

- upregulated with inducible nitric oxide synthase after NF-kappa B activation. *J Physiol* 1997; 273(5):1002-1006.
11. Bredt D.S., Snyder S.H. Nitric oxide, a novel neuronal messenger. *J Neuron* 1994; 8 (1): 3-1.
 12. De Vries H. E., Blom-Roosemalen M.C.M., Oosten M.V. et al. The influence of cytokines on the integrity of the blood-brain barrier in vitro. *J Neuroimmunol* 1997; 64: 37-43.
 13. Fawcett J.W. Migratory process in CNS repair. // European Congress on Dialogue between Glia and Neurons. – Greece. – 1998. – №10. – P. 33.
 14. Henningsson A.J. Complement act. in Lyme neborreliosis/ *J. Neuroimmunol.* 2007.183 (1-2).
 15. Komatsu, T., Ireland, D. D. C., Chen, N. et al. Neuronal expression of NOS-1 is required for host recovery from viral encephalitis. *J Virology* 1999; 5: 87-89.
 16. Olsen C.W., Kehren J.C., Dybdahlsisoko N.R. Apoptosis as cause of death in measles virus-infected cell. *J Virol* 1996; 70: 663-666.
 17. Pape H.C., Mager R. et al. Neuronal NO-synthase as a factor of neuron activity. *J Neuron* 1999; 9: 441-448.
 18. Pelc S. Les lymphocytes B dans le liquide cephalorachidien des meningities virales. // *Rev. Med. Brux.* – 1981. – Vol. 2. – P. 277-280.
 19. Reid K.B. Activation and control of the complement system. // *Essays Biochem.* – 1986. – Vol. 22. – P. 27-68.
 20. Sunn T., Fleming J.O., Beresford H.R. et al. Synthesis of immunoglobulin within the central nervous system in multiple sclerosis and other neuroglial disease: Detection by analysis of CSF/Serum IgG Ratio. // *Amer. J. Clin. Pathol.* – 1981. – Vol. 76. – P. 458-462.
 21. Schuller E., Sagar H.J. Central nervous system IgG synthesis in multiple sclerosis. Application of a new formula. // *Acta Neurol. Scand.* – 1983. – Vol. 67, №6. – P. 365-371.

Ю.Г.Лагерева ¹, Я.Б.Бейкин ¹,
О.М.Оленькова ¹, М.Г.Топоркова ²

ИССЛЕДОВАНИЕ КЛЕТОЧНЫХ И ГУ-МОРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ ИММУНИТЕТА В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ МЕНИНГЕАЛЬНОЙ ФОРМЕ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

МУ «Клинико-диагностический Центр»,
МО «Новая больница», г. Екатеринбург

Введение

Острый менингит развивается в результате инфицирования вирусами клещевого энцефалита (ВКЭ) менингеальных оболочек мозга. Иммунологические реакции, приводящие к менингеальному воспалению, манифестируют в виде характерного симптомокомплекса, включающего: головную боль, лихорадку, ригидность мышц шеи и т.д. Иммунный ответ хозяина приводит к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), повышению уровня в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) таких цитокинов, как IL6, IFN γ , IL1 β , миграции активированных Т-клеток, предварительно активированных антигеном в периферических тканях и органах и инфильтрации В-лимфоцитами [9,10,14]. Антиген презентруется с помощью расположенных в центральной нервной системе (ЦНС) антиген-представляющих клеток CD8+ и CD4+ Т-лимфоцитам, В-лимфоциты синтезируют антиген-специфические антитела, моноциты-макрофаги участвуют в утилизации клеточного дегриза. Ключевую роль в нейтрализации и клиренсе РНК-вирусов, к которым принадлежит и вирус клещевого энцефалита, играют специфические антитела. В противовирусной защите участвуют также интерфероны первого типа и активированные CD8+ Т-клетки [11]. Продукция IFN γ CD4+ и CD8+ Т-клетками имеет решающее значение для контроля вирусной инфекции нейронов, которые экспрес-

сируют IFN γ -рецепторы. В индукции и регуляции иммунного ответа в ЦНС играют роль и другие цитокины, имеющие различное происхождение: образовавшиеся в периферических иммунологических органах и преодолевшие ГЭБ, в том числе, и в результате активного, специфического транспорта или продуцируемые нейронами, глиальными клетками и т.д.

Иммунный ответ, развивающийся при инфицировании менингеальных оболочек вирусом клещевого энцефалита, включая интерфероновую активность лейкоцитов, динамику антителообразования, изменение концентрации ключевых цитокинов и т.д. служат объектом пристального внимания исследователей. В частности, описан феномен транзитного снижения содержания Т-лимфоцитов в острый период заболевания [1,2], формирование при КЭ клеточного иммунного ответа к антигенам мозга [2]. При определении уровня секретированных цитокинов у пациентов с менингеальной (МФ) формой КЭ в остром периоде получены данные о повышении IFN γ и IFN 2α при МФ КЭ, при этом уровни сывороточных цитокинов были ниже при более тяжелом течении КЭ [5]. Кроме того, показано снижение IFN α - и IFN γ -продуцирующей способности лейкоцитов [4,6]. Современные представления о Th1/Th2 дихотомии иммунного ответа, постоянно трансформирующиеся в результате описания новых функциональных субпопуляций Т-лимфоцитов, позволяют по-новому взглянуть на уже известные факты и механизмы иммунопатогенеза одной из самых распространенных форм КЭ.

Цель настоящего исследования состояла в комплексной оценке иммунологических показателей периферической крови и цереброспинальной жидкости, а также изучении роли различных Т-лимфоцитарных субпопуляций в патогенезе менингеальной формы клещевого энцефалита.

Материалы и методы

В исследование, проведенное в течение двух эпидемических сезонов клещевого энцефалита

в 2008-2009 гг. на территории Среднего Урала (г.Екатеринбург и Свердловская область), были включены пациенты, не вакцинированные от клещевого энцефалита, средний возраст которых составил $40,1 \pm 6,5$ лет. Для лабораторной диагностики КЭ применяли методы иммуноферментного анализа («Вектор-Бест», Новосибирск) и РТГА (НПО «Вирион», Томск). Диагноз КЭ считали подтвержденным при выявлении IgM, а также в случае обнаружения сероконверсии IgG и антигемагглютининов. Для исключения микст-инфекции осуществлялась диагностика с использованием иммуноферментных тест-систем для определения IgG и IgM антител к *Borrelia burgdorferi* («NOVATEC Immunodiagnostica», Германия).

На основании общепринятых клинических критериев и результатов серологического обследования менингеальная форма КЭ была установлена у 30 человек. Все пациенты находились на лечении в Городском центре природноочаговых инфекций (МО «Новая больница», главный врач Лифшиц В.Р., заведующая Топоркова М.Г).

Иммунологическое обследование проводилось в динамике острого периода болезни на 1-10, 11-20, 21-30 сутки от начала заболевания. Параметры общего анализа крови регистрировали с помощью гематологического анализатора «Cobas Micros 60» («АВХ»). Иммунофенотипирование субпопуляций лимфоцитов периферической крови и ликвора проводили методом лазерной проточной цитофлюориметрии с использованием моноклональных антител «IO Test» («Beckman Coulter») на цитометре «Epics XL» («Beckman Coulter»). Для оценки внутриклеточного синтеза цитокинов мононуклеары периферической крови получали путем выделения на градиенте плотности фиколл-верографина ($1,077$ г/см 3). Спонтанную продукцию IL2, IL4, IFN γ и TNF α Т-лимфоцитами периферической крови и ликвора оценивали по истечении 4 часов инкубации в присутствии брэфельдина А при 37 °С, в атмосфере 5% CO 2 . В качестве активатора для стимуля-

ции внутриклеточного синтеза использовали РМА («Sigma», 50 ng/ml) в комбинации с иономицином («Sigma», 1 ng/ml). Иммунофенотипирование проводили с использованием FITC-меченных анти-CD3-моноклональных антител и PE-конъюгированных анти-IL2, IL4, IFN γ и TNF α -антител («Ю Test»). Концентрации сывороточных иммуноглобулинов IgG, IgM, IgA в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии в агаре по Mancini (1965). Концентрацию цитокинов в сыворотке крови и ЦСЖ оценивали методом твердофазного ИФА с использованием тест-систем «Biosource» (IL2, IFN γ , IL17A, IL6), «Invitrogen» (IL4), США.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием модулей «Descriptive Statistics» пакета прикладных программ «NCCS 2001 and Pass Test», «Nonparametric Statistics» «STATISTICA» (StatSoft Inc.). Для сравнения независимых групп по количественным признакам применяли U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test).

Результаты

Менингеальная форма КЭ характеризовалась лейкоцитозом (рис.1) с увеличением относительного и абсолютного содержания гранулоцитов в течение первых двух декад от начала заболевания (таб.1). Снижение общего содержания лейкоцитов происходило на 21-30 сутки болезни.

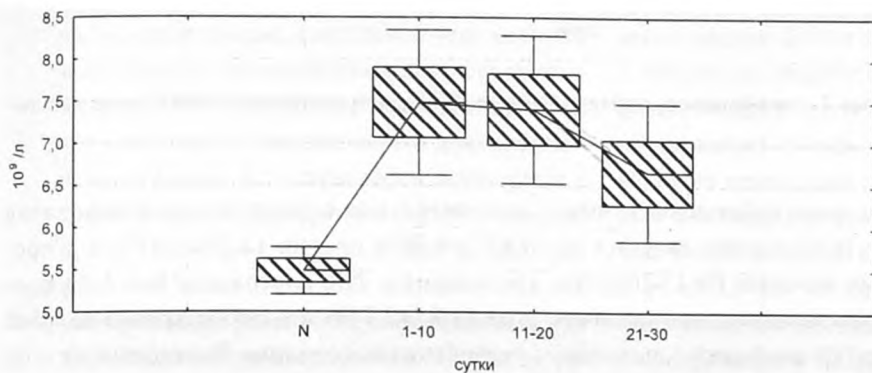


Рис.1 Содержание лейкоцитов (10⁹/л) в динамике заболевания менингеальной формой КЭ

С первой декады заболевания было зарегистрировано увеличение абсолютного содержания моноцитов в периферической крови пациентов с МФ КЭ ($0,33 \pm 0,036 \cdot 10^9/\text{л}$ против $0,27 \pm 0,022 \cdot 10^9/\text{л}$ в контроле), сохраняющееся до конца обследования.

Абсолютное содержание лимфоцитов в течение всего периода наблюдения изменялось незначительно, в то время как относительное содержание их было снижено в течение первых двух декад от начала заболевания. Анализ субпопуляционного состава лимфоцитов у пациентов с МФ КЭ показал, что на 21-30 сутки заболевания увеличивалось содержание Т-лимфоцитарной популяции за

счет увеличения численности Т-хелперных и Т-цитотоксических лимфоцитов. Относительное и абсолютное содержание В-лимфоцитов находилось на уровне контрольных значений (таб.1).

Содержание иммуноглобулинов классов IgM нарастало к третьей декаде заболевания, статистически значимо не отличаясь от контрольных значений. Концентрация сывороточных иммуноглобулинов класса IgG не отличалась от контрольного показателя на протяжении всего периода наблюдения.

Абсолютное содержание Т-лимфоцитов, синтезирующих IL2, IL4 и TNF α под действием неспецифической стимуляции, у пациентов

с МФ КЭ незначительно снижалось на 1-10 сутки и 21-30 сутки от начала заболевания (таб.2). Статистически значимым было снижение относительного и абсолютного содержания Т-лимфоцитов – продуцентов $IFN\gamma$ в течение первой декады заболевания (рис.2). Та же самая закономерность характеризовала динами-

ку изменения содержания $CD3+CD4+IFN\gamma$ -лимфоцитов (Th1-лимфоциты). Наблюдалась также тенденция к снижению в течение первых десяти суток от начала заболевания количества Т-цитотоксических лимфоцитов первого порядка (Tc1).

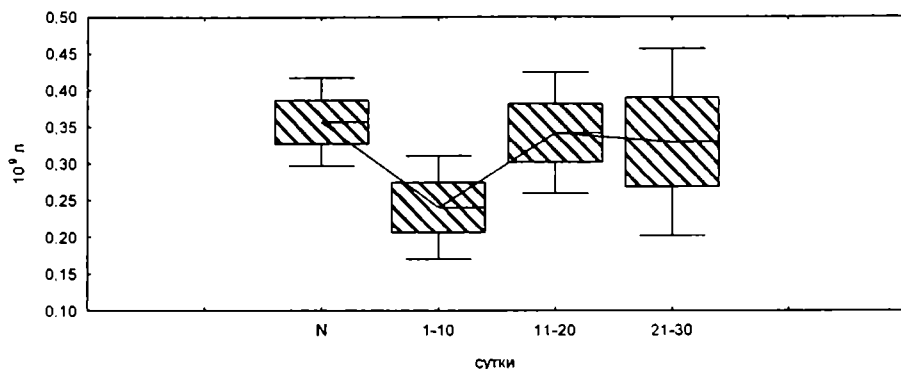


Рис.2 Содержание Т- лимфоцитов, синтезирующих $IFN\gamma$, при менингеальной форме клещевого энцефалита

В последующие сроки наблюдения стимулированный синтез $IFN\gamma$ восстанавливался до уровня контрольных значений. На 11-20 сутки в периферической крови значительно увеличивалось содержание Тс2-лимфоцитов, потенциальных продуцентов IL4 (таб.2).

Определение содержания в сыворотке пациентов с МФ КЭ количества секретированных цитокинов Th1- и Th2-типа (IL2, IL4 и $IFN\gamma$) показало, что их концентрация в периферическом кровотоке не отличается от содержания в группе практически здоровых людей. Такие же результаты были получены и в отношении провоспалительных цитокинов, таких, как IL1 β и IL6. Однако, на 11-20 сутки, в период, характеризующийся нормализацией содержания Th1-клеток и увеличением Тс2-лимфоцитов, наблюдалось снижение в сыворотке крови пациентов с МФ КЭ концентрации IL17.

Изучение субпопуляционного состава лимфоцитов цереброспинальной жидкости при МФ КЭ показало, что по сравнению с периферической кровью, в ЦСЖ резко снижено

относительное содержание В-лимфоцитов ($1,75\pm 0,98\%$ против $12,25\pm 1,47\%$ в 1 пробе крови) и NK-клеток ($5,24\pm 2,26\%$ против $11,87\pm 2,74\%$ в 1 пробе крови) на фоне увеличения содержания Т-лимфоцитов и их Т-хелперной субпопуляции ($87,48\pm 3,68\%$ против $72,11\pm 3,23\%$ и $63,13\pm 7,73\%$ против $41,92\pm 3,49\%$, соответственно). Относительное содержание Т-цитотоксических лимфоцитов в ЦСЖ было снижено по сравнению с показателем в периферической крови ($16,57\pm 2,75\%$ против $25,48\pm 3,35\%$). Количество $CD3+$, $CD3+CD4+$ и $CD3+CD8+$ лимфоцитов, продуцирующих анализируемые цитокины, в ЦСЖ в целом было ниже, чем в периферической крови, хотя из-за значительных индивидуальных колебаний в отношении большинства показателей не была достигнута статистически значимая разница. Исключение составило содержание Тс-лимфоцитов-продуцентов $IFN\gamma$ и TNF α , существенно сниженное в ЦСЖ. Кроме того, в ЦСЖ было повышено относительное содержание Тс2-лимфоцитов ($0,907\pm 0,395\%$

против $0,360 \pm 0,160\%$).

Определения уровня секретированных цитокинов в ЦСЖ продемонстрировало существенное увеличение концентрации IFN γ и IL6 и снижение содержания IL17A по сравнению с показателями периферической крови в соответствующий период заболевания.

Обсуждение

Характер иммунного ответа на инфекцию, вызванную вирусом клещевого энцефалита, определяется сложным взаимодействием факторов, характеризующих патогенность отдельных штаммов вируса (темп накопления вируса в крови и ЦНС хозяина, способность активно реплицироваться в лимфоидных органах и модулировать иммунный ответ) и состоянии функциональной активности иммунной системы макроорганизма, следствием чего является выраженный полиморфизм клинических проявлений КЭ. В результате проведенных нами исследований установлено, что для менингеальной формы КЭ характерен лейкоцитоз с увеличением содержания в периферической крови гранулоцитов и моноцитов. Нейтрофильный лейкоцитоз был описан ранее как универсальная реакция на инфекционный или вакцинальный процесс при КЭ. Чем более вирулентен штамм вируса, тем более высоким нейтрофильным лейкоцитозом реагирует на инфицирование уже в инкубационном периоде макроорганизм [3].

На протяжении всего срока наблюдения абсолютное содержание лимфоцитов у пациентов с МФ КЭ постепенно повышалось, достигая статистически значимой разницы с контрольным показателем на 21-30 сутки от начала заболевания. Численность В-лимфоцитов при менингеальной форме КЭ изменялась незначительно. Аналогичным образом в исследованиях, проведенных Л.В.Тер-Багдасарян (2002) содержание CD20+лимфоцитов у пациентов в остром периоде менингеальной формы КЭ достоверно не отличалось от соответствующего показателя в группе условно-здоровых лиц [5]. Синтез специфических антител значимо не

влиял на общее содержание в сыворотке крови иммуноглобулинов классов IgG и IgM.

В отличие от ранее опубликованных работ [1,2,5] не было зарегистрировано Т-лимфопении, а также значительных колебаний абсолютного содержания Т-хелперных и Т-цитотоксических лимфоцитов. Количество Т-лимфоцитов при МФ КЭ повышалось к третьей декаде заболевания за счет увеличения содержания как Т-хелперной, так и Т-цитотоксической субпопуляций. Однако, в течение первой декады заболевания происходило значимое снижения содержания Т-лимфоцитов первого порядка за счет снижения как Th1, так и Tc1- лимфоцитов-продуцентов IFN γ . Снижение численности основных продуцентов IFN γ , тем не менее, не приводило к снижению общей концентрации IFN γ в периферической крови.

Изучение субпопуляционного состава лимфоцитов ЦСЖ в этот же период наблюдения выявило относительное преобладание в ЦСЖ по сравнению с периферической кровью Т-лимфоцитов и CD3+CD4+ лимфоцитов. В исследованиях, проведенных Tomazic J. et al (1997), также был зарегистрирован факт значительного повышения содержания Т-лимфоцитов в ЦСЖ при КЭ по сравнению с периферической кровью [17]. Полученные данные свидетельствуют об активной миграции в ЦСЖ CD3+CD4+-лимфоцитов при МФ КЭ. Их роль в регуляции менингеального воспаления подтверждает и факт значительного увеличения концентрации IFN γ в ЦСЖ, где Th1-лимфоциты являются основными продуцентами этого цитокина [8]. Феномен повышения IFN γ -концентрации в ЦСЖ при МФ КЭ ранее был описан Kondrusik at al. (2005). Кроме того, исследователями была установлена коррелятивная связь между концентрацией IFN γ в ЦСЖ и активностью воспаления [13].

Повышение концентрации IL6 также неоднократно было отмечено при серьезных менингитах различной этиологии [7]. Играющий чрезвычайно сложную роль в модуляции иммунного/воспалительного ответа в ЦНС IL6 синте-

зируется различными типами клеток, включая фибробласты, моноциты, В-лимфоциты, клетки эндотелия, Т-лимфоциты, микроглию и астроциты. IL6 может функционировать как провоспалительный цитокин, усиливая миграцию лейкоцитов, повышая продукцию хемокинов и экспрессию молекул адгезии, в тоже самое время IL6 может выступать и как противовоспалительный цитокин, подавляя экспрессию TNF α и индуцируя экспрессию растворимых TNF α -рецепторов и IL1-R антагониста. Однако, несмотря на существование противоречивых взглядов на роль IL6 при вирусном поражении ЦНС, большинство исследователей считают, что IL6 функционирует как эндогенный нейротектор [8].

Представляет интерес общая закономерность повышения в ЦСЖ и периферической крови в динамике заболевания количества Тс2-лимфоцитов, продуцирующих IL4. Увеличение численности этой минорной субпопуляции не приводит к значимым изменениям концентрации секретированного IL4 ни в ЦСЖ, ни в периферическом кровотоке. Обладая цитотоксической активностью, Тс2 лимфоциты выполняют функции Т-хелперов *in vivo*, поскольку экспрессируют CD40L и секретируют цитокины второго типа, действующие на В-лимфоциты, активированные CD4+ Th2 клетками [15]. Получены также данные о роли Тс2 в супрессии CD8+ Т-опосредованной цитотоксичности и продукции IFN γ [16].

Снижение концентрации в сыворотке крови и ЦСЖ IL17A возможно является следствием негативного действия на дифференцировку Th17 лимфоцитов при МФ КЭ интерферонов первого типа, образующихся в ответ на инфицирование ВКЭ [12], а также антагонистического влияния на образование Th17 цитокинов Th1 и Th2-типов.

Заключение. Таким образом, в ответ на инфицирование ВКЭ менингеальных оболочек происходит активная миграция в ЦСЖ CD3+CD4+лимфоцитов, сопровождающаяся увеличением концентрации IFN γ в ЦСЖ

и снижением содержания CD3+CD4+ IFN γ +лимфоцитов в периферическом кровотоке. Помимо IFN γ важнейшую роль в модуляции иммунного ответа при МФ КЭ в ЦНС играет IL6, оказывающий как про-, так и противовоспалительное влияние, а также Тс2-субпопуляция Т-лимфоцитов, ограничивающая цитотоксическое действие Т-киллеров. Снижение концентрации IL17A как в сыворотке крови, так и в ЦСЖ не позволяет предполагать существенной роли Th17 лимфоцитов в иммунопатогенезе МФ КЭ.

Таблица 1

Показатели гемо- и иммуноцитогаммы у пациентов с менингеальной формой клещевого энцефалита в динамике острого периода заболевания

Показатель	контроль		1-10 сутки		11-20 сутки		21-30 сутки	
	М	m	М	m	М	m	М	m
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,48	0,27	7,48*	0,81	7,40*	0,82	6,66*	0,76
Гранулоциты, %	60,64	1,54	71,25	4,03	65,04	4,33	59,53	4,04
Гранулоциты, 10 ⁹ /л	3,35	0,19	5,43	0,79	4,92	0,86	3,97	0,58
Моноциты, %	4,98	0,36	4,63	0,49	6,04*	1,02	5,66	0,82
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,27	0,02	0,33*	0,03	0,42*	0,06	0,37*	0,06
Лимфоциты, %	34,59	1,60	24,11*	3,82	28,91*	3,89	34,80	3,58
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,88	0,12	1,71	0,21	2,05	0,25	2,31*	0,33
T-лимфоциты (CD3+), %	71,72	1,76	72,11	3,23	73,52	3,32	75,00	3,47
T-лимфоциты (CD3+), 10 ⁹ /л	1,35	0,09	1,21	0,15	1,49	0,17	1,70*	0,21
B-лимфоциты (CD19+), %	11,49	0,98	12,25	1,47	10,40	1,34	9,63	1,65
B-лимфоциты (CD19+), 10 ⁹ /л	0,22	0,02	0,20	0,03	0,20	0,03	0,21	0,03
T-хелперы (CD3+CD4+), %	43,40	1,67	41,92	3,49	41,83	3,52	42,68	3,80
T-хелперы (CD3+CD4+), 10 ⁹ /л	0,81	0,06	0,71	0,10	0,84	0,11	0,96*	0,13
T-цитотокс. (CD3+CD8+), %	23,27	1,42	25,48	3,35	27,66*	3,33	28,04*	3,79
T-цитотокс. (CD3+CD8+), 10 ⁹ /л	0,43	0,03	0,42	0,07	0,56*	0,10	0,63*	0,11
NK-клетки (CD3-CD16+56+), %	11,67	1,39	11,87	2,74	12,61	2,98	12,44	3,20
NK-клетки (CD3-CD16+56+), 10 ⁹ /л	0,22	0,03	0,22	0,08	0,28	0,08	0,32	0,11
CD3+HLA-DR+, %	3,41	0,82	2,39	0,88	3,54	1,09	2,81	0,66
CD3+HLA-DR+, 10 ⁹ /л	0,064	0,015	0,039*	0,014	0,069	0,021	0,063	0,016

Примечание: * - отличия с группой практически здоровых лиц статистически значимы (p<0.05)

Таблица 2

Содержание γ IFN-, TNF α -, IL2-, IL4-продуцирующих CD3+ и CD3- лимфоцитов у пациентов с менингеальной формой клещевого энцефалита в динамике острого периода заболевания

Показатель	контроль		1-10 сутки		11-20 сутки		21-30 сутки	
	М	m	М	m	М	m	М	m
CD3+ γ IFN+ стим., %	18,29	2,72	12,44*	2,68	17,30	3,26	15,01	4,17
CD3+ γ IFN+ стим., 10 ⁹ /л	0,357	0,058	0,240*	0,066	0,341	0,077	0,329	0,118
CD3+TNF α + стим., %	32,36	3,64	29,53	7,20	32,72	5,85	28,97	6,62
CD3+TNF α + стим., 10 ⁹ /л	0,622	0,078	0,498	0,124	0,715	0,162	0,670	0,188
CD3+IL2+ стим., %	20,72	3,57	17,25	5,98	19,94	6,12	15,35	5,23
CD3+IL2+ стим., 10 ⁹ /л	0,415	0,082	0,286	0,110	0,447	0,152	0,362	0,126

CD3+/IL4+ стим.. %	1,49	0,41	0,93	0,34	1,18	0,68	1,05	0,63
CD3+/IL4+ стим..109/л	0,033	0,012	0,016	0,006	0,026	0,016	0,024	0,015
CD3+CD4+γIFN+ стим.. %	8,81	1,63	6,73*	1,24	8,32	1,36	6,43*	1,54
CD3+CD4+γIFN+ стим.. 109/л	0,150	0,029	0,124	0,040	0,155	0,030	0,135	0,041
CD3+CD4+ TNFα+ стим.. %	24,10	4,37	22,52	4,07	24,65	3,56	19,03	4,04
CD3+CD4+TNFα+ стим..109/л	0,414	0,086	0,360	0,080	0,492	0,097	0,448	0,150
CD3+CD4+/IL2+ стим.. %	11,69	2,85	13,82	4,39	16,08	3,85	12,34	3,49
CD3+CD4+/IL2+ стим..109/л	0,199	0,051	0,235	0,092	0,360	0,115	0,279	0,090
CD3+CD4+/IL4+ стим.. %	0,532	0,187	0,589	0,236	0,679	0,231	0,418	0,123
CD3+CD4+/IL4+ стим..109/л	0,008	0,003	0,010	0,004	0,014	0,006	0,008	0,002
CD3+CD8+γIFN+ стим.. %	8,61	2,54	5,87	1,40	8,06	1,56	8,04	3,00
CD3+ CD8+γIFN+ стим.. 109/л	0,144	0,036	0,092	0,027	0,168	0,042	0,180	0,083
CD3+ CD8+TNFα+ стим.. %	9,16	2,20	9,24	2,44	9,61	2,25	9,94	3,45
CD3+ CD8+TNFα+ стим..109/л	0,153	0,034	0,152	0,042	0,216	0,072	0,243*	0,105
CD3+ CD8+/IL2+ стим.. %	1,63	0,57	2,69	1,35	2,84	1,40	2,46	1,35
CD3+ CD8+/IL2+ стим..109/л	0,0286	0,011	0,046	0,024	0,066	0,042	0,061	0,038
CD3+ CD8+/IL4+ стим.. %	0,151	0,061	0,360	0,160	0,582*	0,363	0,342	0,265
CD3+ CD8+/IL4+ стим..109/л	0,002	0,001	0,006	0,002	0,014*	0,010	0,008	0,007

Примечание: * - отличия с группой практически здоровых лиц статистически значимы (p<0.05)

Таблица 3

Уровни цитокинов в сыворотке и ЦСЖ при менингеальной форме клещевого энцефалита в динамике острого периода заболевания

Показатель	контроль		периф.кровь 1-10 сутки		периф.кровь 11-20 сутки		периф.кровь 21-30 сутки		ЦСЖ 1-10 сутки	
	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
IFNγ	12,53	3,68	14,48	1,17	16,07	7,52	14,97	4,16	153,55*	53,78
IL2	6,11	0,23	8,45	1,31	10,25	4,33	7,48	2,35	9,94	2,80
IL4	5,38	0,78	4,43	0,89	6,16	4,04	4,2	1,16	3,14	1,85
IL1β	3,91	0,54	4,92	2,54	4,42	2,41	4,64	1,76	6,36	3,38
IL6	13,11	3,76	7,94	3,22	12,03	7,96	6,86	6,4	1410	971
IL17A	0,94	0,076	0,96	0,044	0,64*	0,67	0,88	0,12	0,75*	0,19

Примечание: * - отличия с группой практически здоровых лиц статистически значимы (p<0.05)

ЛИТЕРАТУРА

1. Количественная характеристика Т- и В-популяций лимфоцитов у больных клещевым энцефалитом [Текст] / Э.А. Кветкова, Б.Ф.Семенов, С.К. Переходов, Т.Ф.Соколова // Вопросы иммунитета и диагностики природноочаговых болезней. – Ленинград, 1978.- С.36-44
2. Кветкова Э.А. Вирусологические и иммунологические аспекты патогенеза клещевого энцефалита [Текст]: Автореф. дис... д-ра мед. наук / Э.А. Кветкова; Ленинград, 1984.- 36с.
3. Сравнительная оценка изменений системы крови мышей на фоне инфекционного и вакцинального процессов, индуцированных вирусами клещевого энцефалита и Лангат [Текст] / Э.А. Кветкова, Л.П. Илюшенко, О.С. Сокова и др. // Природноочаговые болезни человека.- Омск.-1996.- С.94-101.
4. Малиновская В.В. Система интерферона при остром клещевом энцефалите и влияние на динамику клинико-лабораторных показателей различных методов интерферонотерапии [Текст] / В.В. Малиновская, Г.М. Волегова, О.Ю. Устинова // Вопросы вирусологии.-1995.-№5.-С.234-238.
5. Тер-Багдасарян Л.В. Прогностическое значение иммунологических показателей в ранней дифференциальной диагностике клинических форм клещевого энцефалита [Текст]: Автореф. дис...канд. мед. наук /Л.В. Тер-Багдасарян; Челябинск, 2002.- 22 с
6. Устинова О.Ю. Интерфероногенез и иммунный статус у больных острым клещевым энцефалитом на фоне современных методов терапии [Текст]: Автореф. дис... д-ра мед.наук / О.Ю.Устинова; Москва, 1996.- 46 с.
7. Azuma H, Tsuda N, Sasaki K, Okuno A. Clinical significance of cytokine measurement for detection of meningitis J Pediatr 1997; 131:463-5
8. Benveniste EN. Cytokine actions in the central nervous system. Cytokine&Growth factor Reviews 1998; 9(3/4):259-275
9. Chonmaitree T, Baron S. bacteria and viruses induce production of interferon in tge cerebrospinal fluid of children with acute meningitis: a study of 57 cases and review. Rev Infect Dis 1991; 13(6): 1061-5
10. Frei K, Leist TP, Meager A. et al., Production of B cell stimulatory factor-2 and interferon gamma in the central nervous system during viral meningitis and encephalitis. Evaluation in a murine model infection and in patients. J Exp Med 1988; 168(1): 449-53
11. Griffin DE. Immune response to RNA-virus infection of the CNS. Nat Rev Immunol 2003; 3(6):493-502.
12. Hirohata S, Shibuya H, tejima S. Supressive influences of IFN-alpha on IL-17 expression in human CD4+ T cells. Clin Immunol. 2009 Dec 14
13. Kondrusik M, Zajkowska J, Pancewicz S, Swierzbinska R, Grygorczuk S, Hermanowska-Szpakowicz T. Interferon gamma concentration in the cerebrospinal fluid of patients with tick-borne encephalitis. Neurol neurochir Pol. 2005 Mar-Apr; 39(2): 109-13
14. Ramilo O, Mustafa MM, Porter J, et al. detection of interleukin 1 beta but not tumor necrosis factor-alpha in cerebrospinal fluid of children with aseptic meningetes. Am J Dis Child 1990; 144(3): 349-52.
15. Sad S. Cytokine-induced differentiation of precursor mouse CD8+ T cells into cytotoxic CD8+ T cells secreting Th1 or Th2 cytokines [Text] / S.Sad, T.R Mosmann // Immunity.- 1995.-N2.-P.271-279.
16. ISeder R.A. The functional role of CD8+ T helper type 2 cells [Text] / R.A. Seder, G.G. Le Gros // J.Exp.Med.-1995.-N181.-P.5-7
17. I Tomazic J, Ihan A. Flow cytometric analysis of lymphocytes in cerebrospinal fluid in patients with tick-borne encephalitis/ Acta Neurol Scand.1997 Jan; 95(1): 29-33.