

DOI: <https://doi.org/10.17816/EID121351>

# Ферменты лимфоцитов как показатель активности иммунного ответа при иксодовом клещевом боррелиозе

М.Г. Авдеева<sup>1</sup>, Д.Ю. Мошкова<sup>1</sup>, Л.П. Блажняя<sup>1</sup>, Е.В. Козырева<sup>2</sup><sup>1</sup> Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация<sup>2</sup> Специализированная клиническая инфекционная больница, Краснодар, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Склонность острого иксодового клещевого боррелиоза переходить в затяжное и хроническое течение определяет необходимость изучения причин нарушения иммунного статуса заболевшего человека. Основной структурной единицей иммунитета является лимфоцит. Известно, что в основе формирования специфических субпопуляций Т-лимфоцитов основная роль принадлежит интерлейкину (ИЛ) 2, приводящему к перестройке метаболических путей клеток. Регуляция сигнальных путей и метаболизм лимфоцита во многом определяют исход заболевания.

**Цель исследования** — определение патогенетических механизмов инфекционно-воспалительного процесса при эритемной форме острого иксодового клещевого боррелиоза на основе изучения активности лизосомальных ферментов лимфоцитов, уровня ИЛ-2 и клинических проявлений заболевания.

**Материалы и методы.** Основная группа представлена 609 пациентами, госпитализированными в Специализированную клиническую инфекционную больницу (Краснодар) в период 2010–2019 гг. Исследуемая группа состояла из 45 пациентов с эритемной формой острого иксодового клещевого боррелиоза. В динамике заболевания определены уровни ИЛ-2, цитохимической активности кислой фосфатазы и неспецифической альфа-нафтилацетатэстеразы лимфоцитов.

**Результаты.** В период разгара иксодового клещевого боррелиоза отмечено снижение цитохимической активности гидролитических ферментов лимфоцитов по сравнению с контрольной группой. Показатели уровня ИЛ-2 имели высокую дисперсию и были ассоциированы с клиническими проявлениями заболевания. Низкий уровень ИЛ-2 коррелировал со снижением активности альфа-нафтилацетатэстеразы лимфоцитов. В период реконвалесценции наблюдалось восстановление ферментативной активности лимфоцитов, увеличение числа клеток с выраженной активностью альфа-нафтилацетатэстеразы, типичной для Т-лимфоцитов с киллерной активностью.

**Заключение.** Гидролитические ферменты лизосом лимфоцитов кислой фосфатазы и альфа-нафтилацетатэстеразы позволяют судить о напряжённости внутриклеточных метаболических процессов и в сочетании с клиническими симптомами заболевания и активностью ИЛ-2 являются индикатором состояния иммунного процесса, дополняя результаты традиционных иммунологических исследований у больных эритемной формой острого иксодового клещевого боррелиоза. Преобладание в остром периоде заболевания ферментативно малоактивных форм Т-лимфоцитов отражает определённый дефицит Т-клеточного звена иммунитета.

**Ключевые слова:** иксодовый клещевой боррелиоз; лимфоциты; лизосомы; кислая фосфатаза; неспецифическая альфа-нафтилацетатэстераза; интерлейкин-2.

## Как цитировать

Авдеева М.Г., Мошкова Д.Ю., Блажняя Л.П., Козырева Е.В. Ферменты лимфоцитов как показатель активности иммунного ответа при иксодовом клещевом боррелиозе // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2022. Т. 27, № 6. С. 315–326. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID121351>

DOI: <https://doi.org/10.17816/EID121351>

# Lymphocyte enzymes as an indicator of immune response activity in ixodid tick-borne borreliosis

Marina G. Avdeeva<sup>1</sup>, Darya Y. Moshkova<sup>1</sup>, Lyudmila P. Blazhnyaya<sup>1</sup>, Elena V. Kozyreva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

<sup>2</sup> Specialized Clinical Infectious Diseases Hospital, Krasnodar, Russian Federation

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Acute ixodid tick-borne borreliosis tends to turn into a protracted and chronic course. This suggests studying the causes of the violation of the immune status of a sick person. The central structural unit of immunity is the lymphocyte. It is known that the formation of specific T-lymphocyte subpopulations is based on the central role of IL-2, leading to the restructuring of cellular metabolic pathways. The regulation of signaling pathways and lymphocyte metabolism primarily determines disease outcomes.

**AIM:** This study determines the pathogenetic mechanisms of the infectious and inflammatory processes in the erythematous form of acute ixodid tick-borne borreliosis based on the study of the lymphocytic lysosomal enzyme activity, the level of IL-2, and the clinical disease manifestations.

**MATERIALS AND METHODS:** The main group is represented by 609 patients hospitalized at the Krasnodar City Clinical Hospital from 2010 to 2019. The study group comprised 45 patients with an erythematous form of acute ixodid tick-borne borreliosis. In the dynamics of the disease, the level of IL-2 and the cytochemical activity of acid phosphatase and non-specific alpha naphthyl esterase of lymphocytes were determined.

**RESULTS:** During the height of ixodid tick-borne borreliosis, a decrease in the cytochemical activity of hydrolytic enzymes of lymphocytes was noted compared with the control group. IL-2 levels had a high dispersion and were associated with clinical disease manifestations. A low level of IL-2 correlated with a decrease in the activity of alpha-naphthyl esterase lymphocytes. During the period of convalescence, there was a restoration of lymphocytic enzymatic activity and an increase in the number of cells with a pronounced activity of alpha-naphthyl esterase, typical of T-lymphocytes with killer activity.

**CONCLUSION:** The hydrolytic enzymes of the lysosomes of acid phosphatase and alpha-naphthyl esterase lymphocytes enable judging the intensity of intracellular metabolic processes and, combined with clinical disease symptoms and IL-2 activity, are indicators of the state of the immune process, supplementing the results of traditional immunological studies in patients with the erythema form of acute ixodid tick-borne borreliosis. The predominance of enzymatically inactive forms of T-lymphocytes in the acute period of the disease reflects a specific deficiency of T-cell immunity.

**Keywords:** ixodid tick-borne borreliosis; lymphocytes; lysosomes; acid phosphatase; non-specific alpha naphthyl esterase; interleukin-2.

## To cite this article

Avdeeva MG, Moshkova DY, Blazhnyaya LP, Kozyreva EV. Lymphocyte enzymes as an indicator of immune response activity in ixodid tick-borne borreliosis. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2022;27(6):315–326. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID121351>

Received: 10.01.2023

Accepted: 22.01.2023

Published: 16.02.2023

## ОБОСНОВАНИЕ

Иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) — самая распространённая в Российской Федерации клещевая природно-очаговая инфекция, имеющая региональные особенности клинического проявления и современную тенденцию к росту на юге страны. По уровню заболеваемости боррелиозом в Южном федеральном округе лидирует Краснодарский край. Характер и длительность течения заболевания во многом зависят от состояния иммунной системы человека, в том числе активности клеточного звена иммунитета. Склонность ИКБ к затяжному и хроническому течению с поражением кожи, суставов, сердца [1–4], нервной системы с демиелинизацией нервной ткани [5] связывают с дефектом иммунного ответа, ключевую роль в котором отводят мононуклеарным клеткам, особенно лимфоцитам [4, 6].

Лимфоциты играют важную роль в адаптивной иммунной системе и участвуют в патогенезе многих заболеваний. Наивные Т-лимфоциты метаболически инертны. При активации в них происходят перестройка сигнальных путей, изменение метаболизма с повышением энергетических затрат, что ведёт к дифференциации лимфоцитов с приобретением новой функции. При стимуляции биохимическая активность лимфоцитов повышается в основном за счёт перехода продукции аденозинтрифосфата (АТФ) с окислительного фосфорилирования на субстратное с усилением аэробного гликолиза [7], при этом возрастает активность внутриклеточных дегидрогеназ, снижается содержание гликогена [8].

Регуляция гликолиза и окислительного фосфорилирования осуществляется через белковый комплекс mTORC1 (мишень рапамицинового комплекса 1), который функционирует как датчик питательных веществ, энергии, окислительно-восстановительного потенциала и контролирует синтез белка. Через mTORC1 внешние сигналы запускают метаболические программы для развития двух принципиально различных линий Т-клеток —  $\alpha\beta$ -Т ( $CD3^+TCR\alpha\beta^+TCR\gamma\delta^-CD45^+$ ) и  $\gamma\delta$ -Т ( $CD3^+TCR\gamma\delta^+TCR\alpha\beta^-CD45^+$ ) [9, 10].

В качестве показателя изменения клеточной энергии может служить аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа (АМФК), активность которой зависит от соотношения АМФ/АТФ и (или) аденозиндифосфата (АДФ)/АТФ. АМФК поддерживает энергетический баланс клетки, уменьшая процессы потребления АТФ, такие как транскрипция генов синтетических жиров и рРНК, синтез холестерина и жирных кислот. При этом увеличиваются метаболические пути для сохранения АТФ: транспорт глюкозы и жиров, окисление жирных кислот, аутофагия, митохондриальный синтез и окислительный метаболизм [11, 12].

Одним из основных регуляторов метаболизма глюкозы и аэробного гликолиза в лимфоцитах служит фермент фосфатидилинозит-3-киназа (phosphatidylinositol-3-

kinase, PI3K) [12]. Фосфатидилинозитол как мембранный фосфолипид связан с регуляцией деления клеток. PI3K участвует в передаче внутриклеточного сигнала от рецепторов факторов роста, запускает антиапоптотические механизмы, ассоциирован с белками семейства Src в трансформированных фибробластах и в активированных В- и Т-клетках [13, 14].

Фосфатазы — ферменты, катализирующие дефосфорилирование субстрата в результате гидролиза эфирной связи фосфорной кислоты. В качестве субстрата для них могут выступать фосфопептиды, фосфолипиды, сахара и нуклеотиды. По своему каталитическому и физиологическому действию фосфатазы являются антагонистом фосфорилаз и киназ, которые, напротив, присоединяют фосфатную группу к субстрату [6]. Различные фосфатазы являются важными регуляторами метаболизма и сигнальных путей, контролирующими ключевые функции клетки. Так, фосфатаза PTEN специфически дефосфорилирует сигнальный липид фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат [15, 16]. Кислая фосфатаза (кислотная фосфомоноэстераза, КФ) катализирует в кислой среде гидролиз эфиров ортофосфорной кислоты с различными спиртами и фенолами, а также гидролизует пиррофосфатные соединения и действует как трансфорилаза, обеспечивая регуляцию интенсивности и специфики внутриклеточного метаболизма. КФ участвует в обмене практически всех необходимых для нормальной жизнедеятельности макромолекул на стадии их катаболизма [17]. Другим важным белком катаболизма клетки является эстераза — фермент, катализирующий гидролитическое расщепление сложных эфиров на спирты и кислоты при участии молекул воды. Считается, что эстеразная активность Т-лимфоцитов имеет отношение к киллерной функции Т-клеток [6, 18].

Для метаболизма Т-клеток характерна интеграция метаболических путей с образованием не только энергии, но и промежуточных продуктов, которые могут привести к изменению функции Т-лимфоцитов [19]. Метаболические изменения в лимфоцитах могут быть опосредованы продуктами гликолиза и цикла Кребса, а также липидами, аминокислотами и полиаминами [20, 21]. Помимо этого, на уровень иммунного ответа влияет липидный обмен, так как холестерин принимает участие в дифференцировке клеток Th1, Th2, Treg [22].

Ключевым регулятором метаболических программ Т-клеток является плейотропный цитокин интерлейкин (ИЛ) 2, контролирующий дифференцировку и гомеостаз как про-, так и противовоспалительных эффектов Т-клеток [23]. Функциональные возможности лимфоцитов, зависящие от внутриклеточного обмена, во многом определяют характер иммунного ответа в целом. В активированных лимфоцитах протекают анаболические и катаболические процессы. Выработка энергии происходит в митохондриях, а катаболические процессы — в лизосомах, где полученные сигналы «тушатся» за счёт активности дегидрогеназ [24, 25]. Биохимический аппарат

активированного Т-лимфоцита представлен противостоящими реакциями киназ и фосфатаз.

Клиническое значение ферментативной активности лимфоцитов хорошо известно в онкологии и при ряде аутоиммунных заболеваний [26, 27]. Так, цитохимическое выявление КФ и альфа-нафтилацетатэстеразы ( $\alpha$ -НАЭ) применяется в онкологии для дифференциальной диагностики видов лейкозов [28]. Популяция В-лимфоцитов не содержит КФ и  $\alpha$ -НАЭ и, соответственно, не даёт положительной реакции на эти ферменты, что, наряду с моноклональными антителами, используется в производстве современных диагностических биочипов [29].

Т-клетки используют разные метаболические пути при различных состояниях и заболеваниях [30]. Скоординированные изменения активности метаболических путей лежат в основе защитной и воспалительной реакции [31], при нарушении этого взаимодействия могут манифестировать аутоиммунные заболевания. Так, регуляторные Т-клетки Treg CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Fox3<sup>+</sup>, осуществляющие контроль над аутореактивными В- и Т-клеточными ответами на периферии, ответственны за развитие аутоиммунных состояний [27]. Глубокое изменение метаболизма лимфоцитов у больных ревматоидным артритом связывают с нарушением в перемещении сенсора энергии АМФК от поверхности лизосом, ведущее к хронической активации лимфоцита и высокому метаболическому стрессу [32].

При стимуляции лимфоцитов фитогемагглютинином активность КФ повышается уже через 1 час после воздействия, при этом через три дня её активность нормализуется [17]. Имеются единичные работы по определению лизосомальных ферментов лимфоцитов у детей: низкая активность дегидрогеназ, указывающая на снижение энергопотенциала клетки, определена у детей, рождённых от матерей с анемией, при этом в лимфоцитах наблюдалось повышение активности КФ [33].

При инфекционных заболеваниях, в отличие от ферментативной активности нейтрофилов и моноцитов, активность ферментов лимфоцитов в динамике патологического процесса малоизучена. Ранее нами было показано клиническое значение изменения активности КФ и  $\alpha$ -НАЭ лимфоцитов и моноцитов у больных острым и хроническим токсоплазмозом [34]. При ИКБ остаются неясными звенья патогенеза, обеспечивающие длительное течение инфекционного процесса со склонностью к хронизации и поражению различных органов и систем. Немаловажную роль в развитии этих повреждений играют механизмы, связанные с Т-клеточным иммунитетом [3, 5, 35]. Роль лизосомальных ферментов лимфоцитов у больных ИКБ ранее не рассматривалась.

**Цель исследования** — определение патогенетических механизмов инфекционно-воспалительного процесса при эритемной форме острого ИКБ на основе изучения активности лизосомальных ферментов лимфоцитов, уровня ИЛ-2 и клинических проявлений заболевания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Исходным материалом для исследования явился анализ клинического течения болезни у 609 пациентов (основная группа), госпитализированных в Специализированную клиническую инфекционную больницу (СКИБ) г. Краснодара в период 2010–2019 гг.

Методом случайного отбора выделена группа из 45 пациентов с эритемной формой острого ИКБ — группа исследования. Проведено сопоставление клинических проявлений и половозрастных особенностей исследуемой группы с основной.

Исследуемая группа пациентов наблюдалась в динамике заболевания с регистрацией клинических проявлений и проведением иммуноцитохимического исследования при поступлении в стационар в разгар болезни, до начала лечения и в период ранней реконвалесценции перед выпиской, после окончания курса терапии.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, соответствующих по полу и возрасту исследуемой группе.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения:

- возраст пациентов старше 18 лет;
- присасывание клеща в пределах инкубационного периода в анамнезе;
- наличие мигрирующей кольцевидной эритемы более 5 см в диаметре в месте присасывания клеща;
- серологическое подтверждение клинико-эпидемиологического диагноза методом иммуноферментного анализа с определением иммуноглобулинов класса М или G к антигенам *Borrelia afzelii* и *Borrelia garinii*;
- подписание информированного согласия на участие в исследовании.

#### Критерии невключения:

- возраст пациентов младше 18 лет;
- отсутствие эпидемиологических данных;
- безэритемная форма острого ИКБ;
- беременность;
- сопутствующие заболевания аутоиммунной природы;
- ВИЧ-инфекция;
- отсутствие информированного согласия на участие в исследовании.

### Условия проведения

Клиническое обследование пациентов проведено в СКИБ г. Краснодара. Цитохимическое определение лизосомальных ферментов лимфоцитов проводилось на базе кафедры гистологии Кубанского государственного медицинского университета, исследование ИЛ-2 — в Центральной научно-исследовательской лаборатории Кубанского государственного медицинского университета.

## Продолжительность исследования

Исследование проводилось в период с 2010 по 2019 г. Иммуноцитохимические исследования проведены в 2015–2016 гг.

## Описание медицинского вмешательства

Медицинское вмешательство состояло в анализе 5 мл венозной крови, проведённом у больных эритемной формой острого ИКБ в разгар заболевания при поступлении в стационар и период ранней реконвалесценции (после лечения при выписке пациента). Клиническое наблюдение проводили в соответствии с клиническими рекомендациями.

## Методы исследования

Определение активности ферментов лимфоцитов проводили в мазках лейкоконцентрата, полученного из венозной крови.

Для определения активности  $\alpha$ -НАЭ лимфоцитов использован метод Kulenkampff (1977), основанный на реакции азосочетания. Субстратом выступает  $\alpha$ -нафтилацетат-натрия, который расщепляется до  $\alpha$ -нафтола и вступает в реакцию азосочетания с гексаметилпараанилином с образованием нерастворимого азокрасителя красно-коричневого цвета, откладывающегося в местах локализации фермента.

КФ в лимфоцитах определяли по методу Goldberg и Barka в модификации В.И. Дудецкого (1970) с использованием альфа-нафтилфосфата в качестве субстрата в реакции азосочетания. Нафтофосфаты под воздействием КФ расщепляются с образованием свободного нафтола, который вступает в реакцию с солью диазония, в результате в местах определяемой активности фермента выпадает осадок азокрасителя красного цвета.

Количественное определение ИЛ-2 проводили иммуноферментным методом с помощью набора «Цитокин» (Санкт-Петербург).

## Исходы исследования

### Основной исход исследования

В качестве основного исхода исследования рассматривали изменение активности ферментов лимфоцитов и уровня ИЛ-2 периферической крови у больных эритемной формой острого ИКБ после проведённого стандартного курса антибиотикотерапии согласно клиническим рекомендациям.

### Дополнительный исход исследования

Определение корреляционной связи между клиническими проявлениями болезни, активностью гидролитических ферментов лимфоцитов и уровнем ИЛ-2.

## Анализ в подгруппах

Проанализирована клиническая картина 609 пациентов с острым течением ИКБ и в подгруппе 45 пациентов

с эритемной формой острого ИКБ, находившихся на лечении в СКИБ г. Краснодара. Дана половозрастная характеристика пациентов, описана клиническая картина болезни. Проведён анализ результатов цитохимического исследования гидролитических ферментов лимфоцитов и определения ИЛ-2 у 45 пациентов с эритемной формой острого ИКБ в динамике заболевания: при поступлении в стационар в разгар заболевания, до начала лечения и в период ранней реконвалесценции перед выпиской, после окончания лечения, в сравнении с 20 практически здоровыми лицами.

Проведён корреляционный анализ клинических проявлений болезни с результатами цитохимического исследования гидролитических ферментов КФ и  $\alpha$ -НАЭ лимфоцитов и уровнем ИЛ-2.

## Методы регистрации исходов

Исходы заболевания определяли по исчезновению клинических симптомов болезни — отсутствию повышения температуры тела, слабости, кольцевидной эритемы.

В мазках крови определяли активность КФ и НАЭ методом азосочетания с оценкой результатов окраски лимфоцитов.

Активность КФ лимфоцитов по методу Goldberg и Barka в модификации В.И. Дудецкого (1970) определялась в виде гранул ярко-красного цвета в цитоплазме. Лимфоциты периферической крови по содержанию в них красителя разделены на степени:

- 0 — отсутствие окраски;
- I — пылевидная зернистость в цитоплазме;
- II — несколько чётких мелких гранул;
- III — наличие одной или нескольких крупных гранул.

$\alpha$ -НАЭ по методу Kulenkampff (1977) выявлялась в виде красно-коричневых гранул в цитоплазме клеток. Активность фермента определялась по числу эстеразоположительных и эстеразоотрицательных лимфоцитов. В зависимости от числа гранул в цитоплазме лимфоцитов выделены степени активности фермента:

- 1) отсутствие гранул:
  - 0 — эстеразоотрицательные лимфоциты, лишённые активности;
- 2) эстеразоположительные:
  - I — 1 гранула, низкая активность;
  - II — 2 гранулы, средняя активность;
  - III — 3 гранулы и более, высокая активность.

Количественная оценка активности ферментов проводилась по принципу Karlow (1955) по формуле (1):

$$\text{СЦИ} = (0a + 1b + 2c + 3d) / 100, \quad (1)$$

где СЦИ — средний цитохимический индекс активности фермента в у.е.; a, b, c, d — число лейкоцитов соответственно 0, 1, 2, 3-го типа активности.

Количество ИЛ-2 выражали в пгк/мл.

## Статистический анализ

### Принципы расчёта размера выборки

Размер выборки исследования заранее не планировался и определялся фактическим обследованием пациентов, соответствующих критериям включения в период наблюдения в СКИБ г. Краснодара. Клиническая выборка, осуществлённая методом случайного отбора из 609 больных эритемной формой острого ИКБ, состояла из 45 пациентов.

### Методы статистического анализа данных

Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием программы STATISTICA 6.1. Вычисляли среднюю арифметическую вариационного ряда ( $M$ ), ошибку средней арифметической ( $m$ ). Для оценки достоверности различий сравниваемых показателей пользовались  $t$ -критерием Стьюдента, различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Оценку связи между клиническими симптомами и лабораторными показателями проводили по методу четырёх полей путём вычисления коэффициента ассоциации ( $Q$ ). Связь между признаками (показателями) при  $Q$  от 0 до 0,29 расценивали как слабую, от 0,3 до 0,69 — умеренную, от 0,7 до 1,0 — сильную.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

Объектами исследования были 609 пациентов с острой эритемной формой ИКБ, госпитализированных в СКИБ г. Краснодара с 2010 по 2019 г., 45 из них проведено клиническое, цитохимическое и иммунологическое исследование. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

## Основные результаты исследования

Из 609 пациентов с острым течением ИКБ у 93,1% наблюдалась эритемная форма. Среди заболевших преобладали женщины (62,7%), 63,1% госпитализированных были в возрасте старше 40 лет, у большинства течение заболевания характеризовалось маловыраженными симптомами интоксикации.

Цитохимическое изучение лимфоцитов и определение ИЛ-2 проводилось в группе из 45 пациентов с эритемной формой острого ИКБ. Характеристика пациентов в группе исследования отражала общую структуру госпитализированных: преобладали женщины — 75%, средний возраст заболевших  $49,6 \pm 2,58$  года. У большинства пациентов болезнь протекала с невыраженными симптомами интоксикации: у 45% температура тела не повышалась, у 25% была субфебрильной, только у 1/3 пациентов в течение 2–3 дней температура кратковременно поднималась выше  $38^\circ\text{C}$ . При поступлении все пациенты жаловались на слабость, 50% из них отмечали на фоне слабости головную боль, 10% — головокружение, 10% жаловались только на появление эритемы. Средний размер эритемы —  $14,5 \pm 1,41$  см.

Проведённое изучение ферментов лимфоцитов по показателям активности КФ и неспецифической  $\alpha$ -НАЭ у 45 пациентов с эритемной формой острого ИКБ показало, что СЦИ этих ферментов при поступлении был достоверно снижен по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Перед выпиской после проведённой антибиотикотерапии уровень активности  $\alpha$ -НАЭ возвращался к нормальным значениям, активность КФ также повышалась ( $p < 0,05$ ), но достигала показателей контрольной группы не у всех обследованных (табл. 1).

Более информативные данные получены при изучении характера распределения продукта ферментации (красителя) в цитоплазме лимфоцитов, что позволяет выделить

**Таблица 1.** Активность гидролитических ферментов лимфоцитов периферической крови у больных эритемной формой иксодового клещевого боррелиоза (средний цитохимический индекс активности фермента — у.е.),  $M \pm m$

**Table 1.** Activity of alpha-naphthyl esterase and acid phosphatase of peripheral blood lymphocytes in patients with erythematous form of ixodid tick-borne borreliosis (average cytochemical index of enzyme activity — c.u.),  $M \pm m$

Группа сравнения	n	$\alpha$ -Нафтилацетатэстераза		Кислая фосфатаза	
		Разгар болезни (до лечения)	Ранняя реконвалесценция (после лечения)	Разгар болезни (до лечения)	Ранняя реконвалесценция (после лечения)
Иксодовый клещевой боррелиоз с эритемной формой	45	$1,50 \pm 0,1$ $p_1 < 0,05$	$1,84 \pm 0,04$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	$2,2 \pm 0,03$ $p_1 < 0,05$	$2,33 \pm 0,04$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
Контрольная группа	20		$1,8 \pm 0,09$		$2,4 \pm 0,08$

**Примечание.**  $p_1$  — достоверность различий активности ферментов в разгар болезни с контрольной группой;  $p_2$  — достоверность различий активности ферментов до и после лечения;  $p_3$  — достоверность различий после лечения и в контрольной группе.

**Note:**  $p_1$  — significance of differences in enzyme activity at the height of the disease with the control group;  $p_2$  — significance of differences in enzyme activity before and after treatment;  $p_3$  — significance of differences after treatment and in the control group.

клетки с различной метаболической активностью и функциональными свойствами (рис. 1).

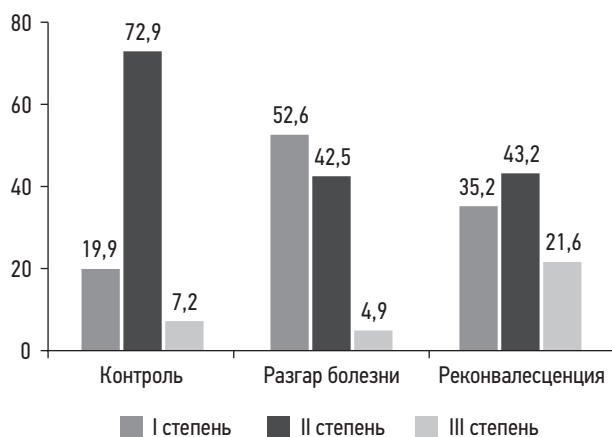
В разгаре заболевания достоверно ( $p < 0,05$ ) возрастает доля эстеразоположительных лимфоцитов с локализацией красителя в виде пылевидной зернистости. Эти клетки имели более крупные размеры ядра и узкий ободок зернистой цитоплазмы. При этом снижается ( $p < 0,05$ ) доля клеток со средней (1–2 гранулы в цитоплазме) и высокой (наличие в цитоплазме одного крупного пятна красителя) степенью активности (рис. 2).

В период ранней реконвалесценции после проведённого лечения в 4,4 раза увеличивается доля лимфоцитов с высокой активностью фермента, достигая  $21,6 \pm 4,51\%$ ,  $p < 0,05$  (рис. 3). Доля эстеразоположительных лимфоцитов с пылевидной локализацией красителя снижается в 1,5 раза против периода разгара — с  $52,6 \pm 7,44$  до  $35,2 \pm 8,72\%$  ( $p < 0,05$ ), но не достигает значений контрольной группы. Доля лимфоцитов II степени активности существенно не меняется —  $43,2 \pm 9,09\%$ ,  $p > 0,05$ .

В динамике заболевания происходит перестройка метаболических путей лимфоцитов с переходом низкоактивных малодифференцированных клеток в Т-клетки с высокой активностью эстеразы, которые ассоциированы с киллерной активностью.

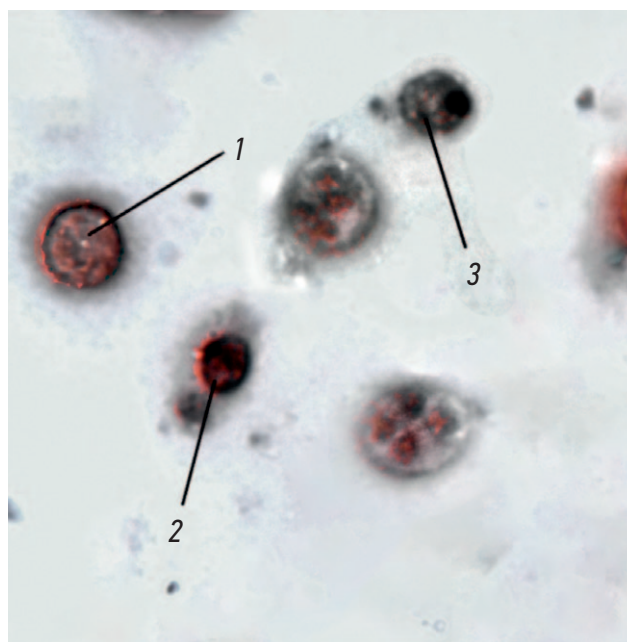
Сравнение активности  $\alpha$ -НАЭ лимфоцитов с клиническими проявлениями заболевания выявило, что снижение активности фермента имеет умеренные ассоциативные связи с проявлениями синдрома интоксикации и неврологическими нарушениями, а именно радикулопатией ( $Q=0,68$ ), головной болью ( $Q=0,33$ ), фебрильной лихорадкой ( $Q=0,47$ ), брадикардией ( $Q=0,52$ ), и низкую ассоциативную связь с уровнем лактатдегидрогеназы крови ( $Q=0,22$ ).

Изучение характера распределения КФ в лимфоцитах показало, что у больных эритемной формой острого ИКБ при поступлении наблюдалось увеличение



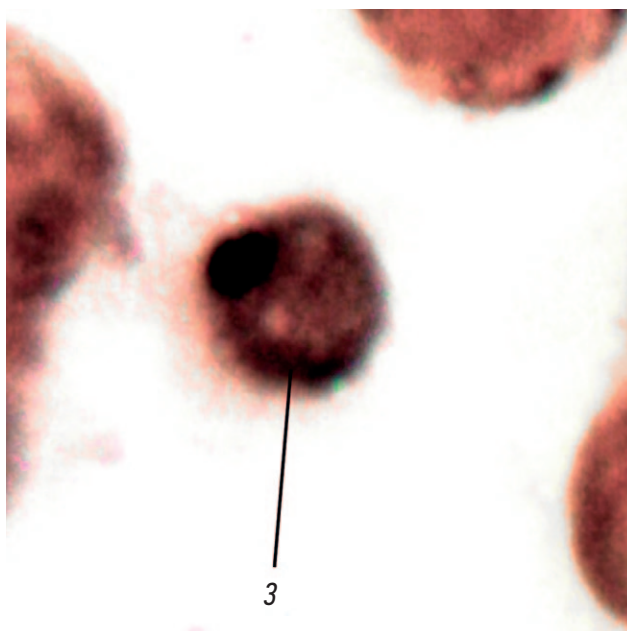
**Рис. 2.** Лимфоциты с различной степенью активности  $\alpha$ -нафтилацетатэстеразы в динамике заболевания иксодовым клещевым боррелиозом.

**Fig. 2.** Lymphocytes with varying degrees of alpha-naphthyl acetate esterase activity in the course of ixodid tick-borne borreliosis disease.



**Рис. 1.** Лимфоциты с различной степенью активности неспецифической  $\alpha$ -нафтилацетатэстеразы при иксодовом клещевом боррелиозе. Окраска ядер гематоксилином Карацци: 1 — I степень в виде пылевидной зернистости; 2 — II степень, наличие в цитоплазме нескольких чётких гранул; 3 — III степень, одно крупное пятно красителя.  $\times 100$ .

**Fig. 1.** Lymphocytes with varying degrees of nonspecific  $\alpha$ -naphthyl acetate esterase activity in ixodid tick-borne borreliosis. Staining of the nuclei with Carazzi's hematoxylin: 1 — I degree in the form of dusty granularity; 2 — II degree, the presence of several clear granules in the cytoplasm; 3 — III degree, one large stain of the dye.  $\times 100$ .



**Рис. 3.** Лимфоцит с III степенью активности неспецифической  $\alpha$ -нафтилацетатэстеразы при иксодовом клещевом боррелиозе. Окраска ядер гематоксилином Карацци.  $\times 400$ .

**Fig. 3.** Lymphocyte with grade III nonspecific  $\alpha$ -naphthyl acetate esterase activity in ixodid tick-borne borreliosis. Staining of nuclei with Carazzi's hematoxylin.  $\times 400$ .

содержания лимфоцитов, положительно реагирующих на КФ ( $84,6 \pm 5,66\%$ ), по сравнению с контрольной группой ( $54,4 \pm 11,06\%$ ,  $p < 0,05$ ), преимущественно за счёт увеличения доли клеток с умеренной (II степень) активностью ( $44,8 \pm 7,41$  против  $5,5 \pm 1,1\%$  в контроле,  $p < 0,001$ ). Несмотря на то что среднее значение СЦИ КФ лимфоцитов было ниже контроля, в отдельных случаях наблюдались высокие значения активности фермента, при этом средняя цитохимическая активность КФ была ассоциирована с фебрильной лихорадкой ( $Q=0,50$ ).

После проведённой этиотропной терапии доля лимфоцитов со слабовыраженной и умеренной активностью КФ практически не изменилась, доля лимфоцитов с высокой активностью КФ возросла до  $3,1 \pm 0,48\%$  ( $p > 0,05$ ), что свидетельствует о тенденции к увеличению метаболически активных лимфоцитов при уменьшении выраженности воспалительного процесса.

Проведённое цитохимическое исследование показало, что оценка средней цитохимической активности ферментов лимфоцитов менее информативна, чем сопоставление числа клеток с разной степенью активности. При остром ИКБ в разгаре заболевания наблюдается достоверное снижение общей активности КФ, при этом происходит структурное изменение долей клеток с различными типами активности, свидетельствующее о перестройке метаболических процессов в сторону активации метаболизма.

Средний уровень ИЛ-2 у больных острым ИКБ ( $14,24 \pm 2,22$  пкг/мл) не отличался от нормальных значений, однако индивидуальные показатели имели значительный разброс. В первую неделю заболевания уровень ИЛ-2 был достоверно снижен ( $6,09 \pm 0,69$  пкг/мл,  $p < 0,001$ ). На 2–3-й неделе болезни у 30% обследованных пациентов наблюдалось повышение уровня ИЛ-2 в 2,6–2,8 раза. Повышение уровня ИЛ-2 в разгаре заболевания было ассоциировано с наличием лихорадки и признаками поражения сердца — брадикардией, аритмией, блокадой ( $Q=1$ ). Связь повышения уровня ИЛ-2 с поражением нервной системы была умеренной ( $Q=0,5$ ).

Низкий уровень ИЛ-2 регистрировался у пациентов со слабой выраженностью общего воспалительного процесса — нормальной температурой тела при сохраняющейся эритеме; был ассоциирован с головной болью ( $Q=0,68$ ), низкой активностью  $\alpha$ -НАЭ ( $Q=0,73$ ). У пациентов с нормальным уровнем ИЛ-2 реже регистрировалось ускорение скорости оседания эритроцитов ( $Q=-0,92$ ), умеренные отрицательные связи отмечены с лимфоцитозом ( $Q=-0,44$ ), повышением уровня С-реактивного белка ( $Q=-0,40$ ), IgM ( $Q=-0,45$ ) и креатинфосфокиназой крови ( $Q=-0,43$ ).

Таким образом, установлено, что в остром периоде эритемной формы ИКБ преобладают ферментативно малоактивные формы Т-лимфоцитов в сочетании с низким уровнем ИЛ-2.

## Нежелательные явления

Нежелательные явления в ходе исследования не выявлены.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Лимфоциты относятся к эффекторному звену иммунной системы, изменение метаболизма меняет их функциональную активность, что ведёт к формированию специфических субпопуляций клеток [7]. При этом антигензависимую пролиферацию Т-лимфоцитов обеспечивает ИЛ-2. Активно делящиеся лимфоциты содержат КФ в небольших количествах, низкая активность КФ отражает высокий энергетический потенциал клетки [25]. Изменение метаболизма лимфоцитов от низкой активности КФ и  $\alpha$ -НАЭ к их повышению свидетельствует о переходе аэробного гликолиза к окислительному фосфорилированию.

По результатам проведённого исследования, в период разгара ИКБ отмечена низкая средняя цитохимическая активность гидролитических ферментов лимфоцитов по сравнению с контрольной группой. Показатели уровня ИЛ-2 имели высокую дисперсию и были ассоциированы с клиническими проявлениями заболевания. Низкий уровень ИЛ-2 коррелировал со снижением активности  $\alpha$ -НАЭ лимфоцитов. В период реконвалесценции наблюдалось восстановление ферментативной активности лимфоцитов, увеличение числа клеток с выраженной активностью  $\alpha$ -НАЭ, типичной для Т-лимфоцитов с киллерной активностью.

Ранее описано снижение активности неспецифической эстеразы моноцитов периферической крови в начальном периоде острой безэритемной формы ИКБ, сопровождающееся угнетением фагоцитарной активности. Эстеразная и фагоцитарная активность моноцитов восстанавливалась до нормальных значений в период разгара болезни и клинического выздоровления [35]. Выявленное нами снижение активности  $\alpha$ -НАЭ лимфоцитов при эритемной форме ИКБ дополняет картину иммунитета при данном заболевании. В отличие от эстеразы моноцитов, активность лимфоцитов остаётся сниженной и в период разгара, восстанавливаясь только после курса терапии в период ранней реконвалесценции.

Преобладание в остром периоде заболевания ферментативно малоактивных форм Т-лимфоцитов отражает определённый дефицит Т-клеточного звена иммунитета. Достаточно поздно появляются клетки с ферментативными маркерами Т-киллеров. Это может объяснять течение заболевания со слабой выраженностью общего воспалительного процесса и длительной персистенцией возбудителя, ведущей к формированию различных органных поражений и в ряде случаев к хроническому течению.

Выявленный иммунодефицит со стороны Т-клеточного звена иммунитета обосновывает целесообразность применения иммунокорректирующих препаратов для успешной терапии боррелиоза.

В клинических исследованиях показано, что включение в терапию боррелиоза с поражением центральной нервной системы иммуностимуляторов (глюкозаминилмурамилдипептид) и интерферона  $\alpha$ -2 $\beta$  на ранних



стадиях процесса, а в позднем периоде — препарата ронколейкин (ИЛ-2 человеческий рекомбинантный) способствует ускорению эрадикации боррелий, уменьшает неврологический дефицит и улучшает прогноз исхода заболевания [36].

Определение цитохимических показателей активности лизосомальных ферментов неспецифической  $\alpha$ -НАЭ и КФ лимфоцитов у больных эритемной формой ИКБ имеет значение для оценки функциональной активности лимфоцитов, напряжённости их метаболических процессов, что позволяет оценить резервы иммунного ответа и назначить необходимую корригирующую терапию.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические проявления эритемной формы острого ИКБ в Краснодарском крае в разгар заболевания характеризуются маловыраженными симптомами интоксикации, низкими показателями ИЛ-2 и активности гидролитических ферментов лимфоцитов ( $\alpha$ -НАЭ и КФ), что указывает на замедленную дифференцировку Т-лимфоцитов и преобладание в лимфоцитах энергетических процессов над катаболическими.

Проведение этиотропной терапии способствует восстановлению энергетического потенциала лимфоцитов, их дифференциации в Т-киллеры, а повышение активности КФ в период ранней реконвалесценции отражает угасание воспалительного процесса.

Гидролитические ферменты лимфоцитов КФ и  $\alpha$ -НАЭ обеспечивают различные функциональные потребности клетки и позволяют судить о напряжённости внутриклеточных метаболических процессов, в сочетании с клиническими симптомами заболевания являются индикатором состояния иммунного процесса, дополняя результаты традиционных иммунологических и клинических исследований.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: М.Г. Авдеева — разработка концепции, формирование идеи, формулировка и развитие ключевых целей и задач, анализ и интерпретация полученных данных; подготовка и редактирование текста; участие в научном дизайне; утверждение окончательного варианта статьи; принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и её окончательный вариант; подготовка визуализации данных;

проведение статистического анализа с применением статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования; Д.Ю. Мошкова — проведение исследования; формулировка и развитие ключевых целей и задач; анализ и интерпретация полученных данных; подготовка и редактирование текста; составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне; утверждение окончательного варианта статьи; принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и её окончательный вариант; подготовка визуализации данных; проведение статистического анализа с применением статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования; Л.П. Блажная — анализ и интерпретация полученных данных; подготовка и редактирование текста; составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне; утверждение окончательного варианта статьи; принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и её окончательный вариант; подготовка визуализации данных; проведение статистического анализа с применением статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования; Е.В. Козырева — проведение исследования, анализ и интерпретация полученных данных; подготовка и редактирование текста; утверждение окончательного варианта статьи; принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и её окончательный вариант.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. M.G. Avdeeva — concept development, idea formation; formulation and development of key goals and objectives, analysis and interpretation of the data obtained; preparation and editing of the text; participation in scientific design; approval of the final version of the article; taking responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version; preparation of data visualization; conducting statistical analysis using statistical, mathematical, computational or other formal methods for the analysis and synthesis of research data; D.Yu. Moshkova — conducting research; formulation and development of key goals and objectives; analysis and interpretation of the obtained data; preparation and editing of the text; drawing up a draft of the manuscript, its critical revision with the introduction of a valuable comment of intellectual content; participation in scientific design; approval of the final version of the article; taking responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version; preparation of data visualization; conducting statistical analysis using statistical, mathematical, computational

or other formal methods for the analysis and synthesis of research data; L.P. Blazhnyaya — analysis and interpretation of the obtained data; preparation and editing of the text; drawing up a draft of the manuscript, its critical revision with the introduction of a valuable comment of intellectual content; participation in scientific design; approval of the final version of the article; taking responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article

and its final version; preparation of data visualization; conducting statistical analysis using statistical, mathematical, computational or other formal methods for the analysis and synthesis of research data; E.V. Kozyreva research, analysis and interpretation of the data obtained; preparation and editing of the text; approval of the final version of the article; taking responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Jutras B.L., Lochhead R.B., Kloos Z.A., et al. Borrelia burgdorferi peptidoglycan is a persistent antigen in patients with Lyme arthritis // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019. Vol. 116, N 27. P. 13498–13507. doi: 10.1073/pnas.1904170116
- Rebman A.W., Aucott J.N. Post-treatment Lyme Disease as a Model for Persistent Symptoms in Lyme Disease // *Front Med (Lausanne)*. 2020. Vol. 7. P. 57. doi: 10.3389/fmed.2020.00057
- Сапожникова В.В. Анализ клинико-лабораторных и иммунологических показателей у больных с хроническим иксодовым клещевым боррелиозом // *Медицинский альманах*. 2020. № 2 (63). С. 42–49.
- Мошкова Д.Ю., Авдеева М.Г., Блажняя Л.П. Иксодовый клещевой боррелиоз в Краснодарском крае // *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019. Т. 26, № 6. С. 49–60. doi: 10.25207/1608-6228-2019-26-6-49-60
- Скрипченко Е.Ю., Иванова Г.П., Скрипченко Н.В., Егорова Е.С. Современные представления о патогенезе нейроборрелиоза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022. Т. 122, № 7. С. 27–35. doi: 10.17116/jnevro202212207127
- Авдеева М.Г., Лебедев В.В., Шубич М.Г. Инфекционный процесс и системный воспалительный ответ. Нальчик: Полиграфсервис и Е, 2010. 328 с.
- Шейбак В.М., Павлюковец А.Ю. Биохимическая гетерогенность Т-лимфоцитов // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2018. Т. 17, № 6. С. 7–17. doi: 10.22263/2312-4156.2018.6.7
- Geltink R.I.K., Kyle R.L., Pearce E.L. Unraveling the Complex Interplay Between T Cell Metabolism and Function // *Annu Rev Immunol*. 2018. Vol. 36. P. 461–488. doi: 10.1146/annurev-immunol-042617-053019
- Yang K., Blanco D.B., Chen X., et al. Metabolic signaling directs the reciprocal lineage decisions of  $\alpha\beta$  and  $\gamma\delta$  T cells // *Sci Immunol*. 2018. Vol. 3, N 25. P. eaas9818. doi: 10.1126/sciimmunol.aas9818
- Bishop E.L., Gudgeon N., Dimeloe S. Control of T Cell Metabolism by Cytokines and Hormones // *Front Immunol*. 2021. Vol. 12. P. 653605. doi: 10.3389/fimmu.2021.653605
- Marín-Aguilar F., Pavillard L.E., Giampieri F., et al. Adenosine Monophosphate (AMP)-Activated Protein Kinase: A New Target for Nutraceutical Compounds // *Int J Mol Sci*. 2017. Vol. 18, N 2. P. 288. doi: 10.3390/ijms18020288
- Ke R., Xu Q., Li C., et al. Mechanisms of AMPK in the maintenance of ATP balance during energy metabolism // *Cell Biol Int*. 2018. Vol. 42, N 4. P. 384–392. doi: 10.1002/cbin.10915
- Petch L.A., Bockholt S.M., Bouton A., et al. Adhesion-induced tyrosine phosphorylation of the p130 src substrate // *J Cell Sci*. 1995. Vol. 108, pt 4. P. 1371–1379. doi: 10.1242/jcs.108.4.1371
- PI3K: общие сведения. Режим доступа <http://humbio.ru/humbio/01122001/pi3k/0001095c.htm> Дата обращения: 02.02.2023
- Yehia L., Keel E., Eng C. The Clinical Spectrum of PTEN Mutations // *Annu Rev Med*. 2020. Vol. 71. P. 103–116. doi: 10.1146/annurev-med-052218-125823
- Забудская К. PTEN как метаболический регулятор. Часть 1: системный гомеостаз // *Медач*. 2019. 8 октября. Режим доступа: <https://medach.pro/post/2161> Дата обращения: 02.02.2023
- Авдеева М.Г., Шубич М.Г., Лебедев В.В., Шмелев С.И. Особенности лимфоцито-моноцито-нейтрофильных взаимодействий при разной тяжести течения лептоспироза (цитохимическое исследование) // *Клиническая лабораторная диагностика*. 1994. № 4. С. 25–27.
- Авдеева М.Г., Лебедев В.В., Шубич М.Г. Молекулярные механизмы развития инфекционного процесса // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2007. № 4. С. 15–22.
- Qiu J., Wu B., Goodman S.B., et al. Metabolic Control of Autoimmunity and Tissue Inflammation in Rheumatoid Arthritis // *Front Immunol*. 2021. Vol. 12. P. 652771. doi: 10.3389/fimmu.2021.652771
- Almeida L., Dhillon-LaBrooy A., Carriche G., et al. CD4+ T-cell differentiation and function: Unifying glycolysis, fatty acid oxidation, polyamines NAD mitochondria // *J Allergy Clin Immunol*. 2021. Vol. 148, N 1. P. 16–32. doi: 10.1016/j.jaci.2021.03.033
- Diskin C., Ryan T.A.J., O'Neill L.A.J. Modification of Proteins by Metabolites in Immunity // *Immunity*. 2021. Vol. 54, N 1. P. 19–31. doi: 10.1016/j.immuni.2020.09.014
- Domínguez-Andrés J., Joosten L.A., Netea M.G. Induction of innate immune memory: the role of cellular metabolism // *Curr Opin Immunol*. 2019. Vol. 56. P. 10–16. doi: 10.1016/j.coi.2018.09.001
- Ross S.H., Cantrell D.A. Signaling and Function of Interleukin-2 in T Lymphocytes // *Annu Rev Immunol*. 2018. Vol. 36. P. 411–433. doi: 10.1146/annurev-immunol-042617-053352
- Cai F., Jin S., Chen G. The Effect of Lipid Metabolism on CD4+ T Cells // *Mediators Inflamm*. 2021. P. 6634532. doi: 10.1155/2021/6634532
- Сукоян Г.В. Сигнасомы, строение, функция и дисфункция // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2012. № 4. С. 15–28.
- Chatterjee N., Pazarentzos E., Mayekar M.K., et al. Synthetic Essentiality of Metabolic Regulator PDHK1 in PTEN-Deficient Cells and Cancers // *Cell Rep*. 2019. Vol. 28, N 9. P. 2317–2330.e8. doi: 10.1016/j.celrep.2019.07.063
- Khan U., Ghazanfar H. T Lymphocytes and Autoimmunity // *Int Rev Cell Mol Biol*. 2018. Vol. 341. P. 125–168. doi: 10.1016/bs.ircmb.2018.05.008

28. Зельцер А.Н., Морданов С.В., Снежко И.В., и др. Миелодиспластический синдром: трудности и успехи диагностики // *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2017. № 1. С. 27–37.
29. Хвастунова А.Н., Аль-Ради Л.С., Капранов Н.М., и др. Использование клеточного биочипа в диагностике волосатоклеточного лейкоза // *Онкогематология*. 2015. Т. 10, № 1. С. 37–45. doi: 10.17650/1818-8346-2015-1-37-45
30. Савченко А.А., Борисов А.Г. Основы клинической иммуногематологии. Новосибирск: Наука, 2012. 263 с.
31. Nguyen H.D., Kuril S., Bastian D., Yu X.Z. T-Cell Metabolism in Hematopoietic Cell Transplantation // *Front Immunol*. 2018. Vol. 9. P. 176. doi: 10.3389/fimmu.2018.00176
32. Qiu J., Wu B., Goodman S.B., et al. Metabolic Control of Autoimmunity and Tissue Inflammation in Rheumatoid Arthritis // *Front Immunol*. 2021. Vol. 12. P. 652771. doi: 10.3389/fimmu.2021.652771
33. Хайбуллина Г.М. Ферменты клеток крови как индикатор адаптационных процессов у новорожденного при железодефицитной анемии у матери // *Казанский медицинский журнал*. 2015. Т. 96. № 2. С. 177–181. doi: 10.17750/KMJ2015-177
34. Авдеева М.Г., Кончакова А.А. Клиническое значение иммуноцитохимических показателей больных токсоплазмозом // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2008. № 2. С. 52–54.
35. Пирогова Н.П., Новицкий В.В., Бабаева Л.В., и др. Характеристика нейтрофильного и моноцитарного паттернов периферической крови при иксодовом клещевом боррелиозе // *Сибирский научный медицинский журнал*. 2003. Т. 23, № 1. С. 61–64.
36. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Скрипченко Е.Ю., и др. Анализ эффективности иммунотерапии раннего и позднего нейроборрелиоза у детей // *Инфекционные болезни*. 2021. Т. 19, № 2. С. 83–94. doi: 10.20953/1729-9225-2021-2-83-94

## REFERENCES

1. Jutras BL, Lochhead RB, Kloos ZA, et al. Borrelia burgdorferi peptidoglycan is a persistent antigen in patients with Lyme arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(27):13498–13507. doi: 10.1073/pnas.1904170116
2. Rebman AW, Aucott JN. Post-treatment Lyme Disease as a Model for Persistent Symptoms in Lyme Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:57. doi: 10.3389/fmed.2020.00057
3. Sapozhnikova VV. Analysis of clinical, laboratory and immunological parameters in patients with chronic ixodid tick-borne borreliosis. *Medical Almanac*. 2020;(2):42–49. (In Russ).
4. Moshkova DYU, Avdeeva MG, Blazhnyaya LP. Ixodic Tick-Borne Borreliosis in the Krasnodar Krai. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2019;26(6):49–60. (In Russ). doi: 10.25207/1608-6228-2019-26-6-49-60
5. Skripchenko EYu, Ivanova GP, Skripchenko NV, Egorova ES. Modern concepts on the pathogenesis of neuroborreliosis. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(7):27–35. (In Russ). doi: 10.17116/jnevro202212207127
6. Avdeeva MG, Lebedev VV, Shubich MG. *Infectious process and systemic inflammatory response*. Nalchik: Polygraphservice and E; 2010. 328 p. (In Russ).
7. Sheibak VM, Pauliukavets AYU. Biochemical heterogeneity of T-lymphocytes. *Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*. 2018;17(6):7–17. doi: 10.22263/2312-4156.2018.6.7
8. Geltink RIK, Kyle RL, Pearce EL. Unraveling the Complex Interplay Between T Cell Metabolism and Function. *Annu Rev Immunol*. 2018;36:461–488. doi: 10.1146/annurev-immunol-042617-053019
9. Yang K, Blanco DB, Chen X, et al. Metabolic signaling directs the reciprocal lineage decisions of  $\alpha\beta$  and  $\gamma\delta$  T cells. *Sci Immunol*. 2018;3(25):eaas9818. doi: 10.1126/sciimmunol.aas9818
10. Bishop EL, Gudgeon N, Dimeloe S. Control of T Cell Metabolism by Cytokines and Hormones. *Front Immunol*. 2021;12:653605. doi: 10.3389/fimmu.2021.653605
11. Marín-Aguilar F, Pavillard LE, Giampieri F, et al. Adenosine Monophosphate (AMP)-Activated Protein Kinase: A New Target for Nutraceutical Compounds. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2):288. doi: 10.3390/ijms18020288
12. Ke R, Xu Q, Li C, et al. Mechanisms of AMPK in the maintenance of ATP balance during energy metabolism. *Cell Biol Int*. 2018;42(4):384–392. doi: 10.1002/cbin.10915
13. Petch LA, Bockholt SM, Bouton A, et al. Adhesion-induced tyrosine phosphorylation of the p130 src substrate. *J Cell Sci*. 1995;108(Pt 4):1371–1379. doi: 10.1242/jcs.108.4.1371
14. PI3K: obshchiye svedeniya [PI3K: general information]. Available from: <http://humbio.ru/humbio/01122001/pi3k/0001095c.htm> Accessed: Feb 2, 2023. (In Russ).
15. Yehia L, Keel E, Eng C. The Clinical Spectrum of PTEN Mutations. *Annu Rev Med*. 2020;71:103–116. doi: 10.1146/annurev-med-052218-125823
16. Zabusdskaya K. PTEN as a metabolic regulator. Part 1: systemic homeostasis. *Medach*. 2019. Oct 8. Available from: [https://medach.pro/post/2161\\_02/02/2023](https://medach.pro/post/2161_02/02/2023) Accessed: Feb 2, 2023. (In Russ).
17. Avdeeva MG, Shubich MG, Lebedev VV, Shmelev SI. Features of lymphocyto-monocyto-neutrophil interactions with different severity of leptospirosis (cytochemical study). *Clinical Laboratory Diagnostics*. 1994;(4):25–27. (In Russ).
18. Avdeeva MG, Lebedev VV, Shubich MG. Molecular mechanisms of the development of the infectious process. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2007;(4):15–22. (In Russ).
19. Qiu J, Wu B, Goodman SB, et al. Metabolic Control of Autoimmunity and Tissue Inflammation in Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol*. 2021;12:652771. doi: 10.3389/fimmu.2021.652771
20. Almeida L, Dhillon-LaBrooy A, Carriche G, et al. CD4+ T-cell differentiation and function: Unifying glycolysis, fatty acid oxidation, polyamines NAD mitochondria. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(1):16–32. doi: 10.1016/j.jaci.2021.03.033
21. Diskin C, Ryan TAJ, O'Neill LAJ. Modification of Proteins by Metabolites in Immunity. *Immunity*. 2021;54(1):19–31. doi: 10.1016/j.immuni.2020.09.014
22. Domínguez-Andrés J, Joosten LA, Netea MG. Induction of innate immune memory: the role of cellular metabolism. *Curr Opin Immunol*. 2019;56:10–16. doi: 10.1016/j.coi.2018.09.001
23. Ross SH, Cantrell DA. Signaling and Function of Interleukin-2 in T Lymphocytes. *Annu Rev Immunol*. 2018;36:411–433. doi: 10.1146/annurev-immunol-042617-053352

- 24.** Cai F, Jin S, Chen G. The Effect of Lipid Metabolism on CD4+ T Cells. *Mediators Inflamm.* 2021;6634532. doi: 10.1155/2021/6634532
- 25.** Sukoyan GV. Signalosomes, structure, function and dysfunction. *Pathological Physiology and Experimental Therapy.* 2012;(4):15–28. (In Russ).
- 26.** Chatterjee N, Pazarentzos E, Mayekar MK, et al. Synthetic Essentiality of Metabolic Regulator PDHK1 in PTEN-Deficient Cells and Cancers. *Cell Rep.* 2019;28(9):2317–2330.e8. doi: 10.1016/j.celrep.2019.07.063
- 27.** Khan U, Ghazanfar H. T Lymphocytes and Autoimmunity. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2018;341:125–168. doi: 10.1016/bs.ircmb.2018.05.008
- 28.** Zeltser AN, Mordanov SV, Snezhko IV, et al. Myelodysplastic syndrome: difficulties and advances in diagnosis. *Journal of Fundamental Medicine and Biology.* 2017;(1):27–37. (In Russ).
- 29.** Khvastunova AN, Al-Radi LS, Kapranov NM, et al. Cell-binding microarray application in diagnosis of hairy cell leukemia. *Oncohematology.* 2015;10(1):37–45. (In Russ). doi: 10.17650/1818-8346-2015-1-37-45
- 30.** Savchenko AA, Borisov AG. *Fundamentals of clinical immunometabolomics.* Novosibirsk: Nauka; 2012. 263 p. (In Russ).
- 31.** Nguyen HD, Kuril S, Bastian D, Yu XZ. T-Cell Metabolism in Hematopoietic Cell Transplantation. *Front Immunol.* 2018;9:176. doi: 10.3389/fimmu.2018.00176
- 32.** Qiu J, Wu B, Goodman SB, et al. Metabolic Control of Autoimmunity and Tissue Inflammation in Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol.* 2021;12:652771. doi: 10.3389/fimmu.2021.652771
- 33.** Khaybullina GM. Blood cells enzymes as an indicator of adaptive processes in newborns delivered off by mothers with iron deficiency anemia. *Kazan Medical Journal.* 2015;96(2):177–181. (In Russ). doi: 10.17750/KMJ2015-177
- 34.** Avdeeva MG, Konchakova AA. Clinical significance of immunocytochemical parameters in patients with toxoplasmosis. *Epidemiology and Infectious Diseases.* 2008;(2):52–54. (In Russ).
- 35.** Pirogova NP, Novitsky VV, Babaeva LV, et al. Characterization of neutrophilic and monocytic patterns of peripheral blood in ixodid tick-borne borreliosis. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2003;23(1): 61–64. (In Russ).
- 36.** Skripchenko NV, Ivanova GP, Skripchenko EYu, et al. Analysis of the effectiveness of immunotherapy for early and late neuroborreliosis in children. *Infectious Diseases.* 2021;19(2):83–94. (In Russ). doi: 10.20953/1729-9225-2021-2-83-94

## ОБ АВТОРАХ

\* **Авдеева Марина Геннадьевна**, д.м.н., профессор; адрес: Россия, 350063, Краснодар, ул. М. Седина, д. 4; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4979-8768>; eLibrary SPIN: 2066-2690; e-mail: avdeevam@mail.ru

**Мошкова Дарья Юрьевна**, к.м.н., доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1401-6970>; eLibrary SPIN: 9489-0057; e-mail: Mrs\_darya@mail.ru

**Блажняя Людмила Павловна**, к.м.н., доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0055-1764>; eLibrary SPIN: 1164-7038; e-mail: p-blazhnyaya@mail.ru

**Козырева Елена Валерьевна**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7790-4030>; e-mail: aveevamg@gmail.com

## AUTHORS' INFO

\* **Marina G. Avdeeva**, MD, Dr Sci. (Med.), Professor; address: 4, M. Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4979-8768>; eLibrary SPIN: 2066-2690; e-mail: avdeevam@mail.ru

**Darya Y. Moshkova**, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1401-6970>; eLibrary SPIN: 9489-0057; e-mail: Mrs\_darya@mail.ru

**Lyudmila P. Blazhnyaya**, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0055-1764>; eLibrary SPIN: 1164-7038; e-mail: p-blazhnyaya@mail.ru

**Elena V. Kozyreva**, MD; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7790-4030>; e-mail: aveevamg@gmail.com

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author