДИ)	Ч, %	С, %	ПЦ ⁺	ПЦ ⁻
	Группа 1 n=25	Группа 2 n=24					
TNF- α / IL-4 >4,40	20 (80,00)	9 (37,50)	6,67 (1,85 – 24,02) p=0,003	80,0	62,5	68,9	75,0
Общий IgG, < 7,20 г/л	15 (60,00)	7 (29,17)	3,64 (1,10 – 11,96) p=0,031	60,0	70,8	68,0	63,0

ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал; Ч – чувствительность; С – специфичность; ПЦ⁺ и ПЦ⁻ – прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов; COV – оптимальный порог отсеечения; p – статистически значимые различия между группами 1 и 2, критерий согласия Пирсона «хи-квадрат» (χ^2) или точный критерий Фишера.

ко раз выше, чем у пациентов с БЭФ ИКБ ($p=0,013$, $p=0,015$, $p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно). В результате анализа параметров цитокинового статуса установлено, что в группе больных ЛФ КЭ по сравнению с пациентами с БЭФ ИКБ были в несколько раз увеличены шансы иметь значения, превышающие соответствующие COV, для показателей TNF- α ($p=0,015$), IL-8 ($p=0,030$), IL-6 ($p=0,012$), IL-10 ($p<0,001$), а также для соотношения цитокинов TNF- α /IL-4 ($p=0,003$). В то же время в группе пациентов с ЛФ КЭ по сравнению с группой больных БЭФ ИКБ были существенно повышены шансы иметь значения ниже соответствующих уровней COV для IL-4 ($p=0,032$) и показателя общего IgG ($p=0,031$).

С помощью ROC-анализа было установлено, что в отношении диагноза ЛФ КЭ по сравнению с БЭФ ИКБ из всех вышеперечисленных предикторов при соответствующих значениях COV «средним» качеством прогноза обладали показатели NEUT в периферической крови (AUC=0,70), НЛИ (AUC=0,69), содержание TNF- α (AUC=0,69), IL-8 (AUC=0,69), IL-4 (AUC=0,70) и общего IgG (AUC=0,69) в сыворотке крови, «хорошее» качество прогноза продемонстрировали IL-6 (AUC=0,75) и соотношение TNF- α /IL-4 (AUC=0,77), а показатели ИСНМ (AUC=0,82), уровни МДА (AUC=0,85), Т-лимфоцитов с МЯ (AUC=0,86) и IL-10 (AUC=0,97) показали «очень хорошую» или «отличную» прогностическую значимость. Чувствительность и специфичность таких предикторов, как NEUT, НЛИ, ИСНМ, МДА, количество Т-клеток с МЯ, TNF- α , IL-8, IL-10, общий IgG и соотношение TNF- α /IL-4, были хорошими или высокими. Высокую чувствительность и низкую специфичность показал параметр – IL-4 (84,0% и 45,80%). Наоборот, относительно низкую чувствительность и высокую специфичность имел IL-6 (48,0% и 87,50%). Все изученные параметры имели хорошую или отличную прогностическую ценность положительного и отрицательного результатов.

Анализ взаимосвязи между клинической симптоматикой и изученными показателями позволил установить, что в группе больных ЛФ КЭ параметр максимальных значений высоты лихорадки нахо-

дился в прямой корреляционной зависимости от количества нейтрофилов (NEUT) ($r=0,45$, $p=0,024$) и Т-лимфоцитов с МЯ ($r=0,81$, $p<0,001$) в периферической крови, от показателя ИСНМ ($r=0,78$, $p<0,001$), концентрации МДА ($r=0,93$, $p<0,001$), цитокинов TNF- α ($r=0,92$, $p<0,001$), IL-8 ($r=0,55$, $p=0,041$) и IL-6 ($r=0,43$, $p=0,031$), а также от соотношения TNF- α /IL-4 ($r=0,86$, $p<0,001$). Кроме того, в этой группе пациентов были обнаружены статистически значимые отрицательные корреляционные связи между максимальными значениями высоты лихорадки и содержанием общего IgG в крови ($r=-0,89$, $p<0,001$), концентрацией в сыворотке крови цитокинов IL-4 ($r=-0,95$, $p<0,001$), IL-10 ($r=-0,66$, $p<0,001$) и IFN- γ ($r=-0,50$, $p=0,011$).

В группе больных БЭФ ИКБ, в отличие от пациентов с ЛФ КЭ, параметр высоты лихорадки находился в прямой зависимости только от уровней 3 изученных показателей в периферической крови – от концентрации МДА ($r=0,86$, $p<0,001$), количества Т-лимфоцитов с МЯ ($r=0,45$, $p=0,029$), а также от концентрации IL-2 в сыворотке крови ($r=0,46$, $p=0,021$). Эта корреляционная связь ранее была установлена и другими авторами [21]. Кроме того, была выявлена отрицательная корреляционная зависимость между максимальными значениями высоты лихорадки у пациентов с БЭФ ИКБ и концентрацией в сыворотке крови IL-10 ($r=-0,60$, $p=0,002$).

Предполагают, что при клещевых инфекциях адекватность врожденного и Th1-опосредованного иммунного ответа на возбудитель играет решающую роль в предотвращении его диссеминации в ЦНС и внутренние органы, а следовательно, от этого во многом зависит клиническая форма как КЭ, так и ИКБ [5, 6, 22]. Кроме того, предполагают, что нейтрофилы имеют важное, хотя и малоизученное значение в иммунном ответе против возбудителей клещевых инфекций, в том числе и против вируса КЭ [5, 22, 23]. Показано, что количество нейтрофилов в крови и спинномозговой жидкости прямо коррелирует с тяжестью течения КЭ [22], а лейкоцитарные индексы интоксикации используются для дифференциальной диагности-

ки и определения степени тяжести некоторых вирусных инфекций [15, 16].

Полученные нами результаты в целом согласуются с данными других исследователей, которые также отмечали существенное повышение уровней различных биомаркеров окислительного стресса, включая МДА, а также уровней провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α и IL-6, у больных клещевыми инфекциями, а также констатировали зависимость этих показателей от тяжести течения заболевания, поскольку наиболее высокие их значения регистрировались при менингеальной и очаговой формах КЭ [4, 7, 8, 22]. Выявленные нами положительные корреляционные связи между максимальными значениями высоты лихорадки, которые в целом отражают тяжесть течения заболевания у обследованных нами больных ЛФ КЭ, и уровнями концентрации провоспалительных цитокинов, МДА и числом Т-клеток с цитогенетическими нарушениями, по-видимому, свидетельствуют о тесной патогенетической взаимосвязи между этими параметрами и клинической картиной.

Установлено, что как вирус КЭ, так и возбудитель ИКБ способны индуцировать повышенные уровни цитогенетических нарушений, включая образование МЯ [9, 10]. Цитогенетическая нестабильность иммунокомпетентных клеток является одним из признаков их функциональной и пролиферативной неполноценности, поскольку накопление повреждений ДНК может приводить к остановке митотического цикла, переходу клетки в состояние старения или к гибели путем апоптоза [9, 10]. Корреляционные зависимости между числом хромосомных аберраций в лимфоцитах периферической крови и концентрацией МДА в сыворотке крови ранее были установлены у больных ВИЧ-инфекцией и при ряде других заболеваний [10, 11].

Поэтому, по мнению некоторых авторов, определение в крови концентраций некоторых провоспалительных цитокинов, биомаркеров окислительного стресса и уровней лейкоцитарных индексов интоксикации можно использовать для прогнозирования исходов и мониторинга неблагоприятного клинического течения инфекционного процесса [7, 8, 13, 15, 24].

Показано, что, в отличие от более тяжелых менингеальных или нейроинвазивных форм, клещевые инфекции с легким течением и благоприятным исходом сопровождаются быстрым развитием механизмов врожденного иммунного ответа с активными реакциями фагоцитов, но с умеренно выраженным окислительным стрессом и повышением уровней провоспалительных цитокинов – TNF- α и IFN- γ , IL-8 и IL-6 в начале заболевания, которое сменяется снижением их концентраций в сыворотке крови в период реконвалесценции [5, 6, 25, 26].

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о поляризации иммунного ответа в сторону доминирования Th1-опосредованного пути в начале болезни у больных ЛФ КЭ, о тесной взаимосвязи между степенью тяжести клинической картины болезни, обусловленной прежде всего выраженностью лихорадочно-интоксикационного синдрома, и уровнями показателей, отражающих интенсивность воспаления и окислительного стресса, а также показывают некоторые различия в механизмах врожденного и приобретенного иммунного ответа в начале заболевания между группами пациентов с ЛФ КЭ и с БЭФ ИКБ, имеющих легкую или среднюю степень тяжести течения.

Заключение

Установлено, что больные ЛФ КЭ в начале заболевания по сравнению со здоровыми донорами в первую неделю болезни имели существенное повышение относительного количества нейтрофилов, лейкоцитарных индексов интоксикации – НЛИ и ИСНМ, биомаркера ПОЛ – МДА, показателя цитогенетических аберраций – числа Т-лимфоцитов с МЯ, а также концентраций провоспалительных цитокинов в сыворотке крови – TNF- α , IL-8, IL-6, IL-2, IFN- γ и соотношения TNF- α /IL-4, которые находились в прямой корреляционной зависимости от выраженности лихорадочно-интоксикационного синдрома. Это свидетельствовало о стимуляции окислительного стресса, активации нейтрофилов и о доминировании Th1-ответа у этой группы пациентов. В группе больных БЭФ ИКБ уровни этих показателей, за исключением относительного числа нейтрофилов, ИСНМ, концентрации IL-6 и IFN- γ , также были значительно выше, чем в контрольной группе. Вместе с тем, у больных с боррелиозной инфекцией уровни IL-4 и общего IgG в сыворотке крови превышали соответствующие значения в контроле, что, возможно, связано с относительно более активным Th2-опосредованным иммунным ответом в этой группе.

Показано, что прогностическое значение для раннего предварительного диагноза ЛФ КЭ по сравнению с БЭФ ИКБ в первую неделю болезни имели следующие параметры периферической крови: повышение числа нейтрофилов (AUC = 0,70) и Т-лимфоцитов с МЯ (AUC = 0,86), уровней НЛИ (AUC = 0,69) и ИСНМ (AUC = 0,82), концентрации МДА (AUC = 0,85), TNF- α (AUC = 0,69), IL-8 (AUC = 0,69), IL-6 (AUC = 0,75), IL-10 (AUC = 0,97) и соотношения TNF- α /IL-4 (AUC = 0,77), а также снижение концентрации IL-4 (AUC = 0,70) и общего IgG (AUC = 0,69) в сыворотке крови.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-20010, <https://>

rscf.ru/project/22-15-20010/ и средств Администрации Томской области.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Литература

- Иксодовые клещевые боррелиозы (этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика): методические указания / Ю.В. Лобзин [и др.] — М., 2007. — 46 с.
- Жукова, Н.Г. Клещевой энцефалит в Томской области (этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика, лечение) / Н.Г. Жукова, Н.И. Команденко, Л.Е. Подоплека. — Томск: STT, 2002. — 256 с.
- Ратникова, Л.И. Клинико-иммунологические особенности и критерии прогнозирования течения клещевого энцефалита / Л.И. Ратникова, Л.В. Тер-Багдасарян, Н.В. Печенкина // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2014. — № 4 (9). — С. 21 — 24.
- Эпидемиологическая и клинико-иммунологическая характеристика иксодовых клещевых боррелиозов и микст-форм клещевых инфекций на Южном Урале / А.Б. Конькова-Рейдман [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2009. — № 4 (47). — С. 12 — 23.
- Petnicki-Ocwieja T, Kern A. Mechanisms of *Borrelia burgdorferi* internalization and intracellular innate immune signaling. *Front Cell Infect Microbiol*. 2014 Dec 15;4:175. doi: 10.3389/fcimb.2014.00175
- Robertson SJ, Mitzel DN, Taylor RT, et al. Tick-borne flaviviruses: dissecting host immune responses and virus countermeasures. *Immunol Res*. 2009;43(1-3):172-86. doi: 10.1007/s12026-008-8065-6
- Łuczaj W, Moniuszko A, Jarocka-Karpowicz I, et al. Tick-borne encephalitis — lipid peroxidation and its consequences. *Scand J Clin Lab Invest*. 2016;76(1):1-9. doi: 10.3109/00365513.2015.1084040
- Ligor M, Olszowy P, Buszewski B. Application of medical and analytical methods in Lyme borreliosis monitoring. *Anal Bioanal Chem*. 2012 Mar;402(7):2233-48. doi: 10.1007/s00216-011-5451-z
- Цитогенетический статус и фенотипические свойства лимфоцитов периферической крови у больных иксодовым клещевым боррелиозом / Н.П. Пирогова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. — 2005. — Т.4, №3. — С. 43 — 48.
- Ryan EL, Hollingworth R, Grand RJ. Activation of the DNA damage response by RNA viruses. *Biomolecules*. 2016 Jan 6;6(1):2. doi: 10.3390/biom6010002
- Emerit I. Clastogenic factors as potential biomarkers of increased superoxide production. *Biomark Insights*. 2007 Dec 11;2:429-38.
- Bolognesi C, Fenech M. Micronucleus cytome assays in human lymphocytes and buccal cells. *Methods Mol Biol*. 2019; 2031:147-163. doi: 10.1007/978-1-4939-9646-9_8
- Mahittikorn A, Mala W, Srisuphanunt M, et al. Tumour necrosis factor- α as a prognostic biomarker of severe malaria: a systematic review and meta-analysis. *J Travel Med*. 2022 Jul 14;29(4):taac053. doi: 10.1093/jtm/taac053
- Iani FC, Caldas S, Duarte MM, et al. Dengue patients with early hemorrhagic manifestations lose coordinate expression of the anti-inflammatory cytokine IL-10 with the inflammatory cytokines IL-6 and IL-8. *Am J Trop Med Hyg*. 2016 Jul 6;95(1):193-200. doi: 10.4269/ajtmh.15-0537
- Chaloemwong J, Tantiworawit A, Rattanathamthee T, et al. Useful clinical features and hematological parameters for the diagnosis of dengue infection in patients with acute febrile illness: a retrospective study. *BMC Hematol*. 2018;18:20. doi: 10.1186/s12878-018-0116-1
- Возрастные аспекты изменения лейкоцитарных индексов при COVID-19 / И.В. Гребенникова [и др.]. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. — 2022. — № 87. — С. 9 — 15.
- Клинико-лабораторные предикторы прогноза исходов иксодовых клещевых боррелиозов / Н.С. Миноранская [и др.] // *Вестник РАМН*. — 2015. — Т. 70, № 3. — С. 378 — 385. doi: 10.15690/vramn.v70i3.1337
- Bogovič P, Lotrič-Furlan S, Avšič-Županc T, et al. Factors associated with severity of tick-borne encephalitis: a prospective observational study. *Travel Med Infect Dis*. 2018 Nov-Dec; 26:25-31. doi: 10.1016/j.tmaid.2018.10.003
- Гаврилов, В.Б. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой / В.Б. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Л.М. Мажуль // *Вопросы медицинской химии*. — 1987. — № 1. — С. 118 — 122.
- Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин. — 3-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 216 с.
- Мошкова, Д.Ю. Клинико-иммунологические особенности воспалительного процесса при боррелиозе / Д.Ю. Мошкова, М.Г. Авдеева // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2016. — Т 21, № 2.С. 86 — 92.
- Bogovič P, Lusa L, Korva M, et al. Inflammatory immune responses in the pathogenesis of tick-borne encephalitis. *J Clin Med*. 2019 May 22;8(5):731. doi: 10.3390/jcm8050731
- Naumenko V, Turk M, Jenne CN, et al. Neutrophils in viral infection. *Cell Tissue Res*. 2018 Mar;371(3):505-16. doi: 10.1007/s00441-017-2763-0
- Soundravally R, Hoti SL, Patil SA, et al. Association between proinflammatory cytokines and lipid peroxidation in patients with severe dengue disease around deferescence. *Int J Infect Dis*. 2014 Jan;18:68-72. doi: 10.1016/j.ijid.2013.09.022
- Atrasheuskaya AV, Fredeking TM, Ignatyev GM. Changes in immune parameters and their correction in human cases of tick-borne encephalitis. *Clin Exp Immunol*. 2003 Jan;131(1):148-54. doi: 10.1046/j.1365-2249.2003.02050.x
- Клинико-иммунологическая характеристика эритемной и безэритемной форм иксодового клещевого боррелиоза / Р.Т. Мурзабаева [и др.] // *Медицинский вестник Башкортостана*. — 2021. — Т. 16, № 3 (93). — С. 21 — 26.

References

- Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Yushchuk N.D., et al. Ixodes tick-borne borreliosis (etiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention): guidelines for physicians. Moscow; 2007. (in Russian)
- Zhukova N.G., Komandenko N.I., Podoplekina L.E. Tick-borne encephalitis in the Tomsk region (etiology, epidemiology, clinic manifestations, diagnosis, prevention, treatment). Tomsk: STT; 2002. (in Russian)
- Ratnikova L.I., Ter-Bagdasaryan L.V., Pechenkina N.V. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* (Infectious Diseases: News, Opinions, Training). 2014; 4 (9): 21-4. (in Russian)
- Konkova-Reidman A.B., Tarasov V.N., Teplova S.N., et al. *Epidemiologia i vakcinoprofilaktika* (Epidemiology and Vaccinal Prevention). 2009;4 (47):12-23. (in Russian)
- Petnicki-Ocwieja T, Kern A. Mechanisms of *Borrelia burgdorferi* internalization and intracellular innate immune signaling. *Front Cell Infect Microbiol*. 2014 Dec 15;4:175. doi: 10.3389/fcimb.2014.00175

6. Robertson SJ, Mitzel DN, Taylor RT, et al. Tick-borne flaviviruses: dissecting host immune responses and virus countermeasures. *Immunol Res.* 2009;43(1-3):172-86. doi: 10.1007/s12026-008-8065-6
7. Łuczaj W, Moniuszko A, Jarocka-Karpowicz I, et al. Tick-borne encephalitis – lipid peroxidation and its consequences. *Scand J Clin Lab Invest.* 2016;76(1):1-9. doi: 10.3109/00365513.2015.1084040
8. Ligor M, Olszowy P, Buszewski B. Application of medical and analytical methods in Lyme borreliosis monitoring. *Anal Bioanal Chem.* 2012 Mar;402(7):2233-48. doi: 10.1007/s00216-011-5451-z
9. Pirogova N.P., Novitskiy V.V., Khlusova M.Yu., et al. *Bulletin of Siberian medicine.* 2005; 4(3):43-8. (in Russian)
10. Ryan EL, Hollingworth R, Grand RJ. Activation of the DNA damage response by RNA viruses. *Biomolecules.* 2016 Jan 6;6(1):2. doi: 10.3390/biom6010002
11. Emerit I. Clastogenic factors as potential biomarkers of increased superoxide production. *Biomark Insights.* 2007 Dec 11;2:429-38.
12. Bolognesi C, Fenech M. Micronucleus cytome assays in human lymphocytes and buccal cells. *Methods Mol Biol.* 2019; 2031:147-163. doi: 10.1007/978-1-4939-9646-9_8
13. Mahittikorn A, Mala W, Srisuphanunt M, et al. Tumour necrosis factor- α as a prognostic biomarker of severe malaria: a systematic review and meta-analysis. *J Travel Med.* 2022 Jul 14;29(4):taac053. doi: 10.1093/jtm/taac053
14. Iani FC, Caldas S, Duarte MM, et al. Dengue patients with early hemorrhagic manifestations lose coordinate expression of the anti-inflammatory cytokine IL-10 with the inflammatory cytokines IL-6 and IL-8. *Am J Trop Med Hyg.* 2016 Jul 6;95(1):193-200. doi: 10.4269/ajtmh.15-0537
15. Chaloeuwong J, Tantiworawit A, Rattanathammethee T, et al. Useful clinical features and hematological parameters for the diagnosis of dengue infection in patients with acute febrile illness: a retrospective study. *BMC Hematol.* 2018;18:20. doi: 10.1186/s12878-018-0116-1
16. Grebennikova I.V., Lidokhova O.V, Makeeva A.V., et al. *Nauchno-meditsinskiy vestnik Tsentral'nogo Chernozem'ya.* 2022; (87):9-15. (in Russian)
17. Minoranskaya N.S., Sarap P.V., Andronova N.V., et al. *Vestnik RAMN (Annals of the Russian Academy of Medical Sciences).* 2015;70(3):378-85. (in Russian) doi: 10.15690/vramn.v70i3.1337
18. Bogovič P, Lotrič-Furlan S, Avšič-Županc T, et al. Factors associated with severity of tick-borne encephalitis: a prospective observational study. *Travel Med Infect Dis.* 2018 Nov-Dec; 26:25-31. doi: 10.1016/j.tmaid.2018.10.003
19. Gavrilov V.B., Gavrilova A.R., Mazhul' L.M. *Voprosy meditsinskoy khimii.* 1987; (1):118-122. (in Russian)
20. Petrie A, Sabin K. *Medical statistics at a glance.* 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (in Russian)
21. Moshkova D.Yu., Avdeeva M.G. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni.* 2016; 21(2):86-92.
22. Bogovič P, Lusa L, Korva M, et al. Inflammatory immune responses in the pathogenesis of tick-borne encephalitis. *J Clin Med.* 2019 May 22;8(5):731. doi: 10.3390/jcm8050731
23. Naumenko V, Turk M, Jenne CN, et al. Neutrophils in viral infection. *Cell Tissue Res.* 2018 Mar;371(3):505-16. doi: 10.1007/s00441-017-2763-0
24. Soundravally R, Hoti SL, Patil SA, et al. Association between proinflammatory cytokines and lipid peroxidation in patients with severe dengue disease around defervescence. *Int J Infect Dis.* 2014 Jan;18:68-72. doi: 10.1016/j.ijid.2013.09.022
25. Atrasheuskaya AV, Fredeking TM, Ignatyev GM. Changes in immune parameters and their correction in human cases of tick-borne encephalitis. *Clin Exp Immunol.* 2003 Jan;131(1):148-54. doi: 10.1046/j.1365-2249.2003.02050.x
26. Murzabaeva R.T., Sharifullina L.D., Abrashina N.A., et al. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana.* 2021; 16 (3 Pt 93):21-6. (in Russian).

Авторский коллектив:

Ильинских Екатерина Николаевна – профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Сибирского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: 8(3822)41-98-28, e-mail: infconf2009@mail.ru

Воронкова Ольга Владимировна – заведующая кафедрой биологии и генетики Сибирского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: 8(3822)901-101 доб. 1945, e-mail: Voronkova-ov@yandex.ru

Самойлов Кирилл Владимирович – ординатор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Сибирского государственного медицинского университета; тел.: 8(3822)41-98-28, e-mail: infsibgmu@list.ru

Семенова Алина Васильевна – ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Сибирского государственного медицинского университета; тел.: 8(3822)41-98-28, e-mail: infsibgmu@list.ru

Хасанова Резеда Рахматуловна – доцент кафедры биологии и генетики Сибирского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(3822)901-101 доб. 1945, e-mail: hasanova_rezeda@mail.ru

Буланьков Юрий Иванович – заведующий лабораторией экспертной диагностики СПИД и инфекционных заболеваний центра клинической лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., доцент; тел.: 8(812)292-34-93, e-mail: Dr.bulankov@mail.ru

Некрасов Владимир Николаевич – врач центра клинической лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: 8(812)292-34-93, e-mail: nekrossov@list.ru

Петрова Екатерина Игоревна – и.о. заведующего кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Сибирского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: 8(3822)41-98-28, e-mail: infsibgmu@list.ru

Колганова Галина Николаевна – студент педиатрического факультета Сибирского государственного медицинского университета; тел.: 8(3822)41-98-28, e-mail: gala.kolganova_s@mail.ru