

sian Journal of Cardiology. – 2019. – Vol. 24, № 2. – P. 44-52.

9. Kryzhanovsky S.A., Sirotin B.Z., Zhmerenetsky K.V., Kryzhanovskaya S. Yu. Study of microcirculatory functions in patients with paroxysmal and constant atrial fibrillation // Far Eastern Medical Journal. – 2012. – № 4. – P. 6-9.

10. Lang T.A., Sesik M. How to describe statistics in medicine. A guide for authors, editors and reviewers / Transl. from English / Ed. by Leonov V.P. – M.: Practical Medicine, 2011. – 480 p.

11. Leonov V.P. Logistic regression and ROC-analysis. URL: http://www.biometrika.tomsk.ru/logit_4.htm.

12. Makeeva N.P., Balakhonova N.P., Kurakina L.V., Kamshilina L.S. Microcirculation in patients with systemic scleroderma during treatment using hyperbaric oxygenation // Clin. Med. – 1989. – Vol. 67, № 6. – P. 107-109.

13. Sirotin B.Z., Korneeva N.V. Vascular permeability and intravascular erythrocyte aggregation in young people after smoking cessation // Ther. Arch. – 2017. – Vol. 89, № 4. – P. 35-38.

14. ACR/EULAR Classification Criteria for Scleroderma. – London: BMJ Publishing Group Ltd, 2013.

15. Dinsdale G., Moore T., O'Leary N., et al. Quantitative outcome measures for systemic sclerosis-related Microangiopathy – Reliability of image acquisition in Nailfold Capillaroscopy // Microvasc Res. – 2017. – № 113. – P. 56-59.

16. Smith V., Herrick A.L., Ingegnoli F., and al. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis // Autoimmun Rev. – 2020. – Vol. 19, № 3. – P. 102-458.

Координаты для связи с авторами: Корнеева Наталья Вячеславовна – д-р мед. наук, доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии, ORCID 0000-0001-9878-180X; Жмеренецкий Константин Вячеславович – д-р мед. наук, член-корр. РАН, ректор ДВГМУ, e-mail: zhmerenetsky@list.ru, ORCID 0000-0002-6790-3146; Ковалева Мария Александровна – аспирант кафедры дополнительного профессионального образования ДВГМУ, e-mail: conte-de-foret@yandex.ru; ORCID 0000-0003-3353-1919; Неврычева Елена Викторовна – канд. мед. наук, зав. кафедрой сестринского дела, доцент кафедры терапии и профилактической медицины КГБОУ ДПО ИПКЗС, тел. +7-914-548-87-02, e-mail: zlatoid2009@mail.ru, ORCID 0000-0002-9629-7878.



<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2021-4-3>

УДК 616.993+616-092(571.620)

Е.В. Мокрецова¹, Г.С. Томилка¹, О.А. Лебедько^{1,2}, Ю.Г. Ковальский¹,
Н.Ю. Якушева¹, А.Ю. Щупак¹, В.В. Малеев³

СОСТОЯНИЕ ОКСИДАТИВНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ КЛЕЩЕВЫМ РИККЕТСИОЗОМ, ОБУСЛОВЛЕННЫМ R. HEILONGJIANGENSIS, ВЫЯВЛЕННЫХ НА ЮГЕ ХАБАРОВСКОГО КРАЯ

¹Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-30-53-11, e-mail: rec@mail.fesmu.ru;
²Хабаровский филиал ФГБНУ «Дальневосточный центр физиологии и патологии дыхания» –
НИИ охраны материнства и детства, 680022, ул. Воронежская, 49, кор. 1, г. Хабаровск;
³Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, ул. Новогиреевская, 3а, г. Москва

Резюме

Проведено исследование оксидативного статуса у пациентов с клещевым риккетсиозом, обусловленным R. heilongjiangensis, без сопутствующих хронических заболеваний в стадии декомпенсации. Установлено, что в разгаре заболевания у больных клещевым риккетсиозом, обусловленным R. heilongjiangensis, происходило достоверное повышение показателей хемилюминесценции относительно группы сравнения, указывающее на выраженную активацию процессов свободнорадикального окисления.

В динамике заболевания, а именно в периоде реконвалесценции, исследуемые показатели хемилюминесценции оставались по-прежнему значительно повышенными относительно группы сравнения, при этом достоверно повышаясь относительно разгара заболевания, что свидетельствовало об участии кислородсодержащих свободных радикалов в патогенезе клещевого риккетсиоза, обусловленного R. heilongjiangensis.

Ключевые слова: клещевые трансмиссивные инфекции, риккетсиоз, оксидативный стресс.



E.V. Mokretsova¹, G.S. Tomilka¹, O.A. Lebed'ko^{1,2}, Yu.G. Kovalskiy¹, N.Yu. Yakusheva¹, A.Yu. Shchupak¹, V.V. Maleev³

THE STATE OF THE OXIDATIVE STATUS IN PATIENTS WITH TICK-BORNE RICKETTSIOSIS CAUSED BY R. HEILONGJIANGENSIS, IDENTIFIED IN THE SOUTH OF THE Khabarovsk Territory

¹Far Eastern State Medical University;

²Khabarovsk branch of the Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute for the Protection of Motherhood and Childhood, Khabarovsk;

³Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow

Abstract

The state of the oxidative status was studied in patients with tick-borne rickettsiosis caused by *R. heilongjiangensis*, without concomitant chronic diseases in the decompensation stage. It was revealed that at the peak of the disease in patients with tick-borne rickettsiosis caused by *R. heilongjiangensis*, there was a pronounced activation of free radical oxidation processes. This was indicated by a significant increase in chemiluminescence indicators relative to the comparison group. In the dynamics of the disease, namely in the period of convalescence, the studied chemiluminescence indicators remained significantly elevated relatively to the comparison group, remaining notably increased compared to the peak of the disease, that indicated the participation of oxygen-containing free radicals in the pathogenesis of tick-borne rickettsiosis caused by *R. heilongjiangensis*.

Key words: tick-borne vector-borne infections, rickettsiosis, oxidative stress.

Одной из самых актуальных и распространённых на территории Дальнего Востока природно-очаговых инфекций является клещевой риккетсиоз (КР) [4]. Это заболевание относится к группе клещевых пятнистых лихорадок и повсеместно широко распространено, однако на разных географических территориях его этиологический фактор различен [2]. В предыдущих исследованиях было показано, что этиологическим агентом клещевого риккетсиоза в Хабаровском крае является *R. heilongjiangensis*, особенности которого мало изучены, в том числе и патогенетические аспекты [4]. При этом, экономическая составляющая данной проблемы достаточно велика, учитывая отсутствие специфической профилактики, растущую заболеваемость, существенную долю трудоспособного населения среди заболевших, высокую стоимость стационарного лечения. Решению этой проблемы будет способствовать и изучение отдельных механизмов патогенеза заболевания для совершенствования патогенетической терапии.

Известно, что процессы свободнорадикального окисления отражают патогенетические особенности

большинства заболеваний, в том числе инфекционных, объективно указывая на степень тяжести поражения тканей [3]. Нарушение баланса между окислительным стрессом, являющимся следствием усиленного образования активных форм кислорода, и антирадикальной системой, представленной в первую очередь антиоксидантными ферментами с целью утилизации кислородсодержащих свободных радикалов (ROS) с последующим восстановлением поврежденных клеточных макромолекул и мембран, приводит к резкой интенсификации свободнорадикальных процессов [5, 6].

В доступной нам литературе отсутствуют сведения о нарушении свободнорадикального окисления у больных клещевыми риккетсиозами, обусловленных *R. Heilongjiangensis*.

Предметом настоящего исследования явилась оценка состояния окислительного статуса у больных клещевым риккетсиозом, обусловленным *R. heilongjiangensis*, с целью углублённого понимания отдельных сторон патогенеза, в том числе и дальнейшего совершенствования комплексной терапии данного заболевания.

Материалы и методы

Соблюдение юридически-правовых норм (одобрение этического комитета, информированное добровольное согласие пациента) позволило провести клинко-лабораторное обследование 82 пациентов в возрасте от 18 до 85 лет (средний возраст 60,3±1,8 года) с клещевым риккетсиозом, обусловленным *R. heilongjiangensis*, получавших стационарное лечение в инфекционном отделении КГБУЗ «Городская клиническая больница № 10» министерства здравоохранения Хабаровского края. В исследования были включены пациенты со среднетяжёлой формой клещевого риккетсиоза без сопутствующих декомпенсированных хронических заболеваний, так как они составили доминирующую группу среди госпитализированных. Среди них было 42 мужчины (51,2 %) и 40 женщин (48,8 %).

Диагноз установлен клинко-эпидемиологически, а также во всех случаях подтверждён выделением

ДНК *Rickettsiae heilongjiangensis* из сыворотки крови с помощью наборов «РеалБест ДНК *Rickettsiae species*», «РеалБест ДНК *Rickettsiae sibirica/Rickettsiae heilongjiangensis*» (АО «Вектор-Бест», Новосибирск).

Метод хемилюминесценции (ХМЛ), использующийся для оценки процессов свободнорадикального окисления в сыворотке крови больных при поступлении в инфекционное отделение (в разгаре заболевания), а также при выписке (период реконвалесценции), включал:

1. Регистрацию ХМЛ на люминесцентном спектрометре LS 50B «PERKIN ELMER».

2. Исследование спонтанной и индуцированной Fe^{2+} ХМЛ:

2.1. светосуммы за 1 минуту спонтанной ХМЛ (S_{sp}), величина которой коррелирует с интенсивностью генерации активных кислородных метаболитов;

2.2. максимум быстрой вспышки (h) индуцированной ХМЛ, свидетельствующий о содержании гидроперекисей липидов;

2.3. светосуммы (S_{ind-1}) за 2 минуты после «быстрой» вспышки, отражающую скорость накопления перекисных радикалов липидной природы.

3. Анализ кинетики ХМЛ, инициированной H_2O_2 в присутствии люминола [1]:

3.1. светосуммы в присутствии люминола (S_{lum}), свидетельствующей об интенсивности образования гидроксил-радикалов;

3.2. максимум свечения (H), указывающему на потенциальную способность биологического объекта к перекисному окислению;

3.3. светосуммы за 2 минуты ХМЛ (S_{ind-2}), величина которой обратно пропорциональна

активности антиоксидантной антирадикальной защиты (АОРЗ).

Интенсивность ХМЛ, измеренная в милливольтках, рассчитывалась на 1 мл сыворотки и выражалась в относительных единицах.

Группу сравнения составили 30 человек (12 женщин и 18 мужчин), условно здоровых, в возрасте 25–65 лет.

Обработка полученных цифровых данных проводилась с помощью персонального компьютера на базе процессора Intel® Core® i3-7300, операционной системы Windows 10 с использованием программы Microsoft Office Excel 2007. Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием t-критерия Стьюдента. Достоверность различий оценивалась по значениям, соответствующим $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты исследованных параметров оксидативного статуса представлены в таблице.

Таблица

Показатели хемилюминесценции (в относительных единицах) в сыворотке крови у пациентов с клещевым риккетсиозом, обусловленным *R. heilongjiangensis*, в динамике заболевания ($M \pm m$)

Показатели	Группа сравнения (n=30)	В разгаре заболевания (n=82)	В период реконвалесценции (n=82)
S_{sp}	$0,0035 \pm 0,0009$	$0,0146 \pm 0,0008^*$	$0,0186 \pm 0,0009^{**}/***$
S_{ind-1}	$0,0069 \pm 0,0019$	$0,0271 \pm 0,0012^*$	$0,0351 \pm 0,0018^{**}/***$
h	$0,0062 \pm 0,0009$	$0,0216 \pm 0,0010^*$	$0,0275 \pm 0,0013^{**}/***$
S_{lum}	$0,0037 \pm 0,0009$	$0,0144 \pm 0,0007^*$	$0,0194 \pm 0,0009^{**}/***$
S_{ind-2}	$0,0071 \pm 0,0024$	$0,0323 \pm 0,0016^*$	$0,0401 \pm 0,0020^{**}/***$
H	$0,0065 \pm 0,0010$	$0,0432 \pm 0,0031^*$	$0,0367 \pm 0,0015^{**}/***$

Примечание. * – достоверность различий между показателями в разгаре заболевания по отношению к группе сравнения, $p < 0,05$; ** – достоверность различий показателей в группе сравнения и периоде реконвалесценции, $p < 0,05$; *** – достоверность различий показателей в разгаре заболевания и периоде реконвалесценции, $p < 0,05$; **** – достоверность различий показателей в разгаре заболевания и периоде реконвалесценции, $p > 0,05$.

Полученные данные указывают на выраженную активацию процессов свободнорадикального окисления в разгаре заболевания у больных клещевым риккетсиозом, обусловленным *R. heilongjiangensis*. Это,

прежде всего, достоверное повышение всех показателей ROS относительно группы сравнения ($p < 0,05$):

- 1) четырехкратное усиление интенсивности генерации свободных радикалов (S_{sp});
- 2) значительное усиление гидроксильных радикалов (S_{lum}) и продукции перекисных метаболитов липидной природы (S_{ind-1}) – в 3,9 раза;
- 3) повышение концентрации гидроперекисей липидов (h) в 3,5 раза;
- 4) существенное угнетение активности антиоксидантной антирадикальной защиты (S_{ind-2}) в 4,6 раза;
- 5) потенциальная способность к перекисному окислению (H), увеличенная в 6,6 раза.

В динамике заболевания, а именно в период реконвалесценции, исследуемые показатели хемилюминесценции оставались по-прежнему значимо повышенными относительно группы сравнения, при этом достоверно повышаясь относительно разгара заболевания. На этом фоне недостоверно снижалась перекисная резистентность исследуемого субстрата ($p > 0,05$).

Таким образом, повышение активности показателей оксидативного статуса у больных клещевым риккетсиозом, обусловленным *R. heilongjiangensis*, свидетельствует об их роли в патогенезе данного заболевания. Продолжающееся увеличение факторов оксидативного стресса в периоде реконвалесценции может указывать на то, что клиническое выздоровление не отражает патогенетическое завершение инфекции.

Выводы

1. Впервые проведенное исследование оксидативного статуса в сыворотке крови больных среднетяжелой формой клещевого риккетсиоза на юге Хабаровского края, обусловленного *R. heilongjiangensis*, выявило в разгаре заболевания активизацию процессов свободнорадикального окисления и подавление антиоксидантной антирадикальной защиты.

2. Исследуемые хемилюминесцентные показатели оксидативного статуса сыворотки крови больных среднетяжелой формой клещевого риккетсиоза, обу-

словленного *R. heilongjiangensis*, в периоде реконвалесценции оставались высокими и имели тенденцию к дальнейшему повышению, так как достоверно отличались от таковых в разгаре заболевания.

3. Полученные результаты являются основанием для дальнейших исследований, направленных на установление связи процессов свободнорадикального окисления со степенью тяжести клещевого риккетсиоза, обусловленного *R. heilongjiangensis*, и возможной коррекции терапии.



Литература

1. Арутюнян А.В. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: методические рекомендации. – СПб.: Наука. – 2000. – 198 с.
2. Карань Л.С., Мокрецова Е.В., Щучинова Л.Д., Неталиева С.Ж., Григорьева Я.Е., Фёдорова Л.Б., Журенкова О.Б., Томилка Г.С., Малеев В.В. Сравнительный анализ эффективности выявления ДНК риккетсий группы клещевых пятнистых лихорадок в разных видах клинического материала и возможность видовой идентификации возбудителя методом ПЦР // Инфекционные болезни. – 2015. – Т. 13, № 2. – С. 25-29.
3. Лебедько О.А., Тимошин С.С. Активные кислородные метаболиты как универсальные мессенджеры процессов сигнальной трансдукции // Дальневосточный медицинский журнал. – 2004. – № 4. – С. 95-98.
4. Медяников О.Ю., Сидельников Ю.Н., Иванов Л.И., Fournier P.E., Tarasevich I.V., Raoult D. Дальневосточный клещевой риккетсиоз – новая нозологическая единица, но хорошо известное заболевание // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2005. – № 6. – С. 61-62.
5. Palma F.R., He C., Danes J.M., Coelho D.R., Sampaio V.P., Gantner B.N., Bonini M.G. Mitochondrial Superoxide Dismutase: What the established, the intriguing, and the novel reveal about a key cellular redox switch // Antioxid Redox Signal. – 2020, jan 22, doi: 10, 1089/ars.2019.7962.
6. Vrba J., Modrianský M. Oxidative burst of Kupffer cells: target for liver injury treatment // Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. – 2002. – Vol. 146. – № 2. – P. 15-20.

Literature

1. Arutyunyan A.V. Methods for assessing free radical oxidation and the antioxidant system of the body: methodological recommendations. – St. Petersburg: Nauka, 2000. – 198 p.
2. Karan L.S., Mokretsova E.V., Shchuchinova L.D., Netalieva S.Zh., Grigoryeva Ya.E., Fedorova L.B., Zhurenkova O.B., Tomilka G.S., Maleev V.V. Comparative analysis of the effectiveness of detecting the DNA of rickettsia of the tick-spot fever group in different types of clinical material and the possibility of species identification of the pathogen by PCR // Infectious Diseases. – 2015. – Vol. 13, № 2. – P. 25-29.
3. Lebedko O.A., Timoshin S.S. Active oxygen metabolites as universal messengers of signal transduction processes // Far Eastern Medical Journal. – 2004. – № 4. – P. 95-98.
4. Medyannikov O.Yu., Sidelnikov Yu.N., Ivanov L.I., Fournier P.E., Tarasevich I.V., Raoult D. Far Eastern tick-borne rickettsiosis is a new nosological unit, but a well-known disease // Far Eastern Journal of Infectious Pathology. – 2005. – № 6. – P. 61-62.
5. Palma F.R., He C., Danes J.M., Coelho D.R., Sampaio V.P., Gantner B.N., Bonini M.G. Mitochondrial Superoxide Dismutase: What the established, the intriguing, and the novel reveal about a key cellular redox switch // Antioxid Redox Signal. – 2020, jan 22, doi: 10, 1089/ars.2019.7962.
6. Vrba J., Modrianský M. Oxidative burst of Kupffer cells: target for liver injury treatment // Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. – 2002. – Vol. 146, № 2. – P. 15-20.

Координаты для связи с авторами: Мокрецова Евгения Викторовна – канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ДВГМУ, тел. +7-962-584-09-21, e-mail: bremer68@mail.ru; Томилка Геннадий Степанович – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ДВГМУ, e-mail: genntom@mail.fesmu.ru; Лебедько Ольга Антоновна – д-р мед. наук, директор Хабаровского филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, ведущий научный сотрудник ЦНИЛ ДВГМУ, e-mail: leoaf@mail.ru; Ковальский Юрий Григорьевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой биологической химии и клинической лабораторной диагностики ДВГМУ, e-mail: kovalyura@mail.ru; Якушева Наталья Юрьевна – канд. фармацевт. наук, доцент кафедры фармации и фармакологии ДВГМУ, e-mail: whiteout@mail.ru; Щупак Александр Юрьевич – канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой клинической токсикологии и экстремальной медицины ДВГМУ, e-mail: schupakalex@mail.ru; Малеев Виктор Васильевич – академик РАН, д-р мед. наук, проф., советник директора по научной работе Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва), e-mail: maleyev@pcr.ru.

