

исторический и современный аспекты // Антибиотики. 1998. — №5. — С. 28-40.

3. Моргацкий Н.В., Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В. Иммунопатогенетические особенности клещевого энцефалита у детей и новые подходы к терапии // Медицинская иммунология. — 2007. — Т.9. — №2-3. — С. 235-236.

4. Насырова Р.Ф., Рязанцева Н.В., Жукова Н.Г. и др. Молекулярные и клеточные основы патогенеза клещевого энцефалита // Бюллетень сибирской медицины. — 2006. — Приложение 1. — С. 42-51.

5. Пигаревский В.Е. Полиморфноядерный лейкоцит и макрофаг в реакциях гиперчувствительности // Архив патологии. — 1983. — №11. — С. 14-22.

6. Пирогова Н.П., Карпова М.Р., Новицкий В.В. Избранные вопросы состояния клеточных факторов резистентности при клещевых природно-очаговых микст-инфекциях. // Бюллетень сибирской медицины. — 2006. — Прил. 1. — С. 144-150.

7. Попонникова Т.В., Пиневиц О.С., Бедарева Т.Ю., Вахрамеева Т.Н. Особенности терапии в остром периоде клещевых микст-инфекций с поражением нервной системы у детей и подростков // Сибирский консилиум. 2007. — №8. — С.11-15.

8. Чалый Ю.В., Котлинский К.В., Шолух А.М., Войтенко Н.Н. Изучение закономерностей индукции синтеза ИЛ-8 под действием нейтрофильных дефензинов in vitro // Медицинская иммунология. — 2005. — Т.7. №5-6. — С. 579-582.

9. Van Wetering, Mannesse-Lazeroms S.P.G., Van Sterkenburg M.A.J.A., et al. Effect of defensins on interleukin-8 synthesis in airway epithelial cells. // Am. J. Physiol. — 1997. — Vol. 272— L888— L896.

10. Scott M.G., Vreugdenhil A.C., Buurman W.A. et al. Cationic antimicrobial peptides block the binding of lipopolysaccharide (LPS) to LPS binding protein. // Immunol. — 2000. — Vol. 164 — P. 549-553.

Адрес для переписки: Бедарева Татьяна Юрьевна, врач-невролог, аспирант кафедры неврологии ГУЗ Кемеровская областная больница. 8(3842)521689. bt528320@rambler.ru.

© ВАХРАМЕЕВА Т.Н., ПОПОННИКОВА Т.В., ВАВИН Г.В., БЕДАРЕВА Т.Ю. — 2008

### СОСТОЯНИЕ КИСЛОРОД ЗАВИСИМОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕЙКОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И РЕГУЛЯТОРНЫХ СВОЙСТВ ДЕФЕНЗИНОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМАХ КЛЕЩЕВЫХ ИНФЕКЦИЙ

Т.Н. Вахрамеева, Т.В. Попонникова, Г.В. Вавин, Т.Ю. Бедарева

(Кемеровская государственная медицинская академия; Кемеровская областная клиническая больница)

**Резюме.** Исследовано состояние кислород зависимой функциональной активности лейкоцитов периферической крови и регуляторных свойств дефензинов при различных клинических формах клещевых инфекций у 52 больных. Анализ биоцидности нейтрофилов при менингеальных формах микст-инфекций и моно-инфекций показал максимальную функциональную активность клеток в остром периоде микст-инфекций в отличие от иксодового клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита.

**Ключевые слова:** кислород зависимая функциональная активность лейкоцитов, клещевой боррелиоз, клещевой энцефалит.

### CONDITION OF OXIGEN DEPENDED FUNCTIONAL ACTIVITY OF LEUKOCYTES OF PERIFERAL BLOOD AND REGULATIVE PECULIARITIES OF DEFENSINS IN DIFFERENT CLINICAL FORMS OF TICK-BORENE INFECTIONS

T.N. Vakhrameeva, T.V. Poponnikova, G.V. Vavin, T.Yu. Bedareva

(Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo Regional Hospital, Kemerovo, Russia)

**Summary.** Condition of oxygen depended functional activity of peripheral blood leukocytes and regulative peculiarities of the defensins in 52 patients with different clinical forms of tick-borne infections were researched. Analysis of the biocide activity of neutrophils showed that the functional activity in the meningeal forms of mixed infections during acute period was more manifesting then in cases of tick-borne borreliosis and tick-borne encephalitis.

**Key words:** oxygen depended functional activity of leukocytes, tick-born borreliosis, tick-born encephalitis.

В настоящее время активно изучаются значение и роль нейтрофилов в противовирусной защите. Нейтрофилы обладают защитным потенциалом, который реализуется при их активации. Одним из таких защитных факторов являются дефензины, рассматриваемые в качестве соединений, опсонизирующих микроорганизмы при фагоцитозе и воспалении [2,3,4]. Наряду с этой активностью, дефензины могут проявлять функциональные свойства, важные в реализации защитно-приспособительных реакций организма, как при инфекции, так и воздействии других неблагоприятных факторов окружающей среды. Известна их роль в повышении проницаемости сосудов микроциркуляторного русла как непосредственно, так и путем дегрануляции тучных клеток, а следова-

тельно и способность влиять на течение фагоцитарного и воспалительных процессов, выступая в роли регуляторных молекул [2,4,9]. Как показали проведенные ранее исследования, дефензины обладают противовирусной активностью и являются мощным хемоаттрактантами для моноцитов. При стимуляции нейтрофилов дефензины выделяются во внеклеточное пространство и накапливаются в биологических жидкостях организма. Поэтому эти катионные белки способны оказывать не только защитное, но и повреждающее действие на организм хозяина, обладая цитотоксической активностью [1,4,5,10]. Исследование изменений регуляторных свойств дефензинов и состояния кислород зависимой функциональной активности лейкоцитов периферической крови при инфекционной

патологии является актуальной теоретической и практической задачей. При клещевых инфекциях с поражением нервной системы данные аспекты системного воспалительного процесса изучены недостаточно [7,8].

Цель работы — определение содержания дефензинов в крови при различных клинических формах клещевых инфекций в динамике заболевания и оценка диагностической и прогностической значимости показателей дефензинов в качестве критерия системного воспалительного ответа при данной патологии.

### Материалы и методы

Содержание дефензинов в плазме крови определяли с помощью иммуноферментного анализа. Контролем служил HNP-1 (human neutrophil peptide-1). Плазму получали путём центрифугирования при 3000 об/мин крови, взятой с консервантом (3,8% цитрат натрия) в соотношении 9:1. замороженные образцы плазмы до исследования хранили при  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Для определения цитохимических показателей функциональной активности лейкоцитов периферической крови использовался спонтанный НСТ-тест. Реакция основана на восстановлении нитросинего тетразолия до диформаза. Результат выражался в процентах диформаза-позитивных клеток на 100 нейтрофилов. Для определения функционального резерва нейтрофилов проводился индуцированный НСТ-тест с использованием в качестве индуктора 0,1% раствора зимозана (Sigma, США).

Индекс стимуляции (ИС) рассчитывался отношением показателей иНСТ и сНСТ-тестов. НСТ — тест определяет итоговую реакцию одной из ключевых ферментативных систем, ответственных за цитотоксический потенциал лейкоцитов, за счёт вырабатываемых ими активных форм кислорода, а их дополнительная стимуляция выявляет функциональные резервы биоцидности клеток. Поэтому результаты, получаемые при постановке НСТ-теста, достоверно отражают не только сам процесс повреждения, но и динамику его развития и исход [6].

Проведен анализ 52 клинических случаев клещевых инфекций, обследованных и получивших лечение в клинике неврологии КемГМА. Среди обследованных больных клещевой энцефалит (КЭ) диагностирован в 19 (37%) случаях, иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) — в 7 (14%), гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ) — в 2 (4%), микст-инфекция КЭ и ИКБ — в 20 (45%), ИКБ и ГАЧ — в 1 (2%).

Лихорадочные формы клещевых инфекций составили — 34 (65%) случая, менингеальные — 15 (29%), менингоэнцефалитические — 3 (6%).

Этиология инфекций подтверждена иммунологическими методами. Определение специфических антител (IgG, IgM) к возбудителю ИКБ — в парных сыворотках крови проводили методом ИФА (ELISA) при помощи стандартных диагностических наборов («ДАКО», Дания). Антитела к вирусу КЭ определяли в реакции торможения гемагглютинации с антигеном вируса по общепринятой методике. Специфические антитела (IgG, IgM) к МЭЧ и ГАЧ в парных сыворотках крови у всех больных

определяли методом ИФА с использованием рекомбинантных тест-систем производства ООО «Омикс (С-Пб). Всем больным проведены общие клинические, биохимические и нейрофизиологические исследования в динамике заболевания.

### Результаты и обсуждение

При лихорадочных формах заболевание развивалось во всех случаях остро, с подъёма температуры тела до  $38-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ , сохранявшегося в течении 5-10 дней. У 4,3% до развития лихорадки наблюдались продромальные симптомы в виде недомогания, снижения аппетита, головной боли и боли в мышцах. При лихорадочной форме микст — инфекции отмечено более длительное течение лихорадки в сравнении с моно-инфекциями ( $p<0,05$ ) КЭ и ИКБ. Общемозговые симптомы, такие как головная боль, тошнота, рвота, симптомы менингизма, встречались реже при моно-инфекции, а степень их выраженности уменьшалась по мере увеличения возраста.

При изучении особенностей клинического анализа крови было выявлено, что общее количество лейкоцитов в большинстве случаев (51-68%) соответствовало норме на всем протяжении болезни. Однако, у детей раннего возраста лейкоцитоз имел место в 15,4%, а в 21,6% наблюдалась лейкопения. Отмечено, что количество лейкоцитов коррелировало с выраженностью лихорадки. Тенденция к сдвигу лейкоцитарной формулы влево на второй неделе болезни наблюдалась практически у всех больных ( $p<0,01$ ), однако склонность к наиболее быстрой нормализации соотношения палочкоядерных и сегментоядерных форм нейтрофилов отмечалась у подростков ( $p<0,05$ ), наблюдалось умеренное повышение СОЭ, часто не сопровождавшееся лейкоцитозом. С первых дней болезни при лихорадочной форме микст-инфекций наблюдался лимфоцитоз до  $39,3\pm 2,6\%$ , который постепенно снижался на протяжении последующих дней до  $40,3\pm 3,1\%$ , что существенно не отличалось от лихорадочных форм моно-инфекций. Нормализация указанных изменений происходила на 4-6 сутки от начала заболевания.

Сравнительный анализ показателей НСТ-теста и их динамики при соответствующих клинических формах КЭ и ИКБ выявил закономерную максимальную мобилизацию биоцидного потенциала при микст-инфекциях в отличие от моно-инфекций. Так, при лихорадочной форме КЭ в остром периоде с-НСТ-тест составлял  $5,7\pm 0,2\%$ , что значительно меньше в сравнении с микст-инфекцией ( $p<0,05$ ). И-НСТ был несколько ниже, чем при микст-инфекциях, составляя в среднем  $35,2\pm 2,5\%$  ( $p>0,05$ ), а ИС существенно превышал данный показатель при микст-инфекциях, составляя  $6,1\pm 0,4$  ( $p<0,05$ ). В период регресса общеинфекционных проявлений с-НСТ-тест при лихорадочной форме КЭ незначительно снижался ( $5,4\pm 0,2\%$ ), достоверно не отличаясь от нормы, а и-НСТ-тест повышался до  $39,6\pm 2,6\%$ . Резерв биоцидности нейтрофильных гранулоцитов существенно повышался в динамике, что проявлялось ростом ИС до  $7,8\pm 0,4$  ( $p<0,05$ ).

При ИКБ в стадии ранней диссеминации в разгар клинических проявлений с-НСТ-тест был выше, чем при лихорадочной форме КЭ, составляя в среднем  $7,3\pm 0,8\%$  ( $p<0,05$ ), но несколько ниже,

чем при микст-инфекциях ( $p > 0,05$ ). В период регресса общеинфекционного синдрома данный показатель приближался к нормальным значениям ( $6,0 \pm 0,3$ ).

Показатели и-НСТ существенно не отличались от таковых при лихорадочной форме КЭ в соответствующие периоды, но были ниже, чем при микст-инфекциях, составляя в среднем  $37,2 \pm 2,5\%$  в первые дни и  $42,2 \pm 2,4\%$  в период ранней реконвалесценции. ИС в остром периоде составлял  $6,7 \pm 0,4$ , что значительно больше в сравнении с микст-инфекциями ( $p < 0,01$ ) и сопоставимо с данным показателем при лихорадочной форме КЭ. В период регресса общеинфекционных проявлений ИС при ИКБ повышался до  $7,9 \pm 0,5$ , что также сопоставимо с данным показателем при КЭ и выше, чем при микст-инфекциях ( $p < 0,05$ ).

Сравнительный анализ показателей количества дефензинов и их динамики при соответствующих клинических формах КЭ и ИКБ выявил закономерно максимальные значения при микст-инфекциях в отличие от ИКБ и КЭ. Так, при лихорадочной форме КЭ в остром периоде показатели дефензинов составляли  $84,0 \pm 18,5$  ng/ml, что значительно меньше в сравнении с микст-инфекциями и ИКБ ( $p < 0,05$ ). В период регресса общеинфекционных проявлений количество дефензинов при лихорадочной форме КЭ снижалось до  $65,0 \pm 12,3$  ng/ml, достигая практически нормальных показателей.

При ИКБ в стадии ранней диссеминации в разгар клинических проявлений уровень дефензинов был выше, чем при лихорадочной форме КЭ, составляя в среднем  $115,0 \pm 17,4$  ng/ml ( $p < 0,05$ ), и несколько ниже, чем при микст-инфекциях ( $124,0 \pm 9,8$ ). В период регресса общеинфекционного синдрома данный показатель снижался, не достигая нормальных значений и составлял  $82,0 \pm 7,3$  ng/ml при ИКБ, что также сопоставимо с данным показателем при микст-инфекциях ( $87,0 \pm 8,7$  ng/ml), и несколько выше, чем при КЭ.

В динамике заболевания уровень дефензинов имел тенденцию к восстановлению и соответствовал клинической выраженности общеинфекционного синдрома в определенные периоды заболевания. При микст-инфекциях отмечался закономерно более высокий уровень дефензинов в сравнении с моно-инфекциями. Выше изложенное позволяет рассматривать дефензины в качестве острофазных показателей воспаления, характеризующих степень участия нейтрофилов в этой реакции. Полученные данные свидетельствуют о том, что нейтрофилы участвуют в антимикробной защите не только в качестве фагоцитов, но и как клетки, продуцирующие биологически активные продукты с регуляторными свойствами.

При анализе клинических проявлений менингеальной формы установлено, что тяжесть заболевания существенно уменьшалась с возрастом детей, по-видимому, связано с особенностями созревания иммунной системы. Длительность лихорадки колебалась от 7,8 до 13,6 дней, причём продолжительность второй лихорадочной волны при двухволновом течении при микст-инфекции была больше ( $7,4 \pm 0,8$  дня), чем при КЭ ( $5,9 \pm 0,8$  дня) и не отличалась при ИКБ. Выраженность синдрома интоксикации также уменьшалась с возрастом, составляя в среднем от 4,2 до 7,8 дня. Менингеальные симптомы при микст-инфекции

сохранялись в течении  $11,9 \pm 0,9$  дня в отличие от КЭ ( $6,3 \pm 0,8$  дня) и ИКБ ( $7,2 \pm 0,6$  дня). При этом в ликворе цитоз составлял  $69,8 \pm 11$  клеток в 1 мкл. при микст-инфекции, что меньше, чем при КЭ ( $97,9 \pm 14,7$ ) и ИКБ ( $73,2 \pm 59,9$ ). Продолжительность общемозговых изменений коррелировало с воспалительными изменениями в ликворе. Значимой связи уровня лейкоцитоза в периферической крови с изменениями ликворе не выявлено.

При менингеальной форме микст-инфекции отмечено значительное возрастание биоцидности нейтрофильных гранулоцитов, что проявлялось увеличением показателей с-НСТ-теста до  $13,8 \pm 0,9\%$ , что в 1,7 раз больше, чем при лихорадочной форме. Выраженное увеличение биоцидности нейтрофилов в остром периоде менингеальной формы микст-инфекции коррелировало со среднемаксимальной температурой тела ( $r = 0,67$ ,  $p < 0,05$ ) и воспалительными изменениями в ликворе ( $r = 0,5$ ,  $p < 0,05$ ). Индуцированный НСТ-тест возрастал до  $48,8 \pm 2,7\%$  ( $p < 0,05$ ) в сравнении с лихорадочной формой, однако ИС при этом значительно снижался — до  $3,2 \pm 0,3$ , что в 1,5 раз ниже, чем при лихорадочной форме ( $p < 0,01$ ).

При повторном исследовании, которое проводилось при купированном общеинфекционном синдроме и в условиях нормального состава ликвора в большинстве случаев с-НСТ-тест снижался до  $10,7 \pm 0,5\%$  ( $p < 0,05$ ), превышая данный показатель при лихорадочной форме в 1,76 раз. Индуцированный НСТ-тест при повторном исследовании возрастал незначительно — до  $53,8 \pm 2,5\%$ . Однако, существенное возрастание показателей ИС — до  $5,8 \pm 0,3$ , что в 1,8 раз больше в сравнении с острым периодом, характеризовало закономерное повышение биоцидного потенциала нейтрофилов и соответствовало регрессу клинических симптомов. При этом ИС не достигал значений, выявленных при лихорадочной форме.

Тенденция к максимальному мобилизации биоцидного потенциала отмечалась и при менингеальных формах моно-инфекций, но выраженность этих значений была меньше, чем при микст-инфекции. Так, при менингеальной форме КЭ в остром периоде с-НСТ-тест был значительно ниже, чем при микст-инфекции ( $p < 0,01$ ), в динамике прослеживалась тенденция к нормализации данного показателя, который снижался до  $7,96 \pm 0,83\%$ . ИС в остром периоде был выше уровня, отмеченного при микст-инфекции ( $p < 0,05$ ), и возрастал в динамике до  $6,4 \pm 0,62$ , характеризуя восстановление биоцидного потенциала и соответствуя нормализации общего состояния, коррелируя при этом с регрессом воспалительных изменений в ликворе ( $r = -0,6$ ,  $p < 0,05$ ).

При ИКБ с-НСТ-тест повышался до  $7,7 \pm 0,8\%$ , что в 1,8 раз меньше, чем при микст-инфекции ( $p < 0,01$ ), и снижался в динамике заболевания. ИС составлял  $5,9 \pm 0,4$  и впоследствии повышался до  $7,0 \pm 0,3$ . Данный показатель как в остром периоде, так и в период ранней реконвалесценции превышал таковой при менингеальной форме микст-инфекции и КЭ, что свидетельствует о снижении кислород зависимой биоцидности нейтрофильных гранулоцитов и максимальной сохранности биоцидного потенциала при ИКБ.

Анализ биоцидности нейтрофилов при менингеальных формах микст-инфекции и моно-

инфекций показал максимальную функциональную активность клеток в остром периоде микст-инфекции. При моно-инфекциях биоцидная активность нейтрофильных гранулоцитов менее выражена, а ее резервы существенно не отличались от нормы.

Сравнительный анализ показателей количества дефензинов и их динамики при соответствующих клинических формах КЭ и ИКБ выявил закономерно максимальные значения при микст-инфекции в отличие от ИКБ и КЭ. Так, при менингеальной форме КЭ в остром периоде показатели дефензинов составляли  $80 \pm 8,5$  ng/ml, что значительно меньше в сравнении с микст-инфекцией ( $110 \pm 6,3$  ng/ml) и несколько выше, чем при ИКБ в стадии ранней диссеминации в разгар клинических проявлений ( $65 \pm 9,3$  ng/ml).

В период регресса общеинфекционных проявлений количество дефензинов при менингеальной форме КЭ значительно снижалось до  $62 \pm 8,3$  ng/ml, достигая практически нормальных показателей. При микст-инфекции уровень дефензинов был выше, чем при менингеальной форме КЭ, и составлял в среднем  $90 \pm 7,4$  ng/ml ( $p < 0,05$ ), значительно превышая таковые значения при ИКБ ( $50 \pm 6,8$  ng/ml,  $p < 0,05$ ), колебания которых были в пределах нормальных показателей уровня дефензинов.

Отмечено, что развивающиеся воспалительные изменения в ликворе коррелируют с ростом уровня дефензинов, а длительно сохраняющееся повышение свидетельствовать о затяжном течении менингита, что характеризовало продолжавшийся воспалительный процесс, и может способствовать объективизации тяжести течения инфекции не смотря на регресс общеинфекционных и менингеальных симптомов и нормализацию лейкоцитарной формулы.

При менингоэнцефалической форме наблюдалось тяжелое состояние с выраженными симптомами интоксикации и общемозговыми симптомами, угнетения сознания до уровня сопора и комы. В нескольких случаях отмечался судорожный синдром, а также определялись различные очаговые симптомы. Менингеальный синдром и общеинфекционные проявления были более продолжительными при микст-инфекции в отличие от КЭ. Как и при менингеальной форме микст-инфекции при менингоэнцефалите наблюдался сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Воспалительные изменения в ликворе проявлялись смешанным или лимфоцитарным цитозом  $144,5 \pm 37,3$  клеток в 1 мкл.

Показатели сНСТ-теста при менингоэнцефалите смешанной этиологии варьировали от 2,6 до 12,7%, что меньше, чем при менингите ( $p < 0,05$ ). Отмечались низкие показатели иНСТ-теста  $28,0 \pm 2,6\%$ , что в 1,7 раз ниже в сравнении с менингитом ( $p < 0,01$ ). ИС снижался до  $2,1 \pm 0,2$  ( $p < 0,05$ ), что в 2,7 раз ниже в сравнении с менингеальной формы и в 3,1 раз ниже в сравнении с лихорадочной формой. Снижение показателей ИС в сочетании с нарастанием значений сНСТ-теста в динамике соответствовало неблагоприятному течению болезни.

Угнетение биоцидной активности нейтрофилов при менингоэнцефалите в сравнении с менингитом наблюдалось и при КЭ. Показатель с-НСТ-теста в первые дни болезни составлял  $6,9 \pm 1,2\%$  ( $p < 0,05$ ), но в динамике, в отличие от менингоэнцефалит при микст-инфекции, несколько снижался,

составляя в среднем  $6,2 \pm 0,3\%$ . Индуцированная биоцидная активность клеток была сопоставима с данным показателем при микст-инфекции, составляя  $39,7 \pm 1,6$  остром периоде и  $38,2 \pm 2,5\%$  в период регресса общеинфекционных проявлений. ИС был существенно выше, чем при микст-инфекции и составлял  $5,0 \pm 0,3$  ( $p < 0,05$ ), но в последующем снижался до  $4,5 \pm 0,5$ , характеризуя тенденцию к истощению биоцидного потенциала нейтрофилов, но оставаясь в 2 раза выше, чем при микст-инфекции. При менингоэнцефалитической форме КЭ, не смотря на тенденцию к угнетению биоцидности нейтрофилов, отмечен более высокий уровень биоцидного потенциала клеток, что характеризует относительную сохранность репаративных способностей организма и соответствует менее тяжелому течению болезни при КЭ в сравнении с микст-инфекцией микст-инфекции.

При менингоэнцефалитической форме течения инфекции отмечались и наибольшие темпы нарастания концентрации дефензинов в отличии от лихорадочных и менингеальных форм.

Анализ показателей количества дефензинов и их динамика при соответствующих клинических формах КЭ и микст-инфекции выявил закономерно максимальные значения при микст-инфекции микст-инфекций в отличие от КЭ.

Таким образом, в динамике заболевания уровень дефензинов имел четкую тенденцию к восстановлению и соответствовал клинической выраженности общеинфекционного синдрома в определенных периоды инфекционного процесса. При микст-инфекции отмечалась закономерно более высокий уровень дефензинов в сравнении с моно-инфекциями. Выше изложенное позволяет рассматривать дефензины в качестве острофазных показателей воспаления, характеризующих степень участия нейтрофилов в этой реакции. Полученные данные свидетельствуют о том, что нейтрофилы участвуют в антимикробной защите не только в качестве фагоцитов, но и как клетки, продуцирующие биологически активные продукты с регуляторными свойствами. При этом иммунопротективное действие дефензинов служит положительным моментом в подавлении постинфекционной иммуносупрессии. Отмечено, что уровни концентрации дефензинов при менингеальной форме заболевания были менее выраженными, чем при лихорадочной, что обусловлено их накоплением в очаге преимущественного действия инфекционного агента. При этом воспалительные изменения в ликворе коррелировали с ростом уровня дефензинов, но длительно сохраняющееся повышение свидетельствовало о затяжном течении менингита, что характеризовало продолжавшийся воспалительный процесс, и может способствовать объективизации тяжести течения инфекции не смотря на регресс общеинфекционных и менингеальных симптомов, а также нормализацию лейкоцитарной формулы. Анализ биоцидности нейтрофилов при менингеальных формах микст-инфекций и моно-инфекций показал максимальную функциональную активность клеток в остром периоде микст-инфекций, что коррелировало с максимальными значениями концентрации дефензинов при микст-инфекцией в отличие от ИКБ и КЭ.

**Исследование поддержано грантом Президента РФ МД-3485.2007.7**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Долгушин И.И. Роль нейтрофилов в регуляции антимикробной резистентности. // Вестник Российской Академии Медицинских наук. — 2002. — №3 — С. 16-21.
2. Кудин А.П. Содержание дефензинов у детей с генерализованными формами менингококковой инфекции. // Российский педиатрический журнал. — 2001. — №5. — С. 9-11.
3. Кокряков В.Н., Ковальчук Л.В., Алешина Г.М., Шамова О.В. Катионные противомикробные пептиды как молекулярные факторы иммунитета: мультифункциональность. // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунологии. — 2006. — №2. — С. 98-105.
4. Кокряков В.Н. Биология антибиотиков животного происхождения. — СПб., Наука, 1999.
5. Кравцов А.Л., Шмельников Т.П., Лоцманова Е.Ю., Клюева С.Н., Шуковская Т.Н. Феномен внеклеточной бактерицидности нейтрофилов и механизмы защиты бактерий от действия лейкоцитарной эластазы. // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2007. — №1. — С. 49-52.
6. Маянский А.Н., Викеман М.Е. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия: Метод, рекомендации. — Казань, 1979.
7. Попонникова Т.В., Пиневиц О.С. Современные особенности клещевых микс-инфекций у детей. // Сибирский консилиум. — 2006. — №4. — С. 39-43.
8. Попонникова Т.В., Вахрамеева Т.Н., Галиева Г.Ю. Изменения кислород зависимой биоцидности и морфологических особенностей лейкоцитов крови при микст-инфекции клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза у детей. // Актуальные проблемы клещевых нейроинфекций. // Медицина в Кузбассе. — 2008. — №5. — С. 121-125.
9. Ganz T. Antimicrobial polypeptides. // J. Leukoc. Biol. — 2004. — 75. — P. 34-38.
10. Yang D., Biragyn A., Hoover D.M., et al. Multiple roles of antimicrobial defensins, cathelicidins, and eosinophil-derived neurotoxin in host defense. // Annu. Rev. Immunol. — 2004. — Vol.22. — P. 170-175.

© ГАЛИЕВА Г.Ю., ПОПОННИКОВА Т.В., ВАВИН Г.В. — 2008

### НЕЙРОНСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ЕНОЛАЗА И БЕЛОК NS-100 КАК ВОЗМОЖНЫЕ МАРКЕРЫ ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ОСТРЫХ КЛЕЩЕВЫХ НЕЙРОИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ

Г.Ю. Галиева, Т.В. Попонникова, Г.В. Вавин

(Кемеровская областная клиническая больница, Кемеровская государственная медицинская академия)

**Резюме.** Исследованы концентрации нейронспецифической енолазы и белка NS-100 в сыворотке крови и ликворе в остром периоде клещевых инфекций у 60 детей в возрасте от 4-х до 16 лет. Увеличение концентрации белка NS-100 в сыворотке крови и ликворе отмечено при всех формах клещевых инфекций. Значительное увеличение содержания белка NS-100 в сыворотке крови и ликворе соответствовало тяжелому течению менингеальных и менингоэнцефалитических форм клещевых инфекций. Полученные данные свидетельствуют о связи уровня концентрации белка NS-100 с тяжестью поражения ЦНС и клиническими проявлениями болезни.

**Ключевые слова:** острые клещевые нейроинфекции, дети, нейронспецифическая енолаза, белок NS-100.

### NEURON-SPECIFIC ENOLASE AND PROTEIN NS-100 AS POSSIBLE MARKERS OF DAMAGE OF NERVOUS SYSTEM IN TICK-BORNE INFECTIONS IN CHILDREN

G. Galieva, T. Poponnikova, G.V. Vavin

(Kemerovo Regional Hospital, Kemerovo State Medical Academy, Russia)

**Summary.** We evaluated clinical and laboratory findings in 60 patients of 4-16 years old. Data showed that in all forms of tick-borne infections NS-100 concentration increased. In meningeal forms of tick-borne infections the NS-100 level was highest in cases of prolonged progression. The results let conclude that increasing of NS-100 concentration in all clinical forms of tick-borne infections reflexes the severity of CNS disturbances and their correlation with clinical manifestations.

**Key words:** tick-borne infections of nervous system, children, neuron-specific enolase, protein NS-100.

В настоящее время, благодаря улучшению серологической диагностики клещевых инфекций происходит расширение спектра изучаемых клещевых инфекций, увеличивается количество выявляемых микст-форм клещевых инфекций [4,6,7]. В Кузбассе ежегодно регистрируется клинически манифестная клещевая микст-инфекция инфекция у детей в 12-33% случаев [6,7]. Последние десятилетия в нейроиммунологии активно изучаются функции нейроспецифических белков (НСБ) в качестве маркеров поражения нервной системы. Нейроспецифические белки, в частности нейронспецифическая енолаза (НСЕ) и белок NS-100

выполняют одновременно несколько функций: участвуют в миелинообразовании, синаптической передаче нервного импульса, катализируют специфический метаболизм, обеспечивают работу транспортных систем клеток ионных каналов, молекулярные механизмы обучения и памяти [5]. Иммуногистохимические исследования на основе моноклональных антител к НСЕ выявили этот антиген только в нейронах. Это позволяет рассматривать НСЕ как высокоспецифический маркер нейронов [1]. Значительное количество работ посвящено роли НСЕ при нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера,