



Оригинальное исследование  
УДК 616.922-002.3(571.62)  
<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-3-3>

## НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА КРОВИ БОЛЬНЫХ КЛЕЩЕВЫМ РИККЕТСИОЗОМ, ОБУСЛОВЛЕННЫМ RICKETTSIAE HEILONGJIANGENSIS, В ХАБАРОВСКОМ КРАЕ

Евгения Викторовна Мокрецова<sup>1✉</sup>, Геннадий Степанович Томилка<sup>2</sup>, Юрий Григорьевич Ковальский<sup>3</sup>, Наталья Юрьевна Якушева<sup>4</sup>, Александр Юрьевич Щупак<sup>5</sup>

<sup>1-5</sup>Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия

<sup>1</sup>[brem68@mail.ru](mailto:brem68@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-9492-2660>

<sup>2</sup>[genntom@mail.fesmu.ru](mailto:genntom@mail.fesmu.ru), <https://orcid.org/0000-0002-8785-2147>

<sup>3</sup>[kovalyura@mail.ru](mailto:kovalyura@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-7433-6285>

<sup>4</sup>[whiteout@mail.ru](mailto:whiteout@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-1561-5465>

<sup>5</sup>[schupakalex@mail.ru](mailto:schupakalex@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6255-7638>

**Аннотация.** Проведено проспективное исследование некоторых показателей цитокинового статуса крови больных 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 статистически значимое повышение показателей ИЛ-6, ИЛ-8, TNF относительно группы сравнения, указывающее на интенсивность деструктивно-воспалительных и восстановительных процессов.

В динамике заболевания, а именно в периоде ранней реконвалесценции, исследуемые показатели цитокинового статуса крови больных клещевым риккетсиозом, обусловленным *R. heilongjiangensis*, оставались высокими, достоверно отличаясь от таковых в разгаре заболевания.

**Ключевые слова:** клещевые трансмиссивные инфекции, риккетсиоз, цитокиновый статус

**Для цитирования:** Некоторые показатели цитокинового статуса крови больных клещевым риккетсиозом, обусловленным *Rickettsiae heilongjiangensis*, в Хабаровском крае / Е.В. Мокрецов, Г.С. Томилка, Ю.Г. Ковальский и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2023. – № 3. – С. 18-21. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-3-3>.

## SOME INDICATORS OF THE BLOOD CYTOKINE STATUS IN PATIENTS WITH TICK-BORNE RICKETTSIOSIS CAUSED BY RICKETTSIAE HEILONGJIANGENSIS IDENTIFIED IN THE KHABAROVSK TERRITORY

Evgeniya V. Mokretsova<sup>1✉</sup>, Gennady S. Tomilka<sup>2</sup>, Yuri G. Kovalskiy<sup>3</sup>, Natalia Yu. Yakusheva<sup>4</sup>, Alexander Yu. Schupak<sup>5</sup>

<sup>1-5</sup>Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

<sup>1</sup>[brem68@mail.ru](mailto:brem68@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-9492-2660>

<sup>2</sup>[genntom@mail.fesmu.ru](mailto:genntom@mail.fesmu.ru), <https://orcid.org/0000-0002-8785-2147>

<sup>3</sup>[kovalyura@mail.ru](mailto:kovalyura@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-7433-6285>

<sup>4</sup>[whiteout@mail.ru](mailto:whiteout@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-1561-5465>

<sup>5</sup>[schupakalex@mail.ru](mailto:schupakalex@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6255-7638>

**Abstract.** A study of some indicators of the blood cytokine status in patients with tick-borne rickettsiosis caused by *R. heilongjiangensis*, without concomitant chronic diseases in the decompensation stage, was carried out. It was revealed that at the peak of the disease in patients with tick-borne rickettsiosis caused by *R. heilongjiangensis*, there was a statistically significant increase in IL-6, IL-8, TNF relative to the comparison group, indicating the intensity of destructive-inflammatory and regenerative processes. In the dynamics of the disease, namely in the period of early convalescence, the studied indicators of the blood cytokine status in patients with tick-borne rickettsiosis caused by *R. heilongjiangensis* remained high, being significantly different from those at the peak of the disease.

**Keywords:** tick-borne vector-borne infections, rickettsiosis, cytokine status



**For citation:** Some indicators of the blood cytokine status in patients with tick-borne rickettsiosis caused by *rickettsiae heilongjiangensis* identified in the Khabarovsk territory / E.V. Mokretsova, G.S. Tomilka, Yu.G. Kovalskiy, et al. // Far Eastern medical journal. – 2023. – № 3. – P. 18-21. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-3-3>.

Бактериальные инфекции, передающиеся клещами, представляют серьёзную проблему для здравоохранения Дальнего Востока. Клещевой риккетсиоз (КР) в этой группе неизменно занимает лидирующую позицию: на территории Хабаровского края в течение последних лет наблюдается значительный рост заболеваемости этой инфекцией (на 75 % с 2015 по 2019 год) [1]. КР относится к группе клещевых пятнистых лихорадок и является распространённой клещевой трансмиссивной инфекцией, эндемичной для средних широт Евразийского континента, однако на разных географических территориях его этиология различна [3]. В частности, на территории Хабаровского края возбудителем КР является *R. heilongjiangensis*, на что мы обращали внимание в предыдущих публикациях [2]. Изучение отдельных клинико-патогенетических аспектов клещевого риккетсиоза, распространённого на территории Хабаровского края, по-прежнему актуально, наряду с необходимостью совершенствования патогенетической терапии этой инфекции.

Гиперпродукция цитокинов является определяющим моментом в развитии воспалительных реакций при многих инфекционных заболеваниях. В частности, установлена решающая роль соотношения продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, отражающего интенсивность деструктивно-воспалительных и восстановительных процессов в патогенезе инфекционных заболеваний [4, 6]. В доступной нам литературе отсутствуют сведения об исследовании цитокинового статуса у больных клещевым риккетсиозом, обусловленным *R. heilongjiangensis*.

#### Материалы и методы

После получения письменного информированного согласия пациента в соответствии с международными этическими требованиями (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации), предъявляемыми к медицинским манипуляциям с участием человека, проведено проспективное рандомизированное клинико-лабораторное обследование 27 пациентов (16 мужчин и 11 женщин) с клещевым риккетсиозом, обусловленным *R. heilongjiangensis*, получавших стационарную специализированную медико-санитарную помощь в инфекционном отделении КГБУЗ «Городская клиническая больница» имени профессора А.М. Войно-Ясенецкого министерства здравоохранения Хабаровского края. Медиана и перцентиль возраста составили 62 (52÷69) года.

Группу сравнения составили 30 человек, сопоставимых по возрасту ( $p < 0,05$ ), у которых кровь исследовалась однократно. Соотношение женщин и мужчин было 12:18, соответственно.

Диагноз установлен на основании клинико-эпидемиологических данных и лабораторно, с использованием наборов «РеалБест ДНК *Rickettsiae species*»,

Вместе с тем, изучение показателей цитокинов в крови, их значение в развитии клинических проявлений острой стадии клещевого риккетсиоза, способствует выявлению дополнительных критериев оценки степени тяжести и прогноза заболевания.

Предметом настоящего исследования явилась оценка некоторых показателей цитокинового статуса крови больных клещевым риккетсиозом, обусловленным *R. heilongjiangensis*, с целью углублённого понимания отдельных сторон патогенеза и, в дальнейшем, разработки критериев оценки степени выраженности оксидативного стресса, отражающего тяжесть заболевания.

Согласно критериям, предложенным А.С. Симбирцевым в 2004 г. [5], характеризующим биологические и биохимические свойства цитокинов, было решено исследовать некоторые показатели цитокинового статуса:

- интерлейкин 4 (IL-4), продуцируемый Т-лимфоцитами, стимулирующий ранние этапы дифференцировки В-лимфоцитов, синтез Ig E;
- интерлейкин 6 (IL-6), активирующий продукцию белков острой фазы воспаления и способствующий регуляции воспаления;
- интерлейкин 8 (IL-8), усиливающий генерацию активных форм кислорода, а также играющий роль активатора нейтрофилов;
- фактор некроза опухолей (TNF), являющийся одним из основных провоспалительных цитокинов с антимикробной активностью, активирующий продукцию свободных радикалов.

«РеалБест ДНК *Rickettsiae sibirica/Rickettsiae heilongjiangensis*» (АО «Вектор-Бест», Новосибирск) для обнаружения ДНК *rickettsiae heilongjiangensis* в сыворотке крови.

Первая проба крови взята в период разгара (на 4-5 дни болезни), вторая – в стадии ранней реконвалесценции (через 8-10 дней от момента госпитализации).

На базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России оценивали количественное содержание сывороточных провоспалительных (IL-6, IL-8, TNF) и противовоспалительных (IL-4) цитокинов в динамике болезни. При определении уровня цитокинов в анализируемых образцах использовался набор реагентов для определения концентрации интерлейкинов в сыворотке крови (АО «Вектор-Бест», Россия) методом твердофазного иммуноферментного анализа с чувствительностью пикограмм на миллилитр (пг/мл).

Математическая обработка части полученных цифровых данных проводилась непараметрическими методами на персональном компьютере (процессор Intel® Core® i3-7300, операционная система



Windows 10 с использованием программы Microsoft Office Excel 2007), включая определение средних величин (M), ошибки средней (m), медианы и перцентильного интервала (Me (25 %; 75 %)). Для сравнения

значений численных характеристик групп использовался критерий Манна – Уитни. Значения считались статистически достоверными при уровне значимости равным 1 % или 5 %.

### Результаты и обсуждение

Результаты исследованных параметров цитокинового статуса представлены в таблице.

**Таблица – Некоторые показатели цитокинового статуса (пг/мл) в сыворотке крови у пациентов с клещевым риккетсиозом, обусловленным *R. heilongjiangensis*, в динамике заболевания (M±m)**

Показатели	Группа сравнения (n=30)	В разгаре заболевания (n=27)	В период ранней реконвалесценции (n=27)
IL-4	0,1996±0,0128	0,2367±0,0456, P <sub>1</sub> <0,05	0,2107±0,0499, P <sub>2</sub> >0,05, P <sub>3</sub> >0,05
IL-6	1,0919±0,0942	61,7222±6,0923, P <sub>1</sub> <0,01	8,8396±1,6332, P <sub>2</sub> <0,01, P <sub>3</sub> <0,01
IL-8	4,5523±0,3135	24,0222±1,8659, P <sub>1</sub> <0,01	37,8593±5,8938, P <sub>2</sub> <0,01, P <sub>3</sub> >0,05
TNF	1,0783±0,0692	10,3940±1,1040, P <sub>1</sub> <0,01	3,9930±0,1659, P <sub>2</sub> <0,01, P <sub>3</sub> <0,01

*Примечание.* P<sub>1</sub> – достоверность различий между показателями в разгаре заболевания и группой сравнения;

P<sub>2</sub> – достоверность различий показателей в периоде ранней реконвалесценции по отношению к группе сравнения;

P<sub>3</sub> – достоверность различий показателей в разгаре заболевания и периоде ранней реконвалесценции.

У больных клещевым риккетсиозом, обусловленным *R. heilongjiangensis*, в разгаре заболевания наблюдалось достоверное повышение (эмпирическое значение p<0,01 в зоне значимости) в сыворотке крови всех исследуемых провоспалительных цитокинов (маркеров Th1 типа иммунного ответа), что определяет выраженность интоксикационно-воспалительного синдрома.

В динамике отмечалось статистически значимое снижение уровня IL-6 и TNF (в 7 и 2,6 раза соответственно) относительно разгара заболевания, но с сохранением различия относительно группы сравнения (p<0,01). Синергическое влияние этих цитокинов способствует синтезу белков острой фазы. Сверхпродукция фактора некроза опухоли приводит к активации свободных радикалов и сигналу к апоптозу [7].

Уровень эндогенного хемоаттрактанта IL-8, напротив, достоверно повышался на всем протяжении заболевания, возрастая в период ранней реконвалесценции относительно разгара до полутора раз (p<0,01). Являясь индуктором генерации активных форм кислорода, данный провоспалительный медиатор может рассматриваться как один из активаторов оксидативного стресса.

Концентрация противовоспалительного агента (IL-4) в период ранней реконвалесценции достоверно не отличалась от группы сравнения, что может указывать на минимальную стимуляцию пролиферации иммунокомпетентных клеток (Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и натуральных киллеров), синтеза иммуноглобулина (маркеров Th2 типа иммунного ответа).

Таким образом, повышение активности исследуемых цитокинов у больных клещевым риккетсиозом, обусловленным *R. heilongjiangensis*, свидетельствует об их роли в формировании воспалительных реакций при КР. Продолжающийся рост уровня IL-8 в периоде ранней реконвалесценции может указывать на то, что клиническое выздоровление не отражает патогенетическое завершение инфекции.

### Выводы

1. Впервые проведенное проспективное исследование цитокинового статуса в сыворотке крови больных среднетяжёлой формой клещевого риккетсиоза в Хабаровском крае выявило в разгаре заболевания активизацию провоспалительных цитокинов.

2. Показатели исследуемых провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных среднетяжёлой формой клещевого риккетсиоза в периоде ранней реконвалесценции оставались высокими, статистически значимо отличаясь от таковых в группе сравнения.

3. Уровень эндогенных хемоаттрактантов в сыворотке крови больных среднетяжёлой формой клещевого риккетсиоза достоверно повышался как в период

разгара заболевания, так и в период ранней реконвалесценции.

4. Исследование цитокинового статуса в динамике болезни отражает степень выраженности ранней воспалительной реакции, развитие иммунного ответа и могут использоваться для определения степени тяжести и прогнозирования исходов клещевого риккетсиоза.

5. Полученные результаты являются основанием для дальнейших исследований, направленных на установление связи активации цитокинов с выраженностью оксидативного стресса, отражающего степень тяжести клещевого риккетсиоза.

### Список источников

- Захарычева Т.А., Семенов В.А., Бондаренко Т.Е., Этенко Д.А., Троценко О.Е. и др. Современный клещевой энцефалит и другие клещевые инфекционные заболевания в Хабаровском крае и Кемеровской области (Кузбассе) // Дальневосточный медицинский журнал. – 2022. – № 3. – С. 6-12.



2. Карань Л.С., Мокрецова Е.В., Щучинова Л.Д., Томилка Г.С., Малеев В.В. и др. 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. Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Транквилевский Д.В., Савельев Д.А. и др. Особенности эпидемической ситуации по сибирскому клещевому тифу и другим клещевым риккетсиозам в Российской Федерации, прогноз на 2019 г. // Проблемы особо опасных инфекций. – 2019. – № 1. – С. 89-97.
4. Сташкевич Д.С., Филиппова Ю.Ю., Бурмистрова А.Л. Актуальные вопросы иммунологии: система цитокинов, биологическое значение, генетический полиморфизм, методы определения: методическое пособие // Челябинск: Цицеро. – 2016. – 82 с.
5. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16-22.
6. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека // Медицинский академический журнал. – 2013. – Т. 1, № 3. – С. 18-41.
7. Ильинских Е.Н., Замятина Е.В., Галактионова О.И. Продукция цитокинов, активация окислительных процессов и индукция цитогенетических нарушений у больных иксодовым клещевым боррелиозом // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, № 5. – С. 164.

### References

1. Zakharycheva T.A., Semenov V.A., Bondarenko T.E., Etenko D.A., Trotsenko O.E., et al. Modern tick-borne encephalitis and other tick-borne infectious diseases in the Khabarovsk Territory and the Kemerovo Region (Kuzbass) // Far Eastern Medical Journal. – 2022. – № 3. – P. 6-12.
2. Ilinskikh E.N., Zamyatina E.V., Galaktionova O.I. Production of cytokines, activation of oxidative processes and induction of cytogenetic disorders in patients with ixodid tick-borne borreliosis // Medical Immunology. – 2015. – Vol. 17, № 5. – P. 164.
3. Karan L.S., Mokretsova E.V., Shchuchinova L.D., Tomilka G.S., Maleev V.V., et al. Comparative analysis of the efficiency of DNA detection of rickettsiae of the tick-borne spotted fevers 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.
4. Rudakov N.V., Shpynov S.N., Trankvilevsky D.V., Saveliev D.A., et al. Peculiarities of the epidemic situation in Siberian tick-borne typhus and other tick-borne rickettsiosis in the Russian Federation, forecast for 2019 // Problems of Particularly Dangerous Infections. – 2019. – № 1. – P. 89-97.
5. Simbirtsev A.S. Cytokines: classification and biological functions // Cytokines and Inflammation. – 2004. – Vol. 3, № 2. – P. 16-22.
6. Simbirtsev A.S. Cytokines in the pathogenesis of human infectious and non-infectious diseases // Medical Academic Journal. – 2013. – Vol. 1, № 3. – P. 18-41.
7. Stashkevich D.S., Filippova Yu.Yu., Burmistrova A.L. Topical issues of immunology: cytokine system, biological significance, genetic polymorphism, methods of determination: study guide. – Chelyabinsk: Tsitsero. – 2016. – 82 p.

**Вклад авторов:** все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Contribution of the authors:** the authors contributed equally to this article.

The authors declare no conflicts of interests.

**Статья принята к публикации** 11.07.2023.

**The article was accepted for publication** 11.07.2023.

