

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ



© А.Б. Конькова-Рейдман¹, Д.Н. Барсукова¹, А.И. Сеницкий¹, А.А. Минасова¹, Е.И. Бондаренко²

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Российская Федерация

² АО «Вектор-Бест», р.п. Кольцово, Российская Федерация

Пероксидация липидов и окислительная модификация белков в патогенезе клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов

Обоснование. В Южно-Уральском регионе России в структуре инфекций, экологически связанных с иксодовыми клещами, ведущие ранговые позиции занимают группа иксодовых клещевых боррелиозов и клещевой энцефалит. На современном этапе особую актуальность приобретают исследования по изучению неспецифических патологических биохимических процессов, определяющих степень окислительного повреждения клеточных мембран и мембран оргanelл, реактивность организма, его резервно-адаптационный потенциал под действием целого ряда эндогенных и экзогенных факторов, при этом наиболее значимыми метаболическими процессами являются свободнорадикальное окисление липидов и окислительная модификация белков.

Цель исследования — дать клинико-эпидемиологическую характеристику и изучить роль окислительного стресса в патогенезе различных клинических форм клещевых инфекций (иксодовые клещевые боррелиозы, клещевой энцефалит, микст-инфекции) в эндемичном регионе (на примере Челябинской области).

Материал и методы. Исследование проводилось на клинической базе кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО ЮУГМУ в МАУЗ ГКБ № 8 (Челябинск). В рандомном порядке в исследование включены 105 больных клещевым энцефалитом, иксодовыми клещевыми боррелиозами и микст-инфекцией, госпитализированных в стационар в период с мая по октябрь 2018–2019 гг. Диагноз верифицирован стандартным иммунологическим методом (иммуноферментный анализ). В этиологической диагностике иксодовых клещевых боррелиозов использованы современные молекулярно-генетические методы (полимеразная цепная реакция в режиме реального времени). Материалом для исследования служили лейкоцитарная фракция и сыворотка крови. Содержание карбонильных продуктов окислительной модификации белков оценивали по их реакции с 2,4-динитрофенилгидразином с последующей спектрофотометрической регистрацией продуктов взаимодействия — динитрофенилгидразонов. При определении содержания первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов использован метод, основанный на феномене перегруппировки двойных связей в диеновые конъюгаты при переокислении полиненасыщенных жирных кислот. Статистическую обработку полученных результатов проводили стандартными методами непараметрической статистики с использованием пакета прикладных компьютерных программ Statistica 8.0 for Windows.

Результаты. В структуре инфекций, передающихся иксодовыми клещами, наиболее часто регистрировался иксодовый клещевой боррелиоз (50,5%), клещевой энцефалит наблюдался в 44,8% случаев, микст-инфекция — в 4,7%. Методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в 8,6% биологических проб (сыворотка крови, лейкоцитарная фракция) была детектирована ДНК *Borrelia miyamotoi*. При анализе результатов окислительной модификации белков и перекисного окисления липидов наблюдается достоверная картина окислительного стресса, в большей степени выраженная у больных иксодовым клещевым боррелиозом.

Заключение. Выявленные изменения при изучении окислительного стресса у больных клещевым энцефалитом и иксодовым клещевым боррелиозом не только указывают на перспективность разработки новых подходов к патогенетической терапии клещевых инфекций с применением антиоксидантов в комплексной терапии, но и позволяют предположить эффективность липофильных антиоксидантов прямого действия, ограничивающих диеновую конъюгацию и тем самым препятствующих накоплению вторичных цитотоксических продуктов перекисного окисления липидов.

Ключевые слова: клещевой энцефалит; иксодовый клещевой боррелиоз; *Borrelia miyamotoi*; окислительный стресс.

Для цитирования: Конькова-Рейдман А.Б., Барсукова Д.Н., Сеницкий А.И., Минасова А.А., Бондаренко Е.И. Пероксидация липидов и окислительная модификация белков в патогенезе клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2020. Т. 25. № 5. С. 215–227. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID71693>

A.B. Konkova-Reidman¹, D.N. Barsukova¹, A.I. Sinitkiy¹, A.A. Minasova¹, E.I. Bondarenko²

¹ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

² AO «Vector-Best», Koltsovo, Russian Federation

Lipid peroxidation and oxidative modification of proteins in tick-borne encephalitis and ixodic tick-borne borreliosis

BACKGROUND: In the South Ural region of Russia, the group of ITTB and TBE occupies the leading rank positions in the structure of infections that are ecologically associated with ixodic ticks. At the present stage, studies aimed at studying non-specific pathological biochemical processes that determine the degree of oxidative damage to cell membranes and organelle membranes, the reactivity of the body, its reserve-adaptive potential under the influence of a number of endogenous and exogenous factors are becoming particularly relevant. One of the most significant metabolic processes of this kind is the free radical oxidation of lipids and the oxidative modification of proteins.

AIMS: To give a clinical and epidemiological characteristic and to study the role of oxidative stress in the pathogenesis of various clinical forms of tick-borne infections in an endemic region (on the example of the Chelyabinsk region).

MATERIAL AND METHODS: The study was conducted at the clinical base of the Department of Infectious Diseases of the Southern State Medical University in the MAUZ GKB No. 8 in Chelyabinsk. The study randomly included 105 patients with tick-borne encephalitis, ixodic tick-borne borreliosis and mixed infection who were hospitalized in the hospital in the period from May to October 2018–2019. The diagnosis was verified by standard immunological methods (ELISA). Modern molecular genetic methods (PCR-RV) were used in the etiological diagnosis of ICD. Material for the study: leukocyte fraction and blood serum. The content of carbonyl products of oxidative modification of proteins was estimated by their reaction with 2,4-dinitrophenylhydrazine, followed by spectrophotometric registration of the interaction products-dinitrophenylhydrazones. When determining the content of primary and secondary products of lipid peroxidation, a method based on the phenomenon of rearrangement of double bonds into diene conjugates during the peroxidation of polyunsaturated fatty acids was used. Statistical processing of the obtained results was carried out by standard methods of nonparametric statistics using the Statistica 8.0 for Windows software package.

RESULTS: In the structure of infections transmitted by ixodic ticks, ixodic tick-borne borreliosis was most often registered (50.5%), tick-borne encephalitis was observed in 44.8% of cases, mixed infection — in 4.7%. *Borrelia miyamotoi* DNA was detected by PCR-RV in 8.6% of biological samples (blood serum, leukocyte fraction). When analyzing the results of oxidative modification of proteins and lipid peroxidation, a reliable picture of oxidative stress is observed, which is more pronounced in patients with ixodic tick-borne borreliosis.

CONCLUSION: The revealed changes in the study of oxidative stress in patients with tick-borne encephalitis and ixodic tick-borne borreliosis not only indicate the prospects of developing new approaches to the pathogenetic therapy of tick-borne infections, providing for the use of antioxidants in complex therapy, but also suggest a greater effectiveness of direct-acting lipophilic antioxidants that limit diene conjugation, and thereby prevent the accumulation of secondary cytotoxic products of lipid peroxidation.

Key words: tick-borne encephalitis; ixodic tick-borne borreliosis; *Borrelia miyamotoi*; oxidative stress.

For citation: Konkova-Reidman AB, Barsukova DN, Sinititskiy AI, Minasova AA, Bondarenko EI. Lipid peroxidation and oxidative modification of proteins in tick-borne encephalitis and ixodic tick-borne borreliosis. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2020;25(5):215–227. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID71693>

Обоснование

Ведущее значение в структуре природно-очаговых трансмиссивных инфекций на различных эндемичных территориях Евро-Азиатского ареала занимают этиологически недифференцированные иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) и клещевой энцефалит (КЭ), представляя серьёзную научную, социально-экономическую проблему для общественного здравоохранения Российской Федерации. При этом самый высокий показатель заболеваемости в структуре инфекций, экологически связанных с иксодовыми клещами, принадлежит ИКБ или Лайм-боррелиозу. Ежегодно в течение последних 10 лет регистрируется от 6,8 до 8,7 тыс. случаев заболевания ИКБ на территории 72 субъектов Российской Федерации [1–6].

Челябинская область является эндемичной территорией по КЭ и ИКБ. По данным энтомологических наблюдений, выполненных в 2020 г., пик активности таёжных клещей *Ixodes persulcatus* отмечен 26.05.2019 — 54 особи в 1 фемтолитре на километр площади (фл./км), луговых клещей

Dermacentor reticulatus — 05.05.2020 — 56 особей в 1 фл./км. Численность клещей *I. persulcatus* на стационарном маршруте в сравнении с 2019 г. выросла в 7,9 раза, а *D. reticulatus* — в 4,2 раза. Уход в диапаузу в июне *I. persulcatus* и *D. reticulatus* отмечен раньше (2-я декада июня), чем в 2019 г. (1-я декада июля). В 2020 г. на вирусоформность исследовано 9750 имаго клещей, доставленных населением после факта инокуляции. В 0,6% суспензий клещей обнаружен антиген вируса клещевого вирусного энцефалита. На спонтанную инфицированность боррелиями исследовано 9364 особи клещей: в 21,0% проб обнаружены возбудители клещевого боррелиоза [7]. По итогам 2020 г. заболеваемость клещевым энцефалитом ниже уровня 2019 г. на 34% (2020 г. — 56 случаев, показатель на 100 тыс. населения 1,71; 2019 г. — 75 случаев, показатель на 100 тыс. населения 2,29; 2018 г. — 78 случаев, показатель на 100 тыс. населения 2,37), но в 2,5 раза выше показателя по Российской Федерации (0,67). Заболеваемость ИКБ в сравнении с 2019 г. снизилась в 2,01 раза: зарегистрированы 52 случая, показатель на 100 тыс. населения 1,59 (в 2019 г. —

105 случаев, показатель 3,20 на 100 тыс. населения), что ниже показателя по Российской Федерации в 1,8 раза (2,85) [7].

Молекулярно-генетические исследования боррелий патогенного комплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*B. burgdorferi s.l.*) в природных биотопах эндемичных территорий за последние десятилетия выявили их значительную генетическую вариабельность. В настоящее время особую актуальность приобрели исследования, направленные на изучение эпидемиологии, патогенеза, клиники и исходов боррелиоза, вызванного геновидом *Borrelia miyamotoi* из группы клещевых возвратных лихорадок [8–10].

На современном этапе наблюдается экспоненциальный рост исследований по изучению неспецифических патологических биохимических процессов, определяющих степень окислительного повреждения клеточных мембран и мембран органелл, реактивность организма, его резервно-адаптационный потенциал под действием целого ряда эндогенных и экзогенных факторов. Наиболее значимыми метаболическими процессами подобного рода являются перекисное окисление липидов (ПОЛ) и окислительная модификация белков (ОМБ) [11, 12]. Вместе с тем оптимальное течение свободнорадикальных процессов является одним из важнейших звеньев адаптации организма на клеточном уровне [13].

Цель исследования — дать клинико-эпидемиологическую характеристику и изучить роль окислительного стресса в патогенезе различных клинических форм клещевых инфекций (иксодовые клещевые боррелиозы, клещевой энцефалит, микст-инфекции) в эндемичном регионе (на примере Челябинской области).

Материал и методы

Дизайн исследования

Выполнено одномоментное сравнительное открытое контролируемое исследование с использованием клинических, молекулярно-биологических (полимеразная цепная реакция в режиме реального времени, ПЦР-РВ), серологических, иммунологических, лабораторных, биохимических, статистических методов.

Источниковая популяция — 197 пациентов, находящихся на стационарном лечении в городском

центре нейроинфекций г. Челябинска (МАУЗ ГКБ № 8).

Методом сплошной выборки с использованием критериев включения/исключения была сформирована изучаемая группа ($n=105$) с верифицированными нозоформами КЭ, ИКБ, микст-инфекции. С помощью формулы Закса был рассчитан объём репрезентативной выборки для изучения процессов окислительной модификации белков и перекисного окисления липидов ($n=52$).

В дизайне исследования отсутствовали специфические факторы, влияющие на внешнюю обобщаемость результатов исследования и возможность их экстраполяции на генеральную совокупность аналогичных пациентов за пределами исследования.

Критерии соответствия

Пороговые значения исследуемых метаболитов биохимических процессов ОМБ и ПОЛ изучены у группы здоровых доноров ($n=20$). Изучаемые группы были сопоставимы по возрасту и гендерному составу.

Критерии включения: данные эпидемиологического анамнеза (факт инокуляции клеща, пребывание в лесных массивах и антропоургических очагах Челябинской области); наличие общепаразитарного синдрома и характерной неврологической симптоматики (менингит, менингоэнцефалит, менингоэнцефалополиомиелит), клещевой мигрирующей эритемы; диагноз, подтверждённый методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Критерий исключения: верифицированные методом рутинного ИФА современные риккетсиозы (гранулоцитарный анаплазмоз человека, моноцитарный эрлихиоз человека).

Условия проведения

Исследование проведено на клинической базе кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (МАУЗ ГКБ № 8, Челябинск).

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в течение двух последовательных эпидемических сезонов инфекций, экологически связанных с активностью иксодовых клещей в природных и антропоургических очагах Челябинской области (май–октябрь 2018–

2019 гг.). Больные находились под наблюдением в течение всего периода стационарного лечения, включая острый период и период ранней реконвалесценции.

Описание медицинского вмешательства

Диагноз КЭ или ИКБ установлен с учётом клинической картины и лабораторного исследования (ИФА, ПЦР-РВ).

Материал для исследования: лейкоцитарная фракция и сыворотка крови.

Серологический скрининг проводили в динамике (при поступлении больных в стационар в первые сутки, через 10–14 дней и через 1 мес). Специфические ранние и поздние антитела к вирусу КЭ и возбудителям ИКБ определяли методом ИФА с использованием коммерческих наборов тест-систем производства АО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Комплексное исследование по выявлению генетических маркеров возбудителей инфекций, передаваемых клещами, проводили методом ПЦР-РВ с применением коммерческих тестов «РеалБест ДНК *Borrelia burgdorferi* s.l./РНК ВКЭ», «РеалБест ДНК *Borrelia miyamotoi*», «РеалБест ДНК *Rickettsia species*» согласно инструкциям производителя (Вектор-Бест, Новосибирск) [14–17].

Содержание карбонильных продуктов ОМБ оценивали по их реакции с 2,4-динитрофенилгидразином (2,4-ДНФГ) с последующей спектрофотометрической регистрацией продуктов взаимодействия — динитрофенилгидразонов (ДНФГ). Сущность метода заключается в анализе площади под кривой спектра поглощения ДНФГ-derivатов карбонильных производных белков. Данный методический подход позволяет:

- 1) вычислить математическим путём общее количество карбонильных производных белков альдегиддинитрофенилгидразонов (АДНФГ) и кетондинитрофенилгидразонов (КДНФГ), оценить общее значение ОМБ;
- 2) подсчитать долю суммарного количества АДНФГ и КДНФГ относительно общего содержания карбонильных производных белков с целью анализа этапов окислительного стресса, оценки функционального состояния клетки при накоплении окисленных белков;
- 3) произвести оценку резервно-адаптационного потенциала.

Таким образом, данная методика позволяет сопоставить первичные и вторичные маркеры ОМБ и в результате этого выявить пути нарушения нативной конформации белков.

Регистрация карбонильных производных производилась параллельно в двух вариантах:

- оценка спонтанной окислительной модификации белков: реакция с 2,4-динитрофенилгидразином в нативной пробе биологического материала;
- оценка металлкаatalизируемой (металлзависимой, индуцированной) окислительной модификации белков, осуществляемой после предварительной *in vitro*-индукции окисления белков исследуемого материала компонентами реакционной смеси [18].

При определении содержания первичных и вторичных продуктов ПОЛ использован метод, основанный на явлении перегруппировки двойных связей в диеновые конъюгаты при перекислении полиненасыщенных жирных кислот с появлением максимума поглощения при 230–238 нм, что позволяет судить о содержании гидроперекисей в липидном экстракте по величине его оптической плотности при этих длинах волн.

Изложенные особенности ПОЛ-индуцированных сдвигов в спектре поглощения липидов позволяют осуществлять параллельную регистрацию как первичных, так и вторичных продуктов липопероксидации (т.е. диеновых конъюгатов и карбонильных производных соответственно). Результаты рассчитывают в виде индексов окисления (E232/E220, E278/E220, E400/E220), которые отражают относительный уровень первичных, вторичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов: соответственно, E232/E220 — относительное содержание диеновых конъюгатов; E278/220 — уровень кетодиенов и сопряжённых триенов; E400/E220 — уровень шиффовых оснований [19, 20].

Исходы исследования

Основной исход исследования: анализ особенностей клинического течения КЭ и ИКБ, вызванного боррелиями патогенного комплекса *B. burgdorferi* s.l., и боррелиоза *B. miyamotoi* на территории эндемичного региона; определение степени окислительного повреждения клеточных мембран и мембран органелл при КЭ и ИКБ.

Суррогатная конечная точка: оценка карбонирования белков на базальном и металлкализируемом уровне; оценка содержания первичных (диеновые конъюгаты) и вторичных (кетодиены и сопряжённые триены) гептан- и изопропанол-растворимых продуктов ПОЛ.

Дополнительные исходы исследования: определить статистически значимые параметры изучения ОМБ и ПОЛ для оценки резервно-адаптационного потенциала организма при КЭ и ИКБ в условиях реальной клинической практики.

Анализ в подгруппах

Из 105 пациентов основной группы мужчин было 60 (57,1%), женщин — 45 (42,9%). Средний возраст участников исследования $43,6 \pm 2,1$ года. Постэкспозиционная серопротекция КЭ проводилась в 48% случаев специфическим низкотитражным иммуноглобулином против клещевого энцефалита (1:80) в стандартной профилактической дозе; с целью профилактики ИКБ в 13,8% случаев пациенты принимали антибактериальные препараты тетрациклиновой/пенициллиновой группы.

В случайном порядке все пациенты ($n=105$) были разделены на 3 группы:

- 1-я ($n=47$) — больные КЭ;
- 2-я ($n=53$) — больные ИКБ;
- 3-я ($n=5$) — больные микст-инфекциями (КЭ + ИКБ); табл. 1.

При исследовании показателей ПОЛ и ОМБ пациенты были распределены следующим образом: 1-я группа — контроль ($n=20$); 2-я группа — больные КЭ ($n=19$); 3-я группа — больные ИКБ ($n=33$).

Методы регистрации исходов

Клинические методы. Клиническое обследование включало сбор анамнестических данных, полный физикальный осмотр пациента с обязательной динамической оценкой неврологического статуса (общемозговая симптоматика, ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига, Брудзинского, очаговая неврологическая симптоматика).

Инструментальные методы. На основании информированного согласия пациентов по клиническим показаниям производили люмбальную пункцию (44 исследования). Для уточнения характера органной патологии всем больным ИКБ и микст-инфекцией проводилось динамическое электрокардиографическое исследование (197 исследований).

Рутинные лабораторные методы. В стандартную процедуру обследования входили общий анализ крови и мочи, биохимические исследования (содержание билирубина и его фракций, активность аспартат- и аланинаминотрансфераз (197 исследований)).

Таблица 1. Сравнительная характеристика клинических проявлений различных форм клещевого энцефалита, иксодового клещевого боррелиоза и микст-инфекции

Table 1. Comparative characteristics of clinical manifestations of various forms of tick-borne encephalitis, ixodic tick-borne borreliosis and mixed infection (TBE+ITTB)

Клинический симптом	Форма заболевания, абс. (%)					
	КЭ Лихорадочная форма $n=25$	КЭ Менингеальная форма $n=14$	КЭ Очаговая форма $n=8$	ИКБ Эритемная форма $n=35$	ИКБ Безэритемная форма $n=18$	Микст- инфекция (КЭ+ИКБ) $n=5$
Температура тела 37–38°C	13 (52%)	7 (50%)	-	29 (82,8%)*	13 (72,2%)*	2 (40%)
Температура тела >38°C	12 (48%)	7 (50%)	8 (100%)*	6 (17,1%)	5 (27,8%)	3 (60%)
Общая слабость	14 (56%)	14 (100%)*	8 (100%)*	16 (45,7%)	14 (77,8%)	5 (100%)*
Головная боль	7 (28%)	14 (100%)*	8 (100%)*	7 (20%)	5 (27,8%)	3 (33,3%)
Рвота	1 (4%)	2 (14,2%)	1 (12,5%)	1 (2,86%)	1 (5,56%)	1 (20%)
Артралгии	3 (12%)	1 (7,14%)	2 (25%)	4 (11,4%)	-	1 (20%)
Миалгии	1 (4%)	1 (7,14%)	2 (25%)	2 (5,71%)	2 (11,1%)	1 (20%)
Менингеальный симптомо- комплекс	1 (4%)	11 (78,5%)*	8 (100%)*	1 (2,86%)	-	-

Примечание. * Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$). КЭ — клещевой энцефалит; ИКБ — иксодовый клещевой боррелиоз.

Note. * Differences in indicators are statistically significant ($p < 0.05$). КЭ — tick-borne encephalitis; ИКБ — ixodic tick-borne borreliosis.

Серологические методы. ИФА образцов проводили при поступлении больных в стационар в первые сутки, через 10–14 дней и спустя 1 мес (197 исследований).

Молекулярно-биологические методы. Для ПЦР-РВ использовали образцы суммарных нуклеиновых кислот, выделенных из цельной и лейкоцитарной фракции крови. Комплексное исследование с помощью ПЦР-РВ по выявлению генетических маркеров возбудителей инфекций, передаваемых клещами, проводили с применением коммерческих тестов «РеалБест ДНК *Borrelia burgdorferi* s.l./РНК ВКЭ», «РеалБест ДНК *Borrelia miyamotoi*» (197 исследований).

Биохимические методы: определение карбонильных продуктов окислительной модификации белков (АДНФГ, КДНФГ, резервно-адаптационный потенциал) и содержание первичных и вторичных продуктов ПОЛ (диеновые конъюгаты и карбонильные производные) (52 исследования).

Этическая экспертиза

Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО ЮУГМУ, утверждено протоколом заседания кафедры № 9 от 16.05.2018.

Статистический анализ

Определение объёма репрезентативной выборки производилось с помощью формулы Закса: $n = N / (1 + \lambda^2 N)$, где n — численность выборочной совокупности, N — численность генеральной совокупности, λ — предельно допустимая ошибка. При $N=105$, $\lambda=10\%$ (0,1) объём репрезентативной выборки составил ~52 человека:

$$105 / (1 + 0,1 \times 0,1 \times 105) = 51,2.$$

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных компьютерных программ Statistica 8.0 for Windows. Для оценки межгрупповых различий использовали непараметрический статистический U-критерий Манна–Уитни. При проверке статистических гипотез критический уровень значимости (p) принимался равным 0,05.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Проведён анализ нозоформ инфекций, передаваемых иксодовыми клещами, среди госпитали-

зированных больных ГКБ № 8 (Челябинск) за период 2018–2019 гг. Чаще всего регистрировался ИКБ (50,5%), КЭ наблюдался в 44,8% случаев, микст-инфекция (КЭ+ИКБ) — в 4,7%. В структуре клинических форм КЭ (2018–2019 гг.) преобладали лихорадочные формы — 53,2%, менингеальные и очаговые формы встречались реже — в 29,8 и 17% соответственно. В структуре этиологически недифференцированных ИКБ преобладали эритемные формы заболевания (66%), безэритемные формы составили 34%.

Основные результаты исследования

1-я группа (больные КЭ; $n=47$). В группе больных КЭ неочаговые формы наблюдались в 82,8% случаев, из них лихорадочная форма у 25 пациентов (53,2%), менингеальная — у 14 (29,8%), очаговая — у 8 (17,0%); см. табл. 1. Продолжительность инкубационного периода в этой группе составила $10,2 \pm 5,9$ дня.

Менингеальный симптомокомплекс наблюдался у пациентов с менингеальной (78,5%) и очаговой (100%) формами. При цитологическом исследовании спинномозговой жидкости в 69,5% случаев отмечался умеренный лимфоцитарный или смешанный плеоцитоз — до 200 кл./мм³, у 30,5% больных был выявлен высокий плеоцитоз — более 400 кл./мм³. При биохимическом исследовании аналита в 31% случаев детектирован высокий уровень белка, который в среднем составил 380 мг/л (Ме) с интерквартильным размахом 330–880 мг/л. Максимальная выраженность менингеального синдрома наблюдалась на $3,4 \pm 1,2$ день заболевания.

Очаговая форма КЭ была верифицирована у 8 (17,0%) пациентов, определялась поражением центральной нервной системы и была представлена многоуровневой менингоэнцефалополиомиелитической и менингоэнцефалитической формами. Клиническая картина при очаговых формах КЭ характеризовалась более тяжёлым течением с развитием различных неврологических синдромов и симптомов: нарушением сознания, поражением черепно-мозговых нервов, бульбарным синдромом, развитием вялых параличей верхних и нижних конечностей, развитием отёка-набухания головного мозга (как правило, на фоне менингоэнцефалитической формы КЭ). У 59% больных отмечалось раннее образование иммуноглобу-

линов класса М (IgM) к вирусу КЭ в первой паре сывороток, взятых в момент поступления больного в стационар.

2-я группа (больные ИКБ; $n=53$). У 35 (66,0%) пациентов наблюдались эритемные, у 18 (34,0%) — безэритемные формы ИКБ. Продолжительность инкубационного периода в этой группе больных составила $10,06 \pm 5,03$ дня. При анализе эритемных форм заболевания в 85,7% случаев регистрировалась кольцевидная клещевая мигрирующая эритема, в 14,3% — сплошная (гомогенная) эритема. Мигрирующая эритема в 97,4% случаев сочеталась с первичным аффектом в месте инокуляции клеща [21]. Ранних диссеминированных форм с образованием вторичных «дочерних» мигрирующих эритем в исследуемой группе больных мы не наблюдали. Обратное развитие мигрирующих эритем (элиминация) наблюдалось через 5–7 дней от начала антибактериальной терапии. В клинической картине 42 (79,2%) больных ИКБ регистрировалась субфебрильная лихорадка, у 11 (20,8%) — фебрильная. В структуре общеинфекционного синдрома наиболее частыми клиническими симптомами были общая слабость (56,7%), головная боль (22,7%), а также жалобы на кратковременные суставные и мышечные боли (15%). Ранняя детекция специфических IgM в первой паре сывороток наблюдалась в 41,5% случаев.

Методом ПЦР-РВ в 8,6% биологических проб (сыворотка крови, лейкоцитарная фракция) была детектирована ДНК *B. miyamotoi*. Клиническая картина боррелиоза, вызванного геновидом *B. miyamotoi*, характеризовалась развитием безэритемных форм заболевания с выраженным интоксикационным синдромом продолжительностью в среднем $5,3 \pm 3,4$ дня, с повышением температуры тела до $38,7 \pm 1,3^\circ\text{C}$, выраженной цефалгией, миалгиями. При рутинном лабораторном скрининге часто регистрировалась тромбоцитопения ($107 \pm 3,4 \times 10^9$) и лимфопения ($16 \pm 2,6 \times 10^9$). Для пациентов с ИКБ, вызванным *B. miyamotoi*, характерным был замедленный антителогенез; специфические IgM верифицировали через 1 мес от манифестации клинических проявлений.

Как следует из представленных данных (см. табл. 1), у больных с безэритемными и эритемными формами ИКБ имелись определённые различия в частоте регистрации ряда клинических симптомов: так, безэритемная форма

характеризовалась более выраженным интоксикационным синдромом, общей слабостью и миалгиями.

3-я группа (больные микст-инфекциями, КЭ+ИКБ; $n=5$). В 3 случаях микст-инфекция была представлена сочетанием эритемной формы ИКБ и лихорадочной формы КЭ; у 2 пациентов наблюдалось сочетание безэритемной формы ИКБ и лихорадочной формы КЭ. Следует отметить, что у пациентов с микст-инфекциями был более выраженный и продолжительный общеинтоксикационный синдром, чем у больных с моноинфекцией ИКБ.

Статистически достоверно субфебрильная температура наблюдалась у больных ИКБ, а температура свыше 38°C — у пациентов с КЭ, преимущественно с очаговой формой (100%). Статистически значимо выраженная общемозговая симптоматика и менингеальный синдром регистрировались при менингеальной (78,5%) и очаговых (100%) формах КЭ ($p < 0,05$). При этом наибольшая продолжительность менингеального симптомокомплекса регистрировалась при очаговых формах КЭ — до $13,7 \pm 4,2$ дней, при менингеальной форме — $8,2 \pm 4,4$ дня ($p < 0,05$).

Анализируя полученные данные (табл. 2, 3), у пациентов с КЭ и ИКБ в сравнении с группой контроля достоверно наблюдается картина окислительного стресса.

При анализе ОМБ у пациентов 2-й (КЭ) и 3-й (ИКБ) групп по сравнению с группой контроля отмечается статистически значимое ограничение карбонилирования белков как на базальном, так и металлкалализируемом уровне, в большей степени выраженное у пациентов с ИКБ, что в свою очередь указывает на наличие редуцирующего стресса. Известно, что не только превышение уровня свободных радикалов ведёт к неблагоприятным последствиям для клетки, но и снижение их уровня также негативно влияет на клеточную пролиферацию, антимикробную активность и вазодилатацию [22]. Уменьшение уровня ОМБ может являться причиной перераспределения субстратов для свободнорадикального окисления в пользу липидов (см. табл. 3), что отражается в существенном повышении содержания первичных (диеновые конъюгаты) и вторичных (кетодиены и сопряжённые триены) гептан- и изопропанол-растворимых продуктов ПОЛ.

Таблица 2. Окислительная модификация белков у больных с клещевыми инфекциями

Table 2. Oxidative modification of proteins in patients with tick-borne infections

Показатель	Группа	Контроль n=20	КЭ n=19	ИКБ n=33
S АДНФГ uv, ЕД/г белка		27,480 [24,123–28,434]	26,418 [21,705–27,882]	23,329*. ** [17,290–26,480]
S АДНФГ vs, ЕД/г белка		0,658 [0,450–0,985]	0,956 [0,712–1,637]	0,770 [0,509–1,116]
S КДНФГ uv, ЕД/г белка		0,991 [0,905–1,115]	1,284* [1,063–1,829]	1,093 [0,908–1,409]
S КДНФГ vs, ЕД/г белка		0,071 [0,042–0,140]	0,127 [0,089–0,207]	0,092 [0,058–0,141]
S АДНФГ, ЕД/г белка		28,058 [25,025–29,485]	27,511 [23,030–29,900]	23,679*. ** [18,200–26,878]
S КДНФГ, ЕД/г белка		1,065 [1,000–1,234]	1,374* [1,165–2,036]	1,185* [0,964–1,550]
S общ., ЕД/г белка		29,129 [26,069–30,994]	29,131 [24,598–32,109]	24,563*. ** [19,404–28,283]
S АДНФГ uv МКО, ЕД/г белка		42,761 [39,017–46,091]	42,768 [38,670–45,911]	36,336* [26,343–43,045]
S АДНФГ vs МКО, ЕД/г белка		3,714 [3,252–4,015]	3,085* [2,680–3,729]	2,568*. ** [1,578–3,086]
S КДНФГ uv МКО, ЕД/г белка		4,022 [5,450–7,086]	4,571* [3,893–5,480]	3,591* [2,008–4,907]
S КДНФГ vs МКО, ЕД/г белка		0,368 [0,328–0,407]	0,317* [0,253–0,358]	0,284*. ** [0,184–0,320]
РАП, %		47,375 [43,098–50,495]	41,027* [25,188–45,937]	40,870* [31,708–45,533]

Примечание. * Статистически значимые различия между показателями групп 2 и 1, 3 и 1; *. ** статистически значимые различия между показателями групп 3 и 2. КЭ — клещевой энцефалит; ИКБ — иксодовый клещевой боррелиоз; МКО — металлкализируемое окисление.

S АДНФГ uv — альдегиддинитрофенилгидразоны (ультрафиолетовая область спектра);

S АДНФГ vs — альдегиддинитрофенилгидразоны (видимая область спектра);

S КДНФГ uv — кетондинитрофенилгидразоны (ультрафиолетовая область спектра);

S КДНФГ vs — кетондинитрофенилгидразоны (видимая область спектра);

S общ. — общий уровень окислительной модификации белков;

S АДНФГ — общий уровень альдегиддинитрофенилгидразонов;

S КДНФГ — общий уровень кетондинитрофенилгидразонов;

МКО — металлкализируемое окисление;

S АДНФГ uv МКО — альдегиддинитрофенилгидразоны (ультрафиолетовая область спектра);

S АДНФГ vs МКО — альдегиддинитрофенилгидразоны (видимая область спектра);

S КДНФГ uv МКО — кетондинитрофенилгидразоны (ультрафиолетовая область спектра);

S КДНФГ vs МКО — кетондинитрофенилгидразоны (видимая область спектра);

РАП, % — резервно-адаптационный потенциал.

Note. * Statistically significant differences between the indicators of groups 2 and 1, 3 and 1; *. ** statistically significant differences between the indicators of groups 3 and 2. КЭ — tick-borne encephalitis; ИКБ — ixodic tick-borne borreliosis.

S АДНФГ uv — aldehyde dinitrophenylhydrazones (ultraviolet region of the spectrum);

S АДНФГ vs — aldehyde dinitrophenylhydrazones (visible region of the spectrum);

S КДНФГ uv — ketondinitrophenylhydrazones (ultraviolet region of the spectrum);

S КДНФГ vs — ketondinitrophenylhydrazones (visible region of the spectrum);

S общ. — general level of OMB;

S АДНФГ — total level of aldehyde-dinyrophenylhydrazones;

S КДНФГ — total level of ketondinyrophenylhydrazones;

МКО — metal-catalyzed oxidation;

S АДНФГ uv МКО — aldehyde dinitrophenylhydrazones (ultraviolet region of the spectrum);

S АДНФГ vs МКО — aldehyde dinitrophenylhydrazones (visible spectral region);

S КДНФГ uv МКО — ketondinitrophenylhydrazones (ultraviolet region of the spectrum);

S КДНФГ vs МКО — ketondinitrophenylhydrazones (visible region of the spectrum);

РАП, % — reserve-adaptive potential.

Дополнительные результаты исследования

При сопоставлении характера окислительного стресса при КЭ и ИКБ качественные изменения схожи, но количественные изменения при ИКБ более выражены, а следовательно, окислительный стресс у пациентов с ИКБ имеет большую выраженность.

Нежелательные явления

Нежелательные явления в ходе исследования не выявлены.

Обсуждение

Достоинством настоящего исследования является комплексный методологический подход, позволяющий изучить региональные особенности клинического течения клещевых инфекций на эндемичной территории, а также дифференциально-диагностические аспекты клиники и патогенеза ИКБ, вызванного боррелиями патогенного комплекса *B. burgdorferi s.l.* и боррелиоза *B. miyamotoi*. Впервые проведено многофакторное исследование процессов ПОЛ и ОМБ

Таблица 3. Перекисное окисление липидов у пациентов с клещевыми инфекциями**Table 3.** Lipid peroxidation in patients with tick-borne infections

Показатель	Группа	Контроль n=20	КЭ n=19	ИКБ n=33
Первичные гептанрастворимые продукты ПОЛ (диеновые конъюгаты)		0,650 [0,580–0,832]	0,969* [0,736–0,993]	0,950* [0,825–0,959]
Вторичные гептанрастворимые продукты ПОЛ (кетодиены и сопряжённые триены)		0,119 [0,098–0,140]	0,126 [0,111–0,164]	0,149* [0,120–0,165]
Конечные гептанрастворимые продукты ПОЛ (шиффовы основания)		0,065 [0,043–0,100]	0,047 [0,036–0,073]	0,080** [0,043–0,099]
Первичные изопропанолрастворимые продукты ПОЛ (диеновые конъюгаты)		0,527 [0,475–0,589]	0,876* [0,740–0,899]	0,892* [0,743–0,919]
Вторичные изопропанолрастворимые продукты ПОЛ (кетодиены и сопряжённые триены)		0,357 [0,333–0,408]	0,639* [0,527–0,697]	0,644* [0,524–0,753]
Конечные изопропанолрастворимые продукты ПОЛ (шиффовы основания)		0,034 [0,023–0,045]	0,038 [0,007–0,063]	0,036 [0,010–0,065]

Примечание. * Статистически значимые различия между показателями групп 2 и 1, 3 и 1; ** статистически значимые различия между показателями групп 3 и 1. КЭ — клещевой энцефалит; ИКБ — иксодовый клещевой боррелиоз; ПОЛ — перекисное окисление липидов.

Note. * Statistically significant differences between the performance of groups 2 and 1, 3 and 1; ** statistically significant differences between the performance of groups 3 and 1. КЭ — tick-borne encephalitis; ИКБ — ixodic tick-borne borreliosis; POL — lipid peroxidation.

(18 показателей) при КЭ и ИКБ, определены наиболее значимые параметры оценки окислительного стресса и резервно-адаптационного потенциала организма. Возможным недостатком исследования является большой разброс изучаемых биохимических показателей, который может привести к риску систематических ошибок и эффектам смешивания.

Резюме основного результата исследования

При анализе показателей ОМБ и ПОЛ у пациентов с верифицированными нозоформами клещевых инфекций наблюдался окислительный стресс. У больных КЭ и ИКБ в остром периоде инфекционного процесса наблюдается активация процессов липопероксидации и, как следствие, угнетение состояния системы антиоксидантов, в большей степени выраженное у пациентов с ИКБ.

Обсуждение основного результата исследования

Клинико-эпидемиологический анализ инфекций, передающихся иксодовыми клещами, показал, что ведущее ранговое положение в структуре инфекционной заболеваемости на Южном Урале занимают ИКБ, реже встречается КЭ, что согласуется с данными авторов, изучающих эти же нозоформы на других эндемичных территориях Евро-Азиатского нозоареала вируса КЭ [23–25].

В настоящее время большинство авторов, описывающих явление патоморфоза КЭ, связывают его с молекулярно-генетическими особенностями циркулирующих на отдельных эндемичных территориях генотипов и субгенотипов вируса КЭ, в том числе со свойственной им вирулентностью и нейроинвазивностью. Многолетние динамические исследования на Южном Урале выявили изменения тяжести течения ВКЭ со временем, которые определяют как клинические, так и патоморфологические особенности заболевания [26]. Так, в структуре очаговых форм КЭ превалирует менингоэнцефалитическая форма КЭ, которая часто сочетается с развитием отёка-набухания головного мозга (по нашим исследованиям — 17%), реже встречается многоуровневое поражение структур головного мозга, ствола и спинного мозга, которые, в отличие от одноуровневых, сопровождаются сочетанным поражением центральной нервной системы [27, 28]. По данным авторов, изучающих молекулярную эпидемиологию КЭ на Южном Урале, абсолютно доминирующим генотипом вирусов КЭ является субгенотип Заусаев, который, несмотря на умеренную вирулентность и замедленное развитие инфекционного процесса, не отличается по своей нейроинвазивности от дальневосточного генотипа. Следует отметить, что данный генотип превалирует и на соседних эндемичных территориях (в Свердловской и Кур-

ганской областях), где он составляет 95–100% вирусной популяции [27, 28].

Отдельного внимания заслуживают клинические и патогенетические аспекты ИКБ, вызванных боррелиями патогенного комплекса *B. burgdorferi s.l.* и боррелиоза *B. miyamotoi*. Так, в структуре нозологического диагноза преобладают эритемные формы заболевания (66%). Вместе с тем боррелиоз из группы клещевых возвратных лихорадок характеризуется развитием безэритемных форм заболевания, выраженным интоксикационным синдромом, повышением температуры тела до $38,7 \pm 1,3^\circ\text{C}$, выраженной цефалгией, миалгиями. При рутинном лабораторном скрининге часто регистрировалась тромбоцитопения ($107 \pm 3,4 \times 10^9$) и лимфопения ($16 \pm 2,6 \times 10^9$), что согласуется с данными других авторов [8, 25].

Все доступные на сегодняшний день исследования процессов перекисидации липидов носят весьма разрозненный характер. Имеются фундаментальные работы по изучению ПОЛ у больных с зоонозными трансмиссивными инфекциями, в частности кокциеллезом и астраханской пятнистой лихорадкой: так, описаны процессы липоперекисидации при клещевом энцефалите, подробно изучены процессы ПОЛ и состояние антиоксидантной системы при Лайм-боррелиозе, где также отмечено усиление активации процессов липоперекисидации [29–31].

Вместе с тем отдельного внимания заслуживают исследования, направленные на изучение неспецифических патологических биохимических процессов, реактивность организма, его резервно-адаптационный потенциал, при этом наиболее значимыми метаболическими процессами являются ПОЛ и ОМБ [11, 12]. Перекисное окисление белков при инфекционных заболеваниях изучено в единичных работах. Проведенный нами сравнительный анализ показателей ПОЛ у больных с клещевыми инфекциями, в частности диеновых конъюгатов (первичные продукты ПОЛ), кетодиенов (вторичные продукты) и шиффовых оснований (конечные продукты), показал, что наиболее выраженный окислительный стресс наблюдается при ИКБ. Анализ показателей окислительной модификации белков (карбонильные производные — альдегид- и кетогруппы) выявил значимое ограничение карбонилирования белков, также более выраженное у пациентов с ИКБ.

Ограничения исследования

При планировании и проведении исследования размер выборки для достижения требуемой статистической мощности результатов рассчитывался только по формуле Закса. В связи с этим полученная в ходе исследования выборка участников не может считаться в достаточной степени репрезентативной, что не позволяет экстраполировать полученные результаты и их интерпретацию на генеральную совокупность аналогичных пациентов за пределами исследования.

Заключение

Таким образом, ведущее место среди природно-очаговых трансмиссивных инфекций в Челябинской области занимают ИКБ, реже встречается КЭ.

В структуре клинических форм КЭ (2018–2019 гг.) преобладают лихорадочные — 53,2%, менингеальные и очаговые формы встречались реже — в 29,8 и 17% соответственно. В структуре этиологически недифференцированных ИКБ преобладают эритемные формы заболевания (66%), безэритемные формы составили 34%. Боррелиоз, вызванный *B. miyamotoi*, составил 8,6%.

У больных КЭ и ИКБ наблюдается картина окислительного редуцирующего стресса, в большей степени выраженная у больных ИКБ. Выявленные изменения при изучении окислительного стресса у больных КЭ и ИКБ не только указывают на перспективность разработки новых подходов к патогенетической терапии клещевых инфекций с применением антиоксидантов в комплексной терапии, но и позволяют предположить большую эффективность липофильных антиоксидантов прямого действия, ограничивающих диеновую конъюгацию и тем самым препятствующих накоплению вторичных цитотоксических продуктов ПОЛ.

Дополнительная информация

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

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

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов

интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

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

Вклад авторов. А.Б. Конькова-Рейдман, Д.Н. Барсукова — концепция и дизайн исследования; Д.Н. Барсукова, А.А. Минасова, Е.И. Бондаренко — сбор и обработка материала; А.И. Синицкий, Д.Н. Барсукова — статистическая обработка; Д.Н. Барсукова — написание текста; А.Б. Конькова-Рейдман — редактирование. 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).

Authors' contribution. A.B. Konkova-Reidman, D.N. Barsukova — concept and design of the study; D.N. Barsukova, A.A. Minasova, E.I. Bondarenko — collection and processing of the material; A.I. Sinitsky, D.N. Barsukova — statistical processing; D.N. Barsukova — writing the text; A.B. Konkova-Reidman — editing. 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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Полищук М.В., Здольник Т.Д., Сметанин В.Н. Иксодовые клещевые боррелиозы: современная эпидемиологическая ситуация в регионах центра европейской части России // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2017. Т. 25, № 2. С. 202–208. doi: 10.23888/PAVLOVJ20172202-208
2. Баранов А.А., Володин Н.Н., Самсыгина Г.А., и др. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. Руководство для практикующих врачей. В 2-х томах. Москва: Литтерра, 2007.
3. Коренберг Э.И., Помелова В.Г., Осин Н.С. Природно-очаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами // Паразитология. 2013. Т. 49, № 2. С. 133–137.
4. Манзенюк И.Н., Манзенюк О.Ю. Клещевые боррелиозы (болезнь Лайма). Кольцово, 2005. 85 с.
5. Платонов А.Е., Сарксян Д.С., Малеев В.В. Применение метода «дерево решений» для построения алгоритма дифференциальной диагностики природно-очаговых инфекций // Терапевтический архив. 2013. Т. 85, № 11. С. 21–26.
6. Фоменко Н.В., Ливанова Н.Н., Боргояков В.Ю., и др. Выявление *Borrelia miyamotoi* в клещах *Ixodes persulcatus* на территории России // Паразитология. 2010. Т. 44, № 3. С. 201–211. doi: 10.1134/s0013873810080129
7. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Челябинской области в 2020 году». Челябинск, 2021. Режим доступа: <http://74.rosпотребнадзор.ru/268В>. Дата обращения: 12.12.2020.
8. Сарксян Д.С., Малеев В.В., Платонов А.Е. Дифференциальная диагностика иксодового клещевого боррелиоза, вызванного *Borrelia miyamotoi* // Инфекционные болезни. 2012. Т. 10, № 4. С. 41–44.
9. Нефедова В.В., Коренберг Э.И., Горелова Н.Б., Ковалевский Ю.В. Генетическая гетерогенность *B. garinii* в природном очаге Среднего Урала // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2007. № 53. С. 139–142.
10. Деконенко Е.П. Энцефалиты и энцефалопатии при Лайм-боррелиозе // Нейроиммунология. 2005. Т. 3, № 2. С. 25–28.
11. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, создание и разрушение): физиологические и клинико-биохимические аспекты. Санкт-Петербург: Медицинская пресса, 2006. 397 с.
12. Рецкий М.И., Шабунин С.В., Близначева Г.Н., и др. Методические положения по изучению процессов свободнорадикального окисления и системы антиоксидантной защиты организма. Методические указания. Воронеж, 2010. 70 с.
13. Jones D.P. Radical-free biology of oxidative stress // *Am J Physiol Cell Physiol*. 2008. Vol. 295, N 4. P. 849–868. doi: 10.1152/ajpcell.00283.2008
14. Якович Н.В., Андаев Е.И., Бондаренко Е.И., и др. Оценка диагностической значимости комплексного выявления маркеров инфекций, переносимых клещами, у пациентов, пострадавших от их укуса // Инфекционные болезни: новости, мнение, обучение. 2016. № 4. С. 58–65.
15. Тимофеев Д.И., Бондаренко Е.И., Топычканова Н.Г., и др. Новые наборы реагентов для выявления нуклеиновых кислот вируса клещевого энцефалита и боррелий комплекса *Borrelia burgdorferi* s.l. методом ПЦР с детекцией в режиме реального времени // Новости «Вектор-Бест». 2014. № 1. С. 2–11.
16. Бондаренко Е.И., Позднякова Л.Л., Сибирицева С.Г., и др. Набор реагентов для выявления *Borrelia miyamotoi* — возбудителя клещевой возвратной лихорадки методом ПЦР в режиме реального времени // Новости «Вектор-Бест». 2013. № 1. С. 2–8.
17. Бондаренко Е.И., Щучинова Л.Д., Тимофеев Д.И., и др. Выявление генетических маркеров возбудителей клещевых риккетсиозов в ПЦР с помощью наборов реагентов «Реал-Бест ДНК *Rickettsia species*» и «РеалБест ДНК *Rickettsia sibirica* / *Rickettsia heilongjiangensis*» // Новости «Вектор-Бест». 2018. № 1. С. 2–10.
18. Фомина М.А., Абаленихина Ю.В. Способ комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях. Методические рекомендации. Рязань: РИО РязГМУ, 2014. 60 с.
19. Львовская Е.И., Волчегорский И.А., Шемяков С.Е., Лифшиц Р.И. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов // Вопросы медицинской химии. 1991. Т. 37, № 4. С. 92–93.
20. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., и др. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск: Челябинский государственный педагогический университет, 2000. 167 с.
21. Болезнь Лайма у взрослых. Клинические рекомендации. Некоммерческое партнерство «Национальное научное общество инфекционистов», 2014. 76 с.
22. Проскурнина Е.В., Владимиров Ю.А. Свободные радикалы как участники регуляторных и патологических процессов // Биофизические медицинские технологии. 2015. № 1. С. 38–71.
23. Конькова-Рейдман А.Б., Тарасов В.Н., Теплова С.Н., и др. Эпидемиологическая и клинико-иммунологическая харак-

- теристика иксодовых клещевых боррелиозов и микст-форм клещевых инфекций на Южном Урале // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2009. № 4. С. 12–23.
24. Сарксян Д.С. Иксодовые клещевые боррелиозы — современное состояние проблемы // Инфекционные болезни. 2015. Т. 13, № 2. С. 61–67.
 25. Багаутдинова Л.И., Сарксян Д.С., Дударев М.В. Клинический полиморфизм заболевания, вызываемого *Borrelia miyamotoi* // Практическая медицина. 2013. № 5. С. 125–130.
 26. Янковская Я.Д., Чернобровкина Т.Я., Кошкин М.И. Современное состояние проблемы иксодовых клещевых боррелиозов // Архив внутренней медицины. 2015. № 6. С. 21–27.
 27. Дроздова Л.И., Ерман Б.А., Зайцева Л.Н., и др. Патологическая анатомия современного клещевого энцефалита на Урале. Екатеринбург: Уральский ГАУ, 1999. 80 с.
 28. Волкова Л.И., Ковтун О.П., Галунова А.Б. Клиника острых и хронических форм клещевого энцефалита на Среднем Урале // Вестник Уральской государственной медицинской академии. 2010. № 21. С. 59–69.
 29. Колясникова Н.М., Герасимов С.Г., Ишмухаметов А.А., и др. Эволюция клещевого энцефалита за 80-летний период: основные проявления, вероятные причины // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2020. Т. 19, № 3. С. 78–88. doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-3-78-88
 30. Захарычева Т.А., Ковальский Ю.Г., Лебедево О.А. и др. Оксидативный стресс у больных клещевым энцефалитом на Дальнем Востоке Российской Федерации // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2012. № 20. С. 41–45.
 31. Бондаренко А.Л., Цапок П.И., Любезнова О.Н. Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при остром Лайм-боррелиозе // Инфекционные болезни. 2006. Т. 4, № 4. С. 8–11.
 11. Dubinina EE. Products of oxygen metabolism in the functional activity of cells (life and death, creation and destruction): physiological and clinical-biochemical aspects. Saint Petersburg: Medical Press; 2006. 397 p. (In Russ).
 12. Retskiy MI, Shabunin SV, Bliznetsova GN, et al. Methodological provisions for the study of the processes of free radical oxidation and the system of antioxidant protection of the body. Methodological guidelines. Voronezh; 2010. 70 p. (In Russ).
 13. Jones DP. Radical-free biology of oxidative stress. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2008;295(4):849–868. doi: 10.1152/ajpcell.00283.2008
 14. Yakovchits NV, Andaev EI, Bondarenko EI, et al. Evaluation of the diagnostic significance of the complex detection of tick-borne infection markers in patients affected by their bite. *Infectious Diseases: News, Opinion, Training*. 2016;(4):58–65. (In Russ).
 15. Timofeev DI, Bondarenko EI, Topychkanova NG, et al. New sets of reagents for the detection of nucleic acids of the tick-borne encephalitis virus and borrelia complex *Borrelia burgdorferi* s.l. by PCR with real-time detection. *Vector-Best News*. 2014;(1):2–11. (In Russ).
 16. Bondarenko EI, Pozdnyakova LL, Sibirtseva CG, et al. A set of reagents for the detection of *Borrelia miyamotoi* — the causative agent of tick-borne recurrent fever by real-time PCR. *Vector-Best News*. 2013;(1):2–8. (In Russ).
 17. Bondarenko EI, Shchuchinova LD, Timofeev DI, et al. Identification of genetic markers of tick-borne rickettsiosis pathogens in PCR using reagent kits “RealBest DNA Rickettsia species” and “RealBest DNA Rickettsia sibirica / Rickettsia heilongjiangensis”. *Vector-Best News*. 2018;(1):2–10. (In Russ).
 18. Fomina MA, Abalenikhina YuV. A method for complex assessment of the content of products of oxidative modification of proteins in tissues and biological fluids. Methodological recommendations. Ryazan: RIO Ryazan State Medical University; 2014. 60 p. (In Russ).
 19. L'vovskaya EI, Volchegorskiy IA, Shemyakov SE, Lifshits RI. Spectrophotometric determination of the final products of lipid peroxidation. *Questions of Medical Chemistry*. 1991;37(4):92–93. (In Russ).
 20. Volchegorskiy IA, Dolgushin II, Kolesnikov OL, et al. Experimental modeling and laboratory evaluation of adaptive reactions of the body. Chelyabinsk: Chelyabinsk State Pedagogical University; 2000. 167 p. (In Russ).
 21. Lyme disease in adults. Clinical recommendations. Non-profit partnership “National Scientific Society of Infectious Diseases”; 2014. 76 p. (In Russ).
 22. Proskurnina EV, Vladimirov YuA. Free radicals as participants of regulatory and pathological processes. *Biophysical Medical Technologies*. 2015;(1):38–71. (In Russ).
 23. Kon'kova-Reidman AB, Tarasov VN, Teplova SN, et al. Epidemiological and clinical-immunological characteristics of ixodic tick-borne borreliosis and mixed forms of tick-borne infections in the Southern Urals. *Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2009;(4):12–23. (In Russ).
 24. Sarksyan DS. Ixodic tick-borne borreliosis — the current state of the problem. *Inf Dis*. 2015;13(2):61–67. (In Russ).
 25. Bagautdinova LI, Sarksyan DS, Dudarev MV, et al. Clinical polymorphism of the disease caused by *Borrelia miyamotoi*. *Practical Medicine*. 2013;5:125–130. (In Russ).
 26. Yankovskaya YaD, Chernobrovkina TYa, Koshkin MI. Current state of the problem of ixodic tick-borne borreliosis. *Archives of Internal Medicine*. 2015;(6):21–27. (In Russ).
 27. Drozdova LI, Erman BA, Zaitseva LN, et al. Pathological anatomy of modern tick-borne encephalitis in the Urals. Yekaterinburg: Ural GAU; 1999. 80 p. (In Russ).
 28. Volkova LI, Kovtun OP, Galunova AB. Clinic of acute and chronic forms of tick-borne encephalitis in the Middle Urals.

REFERENCES

1. Polishchuk MV, Zdol'nik TD, Smetanin VN. Ixodic tick-borne borreliosis: the current epidemiological situation in the regions of the center of the European part of Russia. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2017;25(2):202–208. (In Russ). doi: 10.23888/PAVLOVJ20172202-208
2. Baranov AA, Volodin NN, Samsygina GA, et al. Rational pharmacotherapy of children's diseases. A guide for practicing doctors. Moscow. Litterra; 2007. (In Russ).
3. Korenberg EI, Pomelova VG, Osin NS. Infections with natural foci transmitted by ixodid ticks. *Parasitology*. 2013;49(2):133–137. (In Russ).
4. Manzenyuk IN, Manzenyuk OYu. Tick-borne borreliosis (Lyme disease). Koltsovo; 2005. 85 p. (In Russ).
5. Platonov AE, Sarksyan DS, Maleev VV. The application of Decision Trees for constructing an algorithm for the differential diagnosis of zoonotic infections. *Ther Arch*. 2013;85(11):21–26. (In Russ).
6. Fomenko NV, Livanova NN, Borgoyakov VYu, et al. Detection of *Borrelia miyamotoi* in Ixodes persulcatus ticks in Russia. *Parasitology*. 2010;44(3):201–211. (In Russ). doi: 10.1134/s0013873810080129
7. State Report “On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population of the Chelyabinsk Region in 2020”. Chelyabinsk; 2021. (In Russ). Available from: <http://74.rospotrebnadzor.ru/268B>
8. Sarksyan DS, Maleev VV, Platonov AE. Differential diagnosis of ixodic tick-borne borreliosis caused by *Borrelia miyamotoi*. *Infect Dis*. 2012;10(4):41–44. (In Russ). doi: 10.17116/terarkh2015871118-25
9. Nefedova VV, Korenberg EI, Gorelova NB, Kovalevskii YuV. Genetic heterogeneity of *B. garinii* in a natural focus of the Middle Urals. *Acta Biomedica Scientifica*. 2007;(53):139–142. (In Russ).
10. Dekonenko EP. Encephalitis and encephalopathy in Lyme-borreliosis. *Neuroimmunology*. 2005;3(2):25–28. (In Russ).

- Bulletin of the Ural State Medical Academy*. 2010;(21):59–69. (In Russ).
29. Kolyasnikova NM, Gerasimov SG, Ishmukhametov AA, et al. Evolution of tick-borne encephalitis over an 80-year period: main manifestations, probable causes. *Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2020;19(3):78–88. (In Russ). doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-3-78-88
30. Zakharycheva TA, Kovalsky YuG, Lebedko OA, et al. Oxidative stress in patients with tick-borne encephalitis in the Far East of the Russian Federation. *Far Eastern Journal of Infectious Pathology*. 2012; 20: 41–45. (In Russ).
31. Bondarenko AL, Tsapok PI, Lyubozhnova ON. The state of lipid peroxidation processes and the antioxidant system in acute Lyme borreliosis. *Infectious diseases*. 2006;4(4):8–11. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

* **Конькова-Рейдман Алена Борисовна**, д.м.н., доцент; адрес: Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6058-0997>; eLibrary SPIN: 2580-8467; e-mail: konkova-reidman@mail.ru

Барсукова Дарья Николаевна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1807-1934>;
eLibrary SPIN: 9290-6635; e-mail: 79085733794@yandex.ru

Синицкий Антон Иванович, д.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5687-3976>;
eLibrary SPIN: 3681-1816; e-mail: sinitskiyai@yandex.ru

Минасова Анна Александровна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9084-0577>;
eLibrary SPIN: 1816-9391; e-mail: pandora_anna@mail.ru

Бондаренко Евгений Иванович, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4699-9548>;
eLibrary SPIN: 2302-9058; e-mail: bondarenko_e@vector-best.ru

AUTHORS' INFO

* **Alyona B. Konkova-Reidman**, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor; address: 64 Vorovsky street, 454092, Chelyabinsk, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6058-0997>; eLibrary SPIN: 2580-8467; e-mail: konkova-reidman@mail.ru

Darya N. Barsukova, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1807-1934>;
eLibrary SPIN: 9290-6635; e-mail: 79085733794@yandex.ru

Anton I. Sinitskiy, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5687-3976>;
eLibrary SPIN: 3681-1816; e-mail: sinitskiyai@yandex.ru

Anna A. Minasova, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9084-0577>;
eLibrary SPIN: 1816-9391; e-mail: pandora_anna@mail.ru

Evgeny I. Bondarenko, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4699-9548>;
eLibrary SPIN: 2302-9058; e-mail: bondarenko_e@vector-best.ru

* *Для корреспонденции / For correspondence*

Поступила 18.06.2021
Принята к печати 06.08.2021
Опубликована 11.08.2021

Received 18.06.2021
Accepted 06.08.2021
Published 11.08.2021