

# СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ГУМОРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ ИММУНИТЕТА У ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА ЛИЦ, НЕ ВАКЦИНИРОВАННЫХ И ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПРОТИВ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Крылова Н.В., Леонова Г.Н., Павленко Е.В.,  
Максема И.Г.

ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН, г. Владивосток

**Резюме.** Представлены результаты изучения гуморальных факторов иммунитета (вируспецифических антител, компонентов комплемента, сывороточных иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов) и антигенемии вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) у людей после укуса клеща. У вакцинированных лиц с кратковременной антигенемией ВКЭ, имеющих высокий уровень гуморальных факторов врожденного иммунитета и вируспецифических антител, элиминация возбудителя происходила быстрее и полнее, чем у невакцинированных лиц. При длительной антигенемии ВКЭ у вакцинированных и невакцинированных лиц зарегистрированы низкий уровень вируспецифических антител и сниженная естественная резистентность организма, что способствовало замедленной элиминации вируса КЭ.

*Ключевые слова:* клещевой энцефалит, гуморальный иммунитет, элиминация вируса.

*Krylova N.V., Leonova G.N., Pavlenko E.V., Maksema I.G.*

**ROLE OF HUMORAL IMMUNE FACTORS IN ELIMINATION OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS IN NON-VACCINATED PERSONS, AND IN THOSE VACCINATED AGAINST TICK-BORNE ENCEPHALITIS**

**Abstract.** We present some results concerning investigation of humoral immune factors (virus-specific antibodies, complement components, total serum immunoglobulins, circulating immune complexes), and the levels of tick-borne encephalitis (TBE) viral antigenemia in the persons subjected to stings of ticks. Elimination of the virus in vaccinated people with short-term antigenemia, with higher indices of innate humoral immunity and virus-specific antibodies, proved to be faster while being more complete than in non-vaccinated persons. In cases of a long-term TBE antigenemia, both vaccinated and non-vaccinated people showed low levels of virus-specific antibodies along with decreased natural resistance, thus, probably, contributing to delayed elimination of TBE virus. (*Med. Immunol., vol. 11, N 2-3, pp 197-204*)

**Адрес для переписки:**

Крылова Н.В.

г. Владивосток, ул. Сельская, д. 1.

Тел.: (4232) 44-26-04.

E-mail: krylovanatalya@gmail.com

## Введение

Одним из традиционных способов защиты населения от клещевого энцефалита (КЭ) является вакцинация. Однако среди вакцинированных лиц всегда встречаются люди, которые слабо

реагируют на вакцинные препараты вплоть до полной нечувствительности из-за их индивидуальных генетических и фенотипических особенностей. Это не всегда позволяет добиваться полноценного протективного эффекта вакцинации [8]. Сравнительное изучение особенностей иммунного ответа у вакцинированных и невакцинированных лиц после инфицирования их возбудителем представляется весьма важным при оценке влияния вакцинации на патологический процесс и для более детального понимания иммунопатогенеза различных инфекций.

Известно, что исход инфекционного процесса предопределяется результатом взаимодействия вируса и организма хозяина и зависит как от вирулентности возбудителя, так и антиинфекционного потенциала иммунной системы человека [2, 10, 14]. На ранних стадиях вирусной инфекции комплексное изучение гуморальных факторов иммунитета, таких как комплемент, цитокины, вирусспецифические антитела, может позволить прогнозировать характер течения инфекционного процесса, что важно при выборе тактики лечения пациента.

Целью работы явилось сравнительное изучение гуморальных факторов иммунитета (компонентов комплемента, сывороточных иммуноглобулинов, вирусспецифических антител и уровня ЦИК), способствующих элиминации антигена вируса КЭ у лиц, не вакцинированных и вакцинированных против КЭ.

## Материалы и методы

В работе представлены данные обследования 71 человека, у которых на 2-4 сутки после укуса клеща в крови был выявлен антиген вируса КЭ (ВКЭ). Из них 28 человек ранее (за 2-5 месяцев до укуса) были вакцинированы против КЭ. Все лица с жалобами на укус клеща после обнаружения специфического антигена получали однократно профилактическую дозу (1 мл/10 кг массы тела) противоклещевого иммуноглобулина. Повторное обследование людей на наличие антигена проводили через месяц и при необходимости – через 6 и более месяцев. Контрольную группу составили 25 здоровых доноров.

Для выявления антигена вируса КЭ в крови у лиц с укусом клеща использовали экспресс-диагностику КЭ [5] при помощи иммуноферментного анализа (ИФА) с применением тест-системы ЗАО «Вектор-Бест». Уровень антигенемии оценивали по оптической плотности (ОП) и показателю К (ОП исследуемой пробы/ОП пробы отрицательного контроля). Пороговым уровнем считали величину  $K_0 = 2,1$ . Для обнаружения вирусспецифических антител классов IgG и IgM применялся ИФА с использованием

тест-системы «Векто-ВКЭ-IgG» и «Векто-ВКЭ-IgM» производства ЗАО «Вектор-Бест». Уровень вирусспецифических антител оценивали по показателю К (ОП исследуемой пробы/ОП пробы отрицательного контроля). Вируснейтрализующие антитела определяли на культуре клеток СПЭВ [6]. Изучение avidности антител проводили с помощью ИФА [13]. При значениях индекса avidности (ИА) от 50% и выше антитела класса IgG считали avidными.

Концентрацию общих сывороточных иммуноглобулинов классов IgM, IgG, IgA определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Для определения содержания в сыворотке крови подклассов IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) применяли ИФА с использованием тест-систем «Подклассы IgG» производства ЗАО «Вектор-Бест».

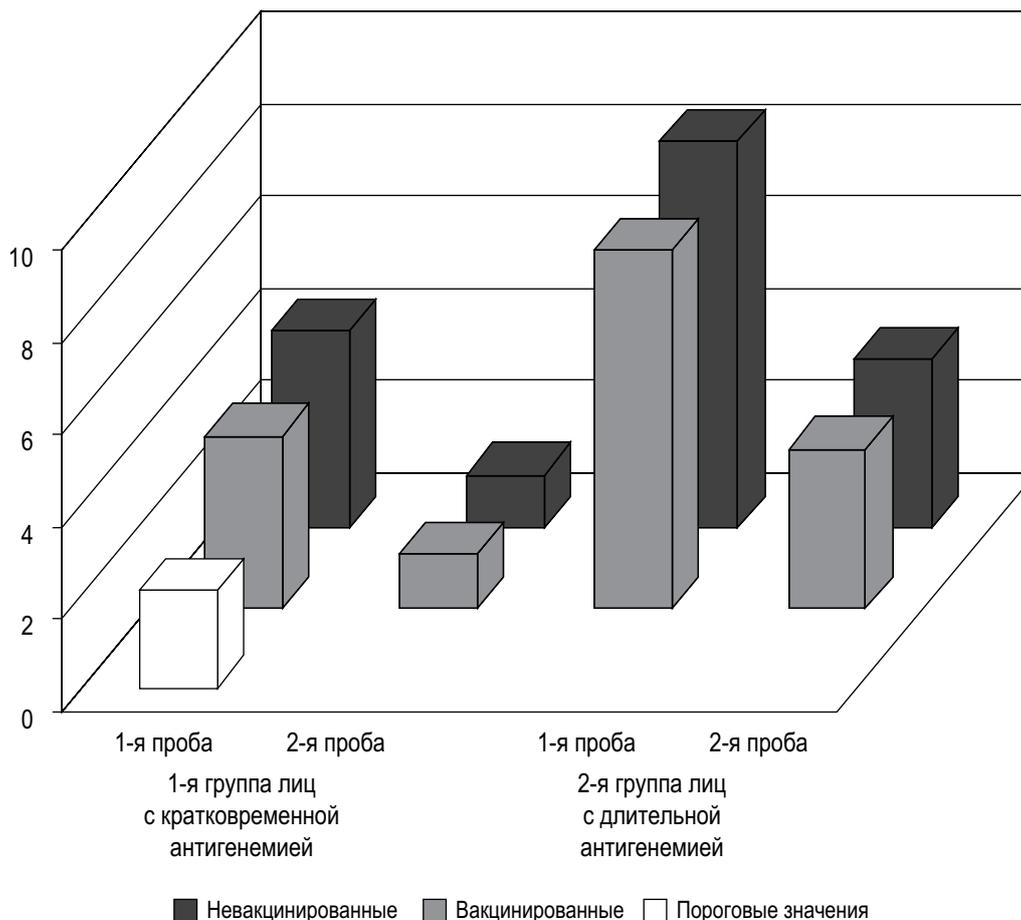
Количественное определение компонентов комплемента (С3, С4, С5) в сыворотке крови обследованных лиц проводили в ИФА с применением коммерческих тест-систем (ООО «Цитокин») в соответствии с прилагаемой к наборам инструкцией.

Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови определяли методом селективной преципитации 3,75%-м полиэтиленгликолем-6000. Размер ЦИК оценивали по коэффициенту  $K = C_1/C_2$ , где  $C_1$  и  $C_2$  – концентрации иммунных комплексов, выделенных при преципитации соответственно 4 и 3% ПЭГ-6000. Комплексы считали крупными при  $K < 1,1$ , средними – при  $K$  в диапазоне от 1,1 до 1,5, мелкими – при  $K > 1,5$ .

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ «Statistica, ver. 6» и «Excel». Для проверки нормальности распределения показателей использовали W-критерий Шапиро–Уилкса. Проверку достоверности различий осуществляли с помощью непараметрических критериев Уилкоксона и Манна–Уитни. Различие двух сравниваемых величин считали достоверным, если вероятность их тождества была меньше 5% ( $p < 0,05$ ).

## Результаты

Все обследованные лица ( $n = 71$ ), у которых после укуса клеща был обнаружен антиген вируса КЭ, разделены на 2 группы. В первую группу ( $n = 40$ ) вошли лица с кратковременной антигенемией, у которых через 4-5 недель антиген ВКЭ не обнаруживался. Доля лиц, вакцинированных против КЭ, в этой группе составила 40%. Во второй группе ( $n = 31$ ) антигенемия была более длительной, когда антиген вируса КЭ обнаруживался через 6 и более месяцев. Вакцинированные лица в этой группе составили 38,7%.

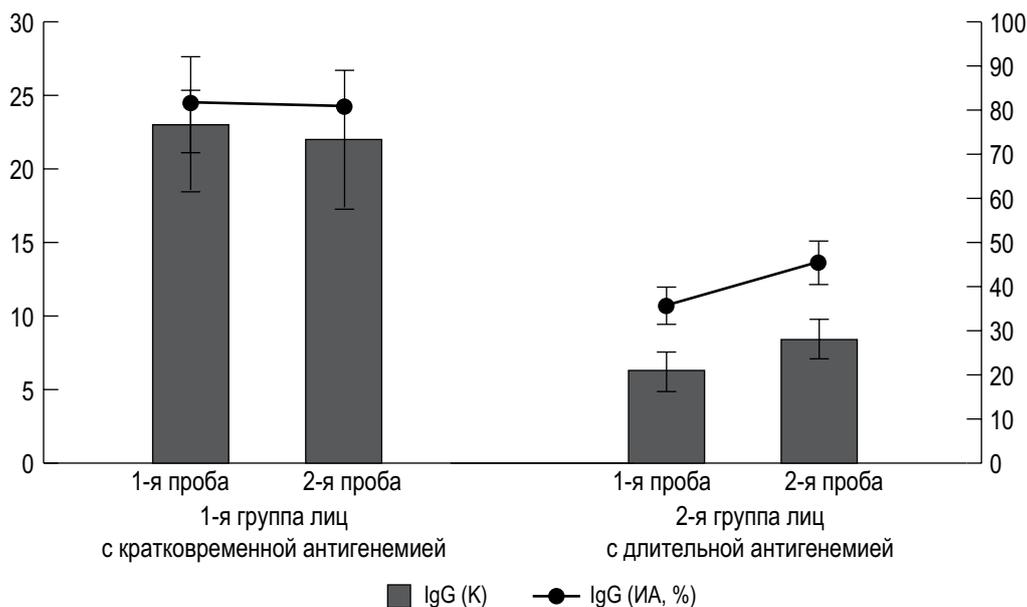


**Рисунок 1. Уровень антигенемии у вакцинированных против КЭ и невакцинированных лиц, инфицированных вирусом КЭ после укуса клеща**

Как видно на рисунке 1, в начальные сроки инфицирования в 1-й группе уровень антигенемии ВКЭ у вакцинированных лиц составил  $3,73 \pm 0,26$ , у невакцинированных –  $4,29 \pm 0,30$  и превышал пороговую величину в 1,8 и 2,0 раза соответственно. При повторном обследовании через 1 месяц антиген ВКЭ у этих лиц не обнаруживали. У вакцинированных лиц 2-й группы на 2-4 день после инфицирования уровень антигенемии ВКЭ составил  $7,76 \pm 0,62$ , у невакцинированных –  $8,39 \pm 0,76$  и был выше пороговой величины в 3,7 и 4,0 раза соответственно. Через 6 месяцев у этих лиц наблюдалось снижение показателей антигенемии, но они все еще превышали пороговые значения в 1,6-1,7 раза.

Следует отметить, что ни клинических проявлений заболевания, ни вирусспецифических антител класса IgM к антигену ВКЭ у обследованных лиц в указанные сроки исследования зарегистрировано не было. Содержание вирусспецифических антител класса IgG у вакцинированных лиц в этих группах, как видно на рисунке 2, значительно различалось. Так, в 1-й группе исходный уровень этих антител составил  $23,14 \pm 1,85$ , при повторном обследовании через 1 месяц со-

держание вирусспецифических IgG у лиц этой группы практически не изменилось ( $22,18 \pm 1,77$ ,  $p = 0,710$ ). Во 2-й группе у вакцинированных лиц исходный уровень антител составил  $6,57 \pm 0,60$ , спустя 6 месяцев –  $8,15 \pm 0,80$  ( $p = 0,128$ ). Сходная картина отмечалась в отношении вируснейтрализующих антител: средняя геометрическая титров антител (СГТА) у вакцинированных лиц 1-й группы в начальные сроки инфицирования составила  $5,82 \pm 0,42 \log_2$ , при повторном обследовании –  $5,69 \pm 0,53 \log_2$  ( $p = 0,849$ ), во 2-й группе –  $3,72 \pm 0,33 \log_2$  и  $4,39 \pm 0,40 \log_2$  ( $p = 0,210$ ) соответственно. Как видно на рисунке 2, у вакцинированных лиц этих групп показатели гуморального иммунного ответа различались по следующим параметрам: количественному (уровень антител) и качественному (авидность антител класса IgG). У лиц 1-й группы на протяжении всего срока наблюдения преобладали высокоавидные антитела с индексом авидности более 80%:  $82,8 \pm 8,1\%$  – в начале инфицирования и  $81,9 \pm 7,96\%$  ( $p = 0,922$ ) – через 1 месяц. Лица 2-й группы имели исходно низкоавидные антитела, индекс авидности составил  $37,5 \pm 3,4\%$ , через 6 месяцев –  $44,1 \pm 3,96\%$  ( $p = 0,296$ ).



**Рисунок 2. Уровень и avidность вирусспецифических антител IgG у лиц, вакцинированных против КЭ с различной длительностью антигемии после укуса клеща**

Вирусспецифические антитела класса IgG и вируснейтрализующие антитела у невакцинированных лиц 1-й группы в указанные сроки не обнаруживались, а во 2-й группе появлялись только через 6 месяцев, уровень IgG-антител составил  $1,23 \pm 0,11$ , а СГТ вируснейтрализующих антител –  $1,85 \pm 0,21 \log_2$ .

Уровень общих сывороточных иммуноглобулинов (IgM, IgA, IgG) у лиц с кратковременной и длительной антигемией ВКЭ во все сроки наблюдения находился в пределах нормативных значений (табл. 1). В то же время исходный уровень изученных сывороточных иммуноглобулинов у лиц 2-й группы (вакцинированные и невакцинированные) был ниже аналогичных показателей в 1-й группе, при этом достоверное различие в содержании иммуноглобулинов отмечалось только для IgG у невакцинированных людей (в 1-й группе –  $12,51 \pm 1,1$ , во 2-й –  $8,35 \pm 0,75$ ,  $p = 0,005$ ).

Выявление изменения суммарной концентрации сывороточного иммуноглобулина класса IgG в группах определило необходимость изучения продукции отдельных подклассов IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) при различной длительности антигемии ВКЭ. Результаты исследования, представленные в таблице 1, свидетельствуют о том, что в ранние сроки инфицирования статистически достоверной разницы в содержании исследуемых подклассов IgG у вакцинированных лиц обеих групп не обнаружено. В эти же сроки у невакцинированных лиц 1-й группы уровень IgG1 и IgG3 был в 1,3 раза выше ( $p = 0,031$ ), чем у здоровых доноров, а также в 1,6 раза выше ( $p = 0,000$ ), чем у невакцинированных лиц 2-й группы.

У невакцинированных лиц 2-й группы на момент инфицирования уровень IgG1 и IgG3 был достоверно ниже, чем у здоровых доноров ( $p = 0,039$  и  $p = 0,043$  соответственно). Определение уровня исследуемых подклассов IgG через 6 месяцев выявило сниженное содержание IgG3 как у невакцинированных, так и у вакцинированных лиц 2-й группы.

В противовирусном иммунитете общепризнана важная роль Th2-зависимых IgG1-антител и Th1-зависимых IgG3-антител [11, 16, 19]. Соотношение подклассов IgG1/IgG3 у вакцинированных и невакцинированных лиц с кратковременной антигемией ВКЭ статистически значимо не отличалось от показателей нормы (табл. 1). При длительной антигемии ВКЭ это соотношение IgG1/IgG3 к 6-му месяцу повысилось у невакцинированных ( $11,32 \pm 0,98$ ,  $p = 0,045$ ) и вакцинированных лиц ( $11,49 \pm 1,0$ ,  $p = 0,033$ ) по сравнению со здоровыми донорами ( $9,1 \pm 0,57$ ).

Изучение в динамике содержания компонентов комплемента (C3, C4, C5) при различной длительности антигемии ВКЭ (табл. 1) показало, что у невакцинированных лиц 1-й группы на ранней стадии инфицирования ВКЭ уровень всех исследуемых компонентов комплемента по сравнению со здоровыми донорами повышен в среднем в 1,3-1,4 раза ( $p = 0,020$ ). Через месяц у этих лиц содержание C3- и C4-компонентов комплемента достоверно снизилось ( $p = 0,009$ ) и возвратилось к соответствующим показателям контрольной группы, а количество C5 оставалось несколько повышенным ( $p = 0,097$ ). У вакцинированных лиц этой группы содержание изучаемых компонентов комплемента было в пределах нормы.

ТАБЛИЦА 1. ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ИММУНИТЕТА У ЛИЦ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ КЭ

Показатели (мг/мл)	Здоровые доноры (n = 25)	1-я группа				2-я группа			
		невакцинированные (n = 24)		вакцинированные (n = 16)		невакцинированные (n = 19)		вакцинированные (n = 12)	
		1	2	1	2	1	2	1	2
IgM	1,30±0,09	1,28±0,11	1,29±0,12	1,23±0,09	1,24±0,11	1,56±0,15	1,21±0,11	1,53±0,16	
IgA	1,82±0,11	1,95±0,16	1,72±0,12	1,86±0,14	1,62±0,15	2,01±0,18	1,67±0,14	1,97±0,20	
IgG	10,08±0,78	11,84±0,96	11,32±0,89	11,23±0,92	8,35±0,75	9,54±0,80	8,92±0,93	9,82±0,96	
IgG1	6,73±0,47	7,99±0,68	7,53±0,60	7,45±0,55	5,35±0,41*	6,23±0,48	5,93±0,61	6,55±0,64	
IgG2	2,24±0,19	2,48±0,22	2,65±0,23	2,56±0,24	1,95±0,20	2,34±0,21	2,03±0,19	2,27±0,21	
IgG3	0,74±0,05	0,87±0,06	0,79±0,07	0,82±0,07	0,6±0,04*	0,55±0,04*	0,63±0,05	0,57±0,05*	
IgG4	0,37±0,02	0,41±0,03	0,35±0,03	0,36±0,03	0,38±0,03	0,42±0,03	0,34±0,04	0,4±0,04	
IgG1 / IgG3	9,1±0,57	9,18±0,7	9,53±0,57	9,09±0,74	8,92±0,88	11,32±0,98*	9,41±0,87	11,49±1,0*	
C3	0,94±0,06	0,90±0,06**	1,11±0,08	0,91±0,06	1,02±0,07	0,69±0,05**	1,00±0,07	0,71±0,05**	
C4	0,38±0,02	0,34±0,02**	0,42±0,03	0,37±0,03	0,4±0,03	0,25±0,02***	0,41±0,03	0,27±0,02***	
C5	0,081±0,006	0,096±0,007	0,1±0,008	0,085±0,007	0,095±0,007	0,064±0,005***	0,092±0,007	0,062±0,005***	
ЦИК, у.е.	72,4±6,5	94,0±8,46**	112,3±10,11*	80,6±7,22**	103,8±10,15*	185,7±16,27***	97,3±9,53*	180,4±17,50***	

**Примечание.** \* –  $p < 0,05$  (достоверность различий между показателями контроля и групп, критерий Манна-Уитни); \*\* –  $p < 0,05$  (достоверность различий между показателями 1-й и 2-й проб, парный критерий Уилкоксона).

У вакцинированных и невакцинированных лиц 2-й группы на 2-4 сутки после инфицирования, несмотря на наличие антигена ВКЭ в крови, содержание компонентов комплемента не отличалось от аналогичных показателей в контрольной группе. Через 6 месяцев в этой группе отмечалось достоверное снижение уровня всех исследуемых компонентов комплемента (С3, С4, С5) в среднем в 1,3 раза ( $p = 0,020$ ) по сравнению со средними значениями у здоровых доноров.

Результаты исследования содержания ЦИК у лиц с различной длительностью антигенемии ВКЭ, представленные в таблице 1, свидетельствуют о том, что у невакцинированных и вакцинированных лиц 1-й группы на ранней стадии инфицирования уровень ЦИК был выше в 1,7-1,6 раза ( $p = 0,001$ ) по сравнению со здоровыми донорами. При этом иммунные комплексы крупных размеров выявлялись у 80% невакцинированных и у 87,5% вакцинированных лиц, средних размеров – у 20% невакцинированных и у 12,5% вакцинированных лиц, ЦИК мелких размеров не обнаруживались. Хотя через месяц содержание ЦИК у лиц 1-й группы снизилось, эти показатели возвратились к норме только у вакцинированных лиц. В это время у вакцинированных лиц иммунные комплексы крупных размеров были у 66,7% лиц, средних – у 33,3%, а у невакцинированных крупные ЦИК выявлены в 50%, средние – в 33,3%, мелкие ЦИК появились в 16,7% случаев. Во 2-й группе у вакцинированных и невакцинированных лиц в начальные сроки инфицирования уровень ЦИК был ниже, чем в 1-й группе, превышая средние показатели нормы в 1,3-1,4 раза ( $p = 0,037$ ), однако ЦИК крупных размеров обнаружены лишь у 50% обследованных людей, зато средних размеров – у 25% и мелких – у 25% лиц. Через 6 месяцев уровень ЦИК увеличился в 2,2 раза ( $p = 0,000$ ) по сравнению со здоровыми донорами, при этом отмечалось снижение до 12,5% числа лиц, имеющих крупные размеры ЦИК, и нарастание числа лиц, имеющих иммунные комплексы средних (до 50%) и мелких (до 37,5%) размеров.

## Обсуждение

Настоящие исследования были направлены на поиск предполагаемых различий в гуморальном звене иммунитета у лиц, не вакцинированных и вакцинированных против КЭ, на начальном этапе инфицирования ВКЭ, что позволило показать возможность прогнозирования течения инфекционного процесса. Установлено, что при кратковременной антигенемии ВКЭ у невакцинированных лиц уже на 2-4 сутки после инфицирования была выявлена активация гуморального звена иммунитета. У них на момент инфицирова-

ния отмечался высокий уровень общего сывороточного иммуноглобулина класса IgG и его подклассов IgG1, IgG2 и IgG3, каждому из которых присущ свой набор эффекторных функций. Так, антитела IgG1 и IgG3, связываясь с антигеном, наиболее эффективно способны активировать систему комплемента. Взаимодействуя с клеточными Fc-рецепторами (FcγR), экспрессированными клетками различных типов, они стимулируют клеточную активность, в частности, фагоцитоз иммунных комплексов, секрецию различных медиаторов, в том числе и цитокинов [9]. Повышение количества иммунных комплексов преимущественно крупных размеров, зарегистрированное у невакцинированных лиц 1-й группы в ранние сроки после инфицирования ВКЭ, может стать фактором, который усиливает активацию системы комплемента. Это подтверждалось увеличением содержания С3-, С4-, С5-компонентов комплемента у этих лиц. На активацию гуморальных факторов иммунитета указывают ранее полученные нами данные [3, 4] о повышении уровня цитокинов IL-1α, TNFα и IFNγ в сыворотке и в цельной крови у лиц с кратковременной антигенемией ВКЭ.

У вакцинированных лиц с кратковременной антигенемией ВКЭ на момент инфицирования (2-4 сутки) наличие высокого содержания высокоавидных вирусспецифических IgG и вируснейтрализующих антител, а также исходно высокого уровня общего сывороточного IgG и его подклассов позволило быстро распознать и нейтрализовать антиген ВКЭ. При повторном обследовании этих лиц антиген ВКЭ в крови не обнаружили, и повышенный в начале инфицирования уровень ЦИК возвратился к норме, что свидетельствовало о полной элиминации возбудителя. При вирусологическом исследовании антигенположительных проб лейкоцитов крови от вакцинированных и невакцинированных лиц нами было показано [7], что антиген ВКЭ быстрее элиминирует у мышей, которым ввели антигенположительную суспензию лейкоцитов от вакцинированных лиц по сравнению с невакцинированными.

Таким образом, невысокая антигенная нагрузка у невакцинированных и вакцинированных лиц 1-й группы и наличие у них в момент инфицирования высокого уровня гуморальных факторов иммунитета позволили предположить возможность быстрой элиминации вируса у лиц этой группы, которая не требует дополнительных лекарственных препаратов, что и подтвердилось в динамике наблюдения.

У лиц 2-й группы на 2-4 сутки после инфицирования ВКЭ антигенная нагрузка почти вдвое превышала таковую в 1-й группе, и хотя

у вакцинированных лиц этой группы она была несколько ниже, чем у невакцинированных лиц, функциональная оценка гуморального звена иммунитета достоверно значимых различий между ними не обнаружила. Выявление на ранней стадии инфицирования низкого содержания общего сывороточного IgG и его подклассов IgG1 и IgG3 у невакцинированных лиц, а также невысокого уровня низкоавидных вирусспецифических IgG и вируснейтрализующих антител у вакцинированных лиц свидетельствовало о сниженной активности гуморального звена иммунитета у всех обследованных людей 2-й группы. У них образование иммунных комплексов преимущественно средних и мелких размеров, вероятно, обусловлено большей дозой антигена и невысоким содержанием антител. Это согласуется с мнением ряда авторов [9, 15, 18], считающих, что продукция низкоаффинных антител приводит к образованию иммунных комплексов меньшего размера, которые менее эффективно активируют систему комплемента, чем крупные. Вероятно, это может быть одной из причин отсутствия у лиц 2-й группы в ранние сроки инфицирования ВКЭ повышения содержания компонентов комплемента. Ранее указывалось также [3, 4], что у лиц с длительной антигемией ВКЭ на начальной стадии инфицирования отмечался невысокий уровень секреции провоспалительных цитокинов IL-1 $\alpha$  и TNF $\alpha$  при отсутствии стимуляции продукции IFN $\gamma$  в сыворотке и в цельной крови. Полученные результаты дали основание предположить возможность замедленной элиминации вируса КЭ у лиц этой группы, что и подтвердилось наличием антигемии у них спустя 6 месяцев.

Ключевым звеном в механизмах формирования персистенции вируса в организме является нарушение регуляции противовирусного иммунитета [1, 2, 12]. Через 6 месяцев у вакцинированных и невакцинированных лиц 2-й группы гуморальный иммунный ответ характеризовался низким уровнем продукции вирусспецифических IgG и вируснейтрализующих антител. У них на фоне повышения содержания всех сывороточных иммуноглобулинов выявлялся дисбаланс подклассов IgG: уровень Th2-зависимых IgG1 нарастал, а Th1-зависимых IgG3 снижался. Такое соотношение подклассов IgG в динамике наблюдения можно использовать в качестве критерия хронизации инфекции. Кроме того, у этих лиц отмечался повышенный уровень ЦИК с преобладанием иммунных комплексов средних и мелких размеров, что часто наблюдается при вялотекущих персистирующих инфекциях с низким уровнем антител, характеризующихся постоянным образованием иммунных комплексов и возможным отложением их в тканях [17].

Снижение комплементарной активности, выявленное в этой группе через 6 месяцев, по-видимому, является одной из причин замедления процессов опсонизации и фагоцитоза чужеродных антигенов, нарушения процессов элиминации ЦИК. Свидетельством хронизации инфекционного процесса является изменение баланса системы цитокинов Th1- и Th2-типов в сторону последних [3, 4]. Полученные результаты, на наш взгляд, согласуются с мнением ряда авторов [2, 10, 12, 14], которые полагают, что при персистентных вирусных инфекциях иммунный ответ оказывается недостаточно сильным для элиминации вируса, но достаточным для развития аутоиммунных осложнений. Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что в момент инфицирования ВКЭ у лиц 2-й группы, имеющих невысокий уровень общей иммунологической реактивности, формируется такой профиль иммунного ответа (Th2-тип), который способствует длительной персистенции вируса. С другой стороны, сами вирусы способны модулировать иммунный ответ хозяина, что лежит в основе индуцированной патогеном иммуносупрессии, препятствующей полному удалению вируса в начальной фазе инфекции и поддерживающей ее хроническое течение. Эти особенности, в свою очередь, ставят вопрос о целесообразности применения у лиц с длительной антигемией ВКЭ специфической иммуотропной терапии или о необходимости применения иммунокорригирующих препаратов.

Таким образом, впервые показана взаимосвязь продукции гуморальных факторов иммунитета (вирусспецифических антител, компонентов комплемента, сывороточных иммуноглобулинов и ЦИК) с уровнем антигемии вируса КЭ в крови лиц после укуса клеща. Механизмы дисрегуляции иммунной системы при длительной антигемии ВКЭ сопряжены с нарушениями в гуморальном звене иммунитета. У вакцинированных лиц, затем инфицированных ВКЭ, имеющих на момент инфицирования высокий уровень гуморальных факторов иммунитета, элиминация возбудителя происходит быстрее и полнее, чем у невакцинированных. У вакцинированных и невакцинированных лиц, затем инфицированных ВКЭ, у которых в начале инфицирования регистрировалась низкая активность гуморального звена иммунитета, отмечалась длительная антигемия ВКЭ. Показано, что изучение функциональной активности гуморального звена противовирусного иммунитета (вирусспецифических антител, компонентов комплемента, сывороточных иммуноглобулинов и ЦИК) на самых ранних стадиях инфицирования людей ВКЭ позволяет выявлять маркеры хронизации инфекционного

процесса. Это важно для дальнейших исследований по разработке патогенетически обоснованной терапии хронического течения вирусной инфекции.

## Список литературы

1. Железникова Г.Ф. Воздействие вирусов на систему цитокинов хозяина // Вопросы вирусологии. — 2007. — № 4. — С. 4-10.
2. Жукова О.Б., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Вирусная персистенция: иммунологические и молекулярно-генетические аспекты патогенеза // Бюллетень сибирской медицины. — 2003. — № 4. — С. 113-119.
3. Крылова Н.В., Леонова Г.Н., Павленко Е.В. Динамика цитокинов при антигенемии вируса клещевого энцефалита у лиц после укуса клеща // Цитокины и воспаление. — 2008. — Т. 7, № 1. — С. 35-39.
4. Крылова Н.В., Леонова Г.Н. Уровень цитокинов у лиц с антигенемией вируса клещевого энцефалита // Российский иммунологический журнал. — 2008. — Т. 2, № 2-3. — С. 252.
5. Способ выделения арбовирусов, в частности клещевого энцефалита / Леонова Г.Н., Борисевич В.Г. // Патент № 2205652 от 10.06.2003.
6. Леонова Г.Н., Павленко Е.В., Майстровская О.С., Крылова Н.В., Ковальчук Н.В., Мизеров К.С., Гниель Д. Разработка методологического подхода для оценки специфической активности вакцин против клещевого энцефалита на примере вакцины Энцепур // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2004. — № 2. — С. 30-36.
7. Леонова Г.Н., Беликов С.И., Павленко Е.В., Кулакова Н.В., Крылова Н.В. Биологическая и молекулярно-генетическая характеристика дальневосточной популяции вируса клещевого энцефалита и ее патогенетическое значение // Вопр. вирусологии. — 2007. — № 6. — С. 13-17.
8. Медуницын Н.В. Иммуный ответ на сложные антигены и комбинированные вакцины // Иммунология. — 2001. — № 1. — С. 4-6.
9. Мейл Д., Бростофф Дж., Рот Д.Б., Ройтт А. Иммунология. — М.: Логосфера, 2007. — 568 с.
10. Наследникова И.О., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Ткаченко С.Б., Зима А.П. Дисбаланс иммунорегуляторных Th1- и Th2-цитокинов при персистентных вирусных инфекциях // Медицинская иммунология. — 2007. — Т. 9, № 1. — С. 53-60.
11. Офицеров В.И. Подклассы иммуноглобулина G: возможности использования в диагностической практике. — Кольцово. — 2005. — 35 с.
12. Погодина В.В., Фролова М.П., Ерман Б.А. Хронический клещевой энцефалит. — Новосибирск. — 1986. — 232 с.
13. Распопин В.В., Разумов И.А., Казачинская Е.И., Протопопова Е.Н., Локтев В.Б., Топычканова Н.Г., Жуков В.А., Жукова Н.Г., Павленко Е.В., Леонова Г.Н. Индекс avidности специфических IgG в диагностике заболеваний, вызванных вирусами Западного Нила и клещевого энцефалита // Клиническая лабораторная диагностика. — 2007. — № 7. — С. 29-32.
14. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Зима А.П., Жукова О.Б., Жукова Н.Г., Наследникова И.О., Лепехин А.В., Насырова Р.Ф., Литвак М.М., Пигузова Е.А., Килина О.В. Иммунопатогенетические особенности клещевого энцефалита в условиях длительной вирусной антигенемии // Вопросы вирусологии. — 2006. — № 6. — С. 35-39.
15. Favoreel H.W., Van de Walle G.R., Nauwynck H.J., Pensaert M.B. Virus complement evasion strategies // J. Gen. Virol. — 2003. — Vol. 84. — P. 1-15.
16. McGowan J.P., Shah S.S., Small C.B., Klein R.S., Schnipper S.M., Chang C.J., Rosenstreich D.L. Relationship of serum immunoglobulin and IgG subclass levels to race, ethnicity and behavioral characteristics in HIV infection // Med. Sci. Monit. — 2006. — Vol. 12(1). — P. 11-16.
17. Ravetch J.V. A full complement of receptors in immune complex diseases // J. Clin. Invest. — 2002. — Vol. 110. — P. 1759-1761.
18. Rus H., Cudrici C., Niculescu F. The role of the complement system in innate immunity // Immunol. Res. — 2005. — Vol. 33(2). — P. 103-112.
19. Yang Y.Y., Huang C.F., Wei J.C., Ho M.S., Wang L.N., Lin S.J., Tsai W.Y., Lin C.C., Xu F., Yang C.C. The study of IgG subclass profiles of anti-hbc in populations with different status of HBV infection Cell Mol. // Immunol. — 2005. — Vol. 2(5). — P. 393-398.

поступила 09.10.2008

отправлена на доработку 25.10.2008

принята к печати 14.11.2008