

— МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ —

УДК 616.993:546.56](571.62)

DOI 10.25587/2587-5590-2025-2-78-86

Научная оригинальная статья

ВЛИЯНИЕ АССОЦИАТИВНОЙ СВЯЗИ МЕДИ И ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА НА ФОРМИРОВАНИЕ НУТРИТИВНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ КЛЕЩЕВЫМ РИККЕТСИОЗОМ, ОБУСЛОВЛЕННЫМ RICKETTSIA HEILONGJIANGENSIS

*Е.В. Мокрецова¹, Г.С. Томилка¹, А.Ю. Щупак¹,
Ю.Г. Ковальский¹, В.В. Малеев²*

¹Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава России, Хабаровск, Россия;

²Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

Аннотация

Дальний Восток выделяется высокими показателями заболеваемости клещевым риккетсиозом (КР), доминирующим среди всех природно-очаговых инфекций. Этиологическим агентом КР на территории Хабаровского края является *Rickettsia heilongjiangensis*. В 2022 – 2023 гг. отмечен рост этой патологии (на 55,85 %) – 25,08 на 100 тысяч населения. Детальное изучение отдельных звеньев патогенеза КР, обусловленного новым эндемическим возбудителем, остается актуальным в поиске ассоциаций значимых биомаркеров с целью оценки тяжести и прогноза заболевания. Целью данного исследования является оценка взаимосвязи между уровнем меди (Cu) и отдельных элементов цитокинового статуса в сыворотке крови больных КР, обусловленном *R. heilongjiangensis*, для понимания вопросов формирования иммунитета, и в частности, участия нутриентов в этом патофизиологическом процессе. Нами проанализированы уровни сывороточной Cu и некоторых цитокинов провоспалительного (IL-2) и противовоспалительного (IL-4) ряда у пациентов со среднетяжелой формой КР с учетом двухкратного обследования: при госпитализации (в периоде разгара (4–5-й дни болезни)) и в периоде ранней реконвалесценции (8–10-й дни от начала заболевания). Установлено, что в разгаре заболевания наблюдалось статистически значимое повышение в сыворотке крови уровня Cu (в 1,8 раза, $p < 0,000009$), что сочеталось с достоверно выраженной активацией исследуемых эндогенных медиаторов (IL-2 – в 1,7 раза, IL-4 – в 1,7 раза, $p < 0,05$). При проведении корреляционного анализа выявлена слабая однонаправленная достоверная связь между уровнем Cu и цитокином IL-2 в периоде разгара заболевания ($r = 0,3132$, $p < 0,05$) и значительная разнонаправленная между содержанием Cu и IL-4 в периоде реконвалесценции ($r = -0,5709$, $p = 0,0086$). Полученные результаты свидетельствуют об индукционном влиянии во время воспаления элементов цитокинового статуса на генерацию пула свободной Cu с целью ее мобилизации как прямого бактерицидного агента, а, следовательно, становится одной из позиций нутритивного иммунитета у больных КР, обусловленного *R. heilongjiangensis*.

Ключевые слова: нутритивный иммунитет, цитокиновый статус, медь (Cu), клещевой риккетсиоз, *R. heilongjiangensis*.

Для цитирования: Е.В. Мокрецова, Г.С. Томилка, А.Ю. Щупак, Ю.Г. Ковальский, В.В. Малеев. Влияние ассоциативной связи меди и цитокинового статуса на формирование нутритивного иммунитета у больных клещевым риккетсиозом, обусловленным *Rickettsia heilongjiangensis*. – *Вестник СВФУ*. 2025,2(39):78-86. <https://doi.org/10.25587/2587-5590-2025-2-78-86>

INFLUENCE OF THE ASSOCIATIVE RELATIONSHIP BETWEEN COPPER AND CYTOKINE STATUS ON THE FORMATION OF NUTRITIONAL IMMUNITY IN PATIENTS WITH TICK-BORNE RICKETTSIOSIS CAUSED BY RICKETTSIA HEILONGJIANGENSIS

Evgenia V. Mokretsova¹, Gennady S. Tomilka¹, Alexander Y. Shchupak¹,
Yuri G. Kovalsky¹, Viktor V. Maleev²

¹Far Eastern State Medical University, Ministry of Health of Russia, Khabarovsk, Russia;

²Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision
of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia

Abstract

The Far East is distinguished by high rates of tick-borne rickettsiosis (TBR), which is dominant among all natural focal infections. It is important to note that the etiological agent of TBR in Khabarovsk Territory is *R. heilongjiangensis*. In general, in the region in the period 2022–2023, a pronounced upward trend in incidence was revealed (by 55.85 %), amounting to 25.08 per 100 thousand people. A detailed study of individual links in the pathogenesis of TBR caused by a new endemic pathogen remains relevant in the search for associations of significant biomarkers in order to assess the severity and prognosis of the disease. Purpose of the study. Evaluation of the relationship between the level of copper (Cu) and individual elements of the cytokine status in the blood serum of patients with TBR caused by *R. heilongjiangensis*, to understand the issues of immunity formation, and in particular, the participation of nutrients in this pathophysiological process. The levels of serum Cu and some proinflammatory (IL-2) and anti-inflammatory (IL-4) cytokines were analyzed in patients with moderate CR, taking into account two-time examinations: during hospitalization (at the height of the disease (4-5 days of illness)) and in the early convalescence period (8-10 days from the onset of the disease). It was found that at the height of the disease, a statistically significant increase in the serum Cu level was observed (1.8 times, $p<0.000009$), which was combined with a significantly pronounced activation of the endogenous mediators studied (IL-2 – 1.7 times, IL-4 – 1.7 times, $p<0.05$). The correlation analysis revealed a weak unidirectional reliable relationship between the Cu level and the IL-2 cytokine during the peak of the disease ($r=0.3132$, $p<0.05$) and a significant multidirectional relationship between the Cu and IL-4 content during the recovery period ($r=-0.5709$, $p=0.0086$). The obtained results indicate the induction effect of cytokine status elements during inflammation on the generation of a free Cu pool for the purpose of its mobilization as a direct bactericidal agent, and, therefore, it becomes one of the positions of nutritional immunity in patients with CR caused by *R. heilongjiangensis*.

Keywords: nutritional immunity, cytokine status, copper (Cu), tick-borne rickettsiosis, *R. heilongjiangensis*

For citation: E.V. Mokretsova, G.S. Tomilka, A.Y. Shchupak, Yu.G. Kovalsky, V.V. Maleev. Nutritional immunity in patients with tick-borne rickettsiosis caused by *Rickettsia heilongjiangensis*. *Vestnik of North-Eastern Federal University*. 2025;2(39):78-86. <https://doi.org/10.25587/2587-5590-2025-2-78-86>

Введение

Хабаровский край с его значительной протяженностью (более 1800 км с севера на юг) и многообразием климатических зон (от субарктической до умеренной) является эндемичным регионом. С внедрением в работу клиники инфекционных болезней ПЦР-диагностики (с 2018 г.) практически все случаи выявления больных КР верифицировались генотипированием ДНК *R. heilongjiangensis* [1].

Высокая инфицированность риккетсиями иксодовых клещей в природных очагах Хабаровского края отражена в статистической отчетности: показатель заболеваемости клещевым риккетсиозом в 2023 г. составил 25,08 на 100 тысяч населения, по сравнению с 2022 г. увеличившись на 55,85 % [2].

Детальное изучение отдельных звеньев патогенеза КР, обусловленного новым возбудителем, остается актуальным в поиске ассоциаций значимых биомаркеров с целью оценки тяжести и прогноза заболевания.

Сочетание воспалительных реакций и иммунного ответа с акцентированием функции ряда нутриентов в формировании защиты, по-видимому, определяет участие в патогенезе острых инфекций.

Исследование роли одного из значимых микроэлементов – Cu – в формировании иммунного ответа на внедрение биопатогена может расширить представление об интимных механизмах этого процесса.

Cu для любого организма с учетом необходимости функционирования более 30 купропротеинов (включая супероксиддисмутазу, церулоплазмин, цитохром-с-оксидазу) является эссенциальным переходным металлом с высоким окислительно-восстановительным потенциалом в процессах клеточного дыхания, метаболизма железа, продукции нейротрансмиттеров, иммунных нарушениях [3].

Маршрут поступившей из пищи в макроорганизм Cu завершается на уровне гепатоцитов при участии системы шаперонов (белков-транспортёров) в доставке поступившего микроэлемента до конечных потребителей – медьсодержащих ферментов, одним из которых является церулоплазмин [4]. Помимо основной физиологической роли этой мультимедной оксидазы мобилизовать железо из тканей, важно учитывать и другую характеристику – белка острой фазы – как ответ на любую инфекцию или воспаление в виде повышения уровня купропротеина [5]. Поскольку одна молекула церулоплазмينا связывает 6 атомов Cu, даже незначительный подъем уровня церулоплазмينا при любом остром инфекционном процессе может прогрессирующе повысить данный нутриент в сыворотке крови [6].

Результаты научных поисков привели к предположению использования макроорганизмом токсичности цитозольной Cu в качестве оружия для борьбы с патогенами [7].

Так, Dirk Wagner et al. (2005) впервые отметили высокую концентрацию накопленной Cu в фаголизосомах макрофагов при заражении видами микобактерий, вызывающими туберкулёз [8]. Последующие исследования взаимодействия макрофагов и патогенов представили доказательства токсического воздействия высокого содержания Cu на сальмонеллу [9], а также грибов типа *Candida Albicans* [10, 11].

Таким образом, специфическая стратегия защиты организма хозяина, связанная с синтезом церулоплазмينا и направленная на прямое воздействие токсического «арсенала» Cu на микроорганизм в макрофаговых фаголизосомах во время инфекции, становится одной из позиций нутритивного иммунитета.

Развитие воспаления в виде скоординированного патологического процесса начинается как ответная реакция макроорганизма с момента интервенции молекул биопатогена, инициацией запуска синтеза цитокинов – эндогенных медиаторов полипептидной или белковой структуры, осуществляющих межклеточные взаимодействия, поддерживающих нарушенный гомеостаз в межклеточном пространстве, а также принимающих участие в механизмах регуляции воспалительных реакций, что в значительной степени определяет выраженность интоксикационно-воспалительного синдрома, клинические проявления заболевания [12]. Выработка провоспалительных интерлейкинов приводит к максимуму экспрессии гепатоцитами одного из основных донаторов «свободной» Cu в организме человека – церулоплазмينا, содержащего до 95 % данного нутриента [13].

В наших предыдущих публикациях было обращено внимание на этапное повышение уровня некоторых эндогенных хемоаттрактантов (IL-6, IL-8, TNF) в сыворотке крови больных средней формой КР, что позволило судить о степени выраженности ранней воспалительной реакции [14].

Несмотря на то что цитокиновая сеть – важный компонент развития воспалительного ответа при многих инфекциях, а токсическая составляющая сывороточной Cu – один из деструктив-

ных элементов в борьбе с биопатогенами, в доступной нам литературе отсутствуют сведения об исследовании концентрации сывороточной Cu , а также взаимосвязи цитокинового и микро-элементного статуса у больных КР, обусловленным *R. heilongjiangensis*.

Целью настоящего исследования явилось определение уровня Cu , некоторых провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов, с последующей оценкой взаимосвязи данного нутриента и отдельных элементов цитокинового статуса в сыворотке крови у пациентов с КР, обусловленным *R. heilongjiangensis*.

Материалы и методы исследования

Обследовано 30 больных с лихорадкой и наличием в анамнезе факта присасывания клеща, госпитализированных в инфекционное отделение КГБУЗ «Городская клиническая больница» имени профессора А.М. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Хабаровского края. Соотношение мужчин/женщин – 1:1,5 (12:18 абс.).

Искомые показатели определялись в период разгара (4 – 5 дни болезни) и в период ранней реконвалесценции (8 – 10 дни от начала болезни). Группу сравнения составили условно здоровые добровольцы ($n=30$), сопоставимые по возрасту ($p<0,05$). Соотношение мужчин и женщин – 1:2 (10:20 абс.). Медиана и интерквартильный интервал возраста составили 62 (51,75÷69) и 59 (49÷66) лет, соответственно.

Обследование пациентов включало лабораторную диагностику с использованием наборов «РеалБест ДНК *Rickettsiae species*», «РеалБест ДНК *Rickettsiae sibirica/Rickettsiae heilongjiangensis*» (АО «Вектор-Бест», Новосибирск) позволившую у всех 30 больных обнаружить ДНК *Rickettsiae heilongjiangensis* в сыворотке крови.

На базе Дальневосточного отделения института тектоники и геофизики им. Ю.А. Косыгина Российской академии наук (свидетельство № 75251260) исследовались сыворотки крови методом ИСП-МС (ПНД Ф 16.1:2.3:3.11-98) с использованием масс-спектрометра ICP-МС Elan 9000 (Канада) для определения уровня Cu (в мкг/л).

Для определения концентрации сывороточных цитокинов провоспалительного (IL-2) и противовоспалительного (IL-4) ряда использовался метод твердофазного иммуноферментного анализа (тест-системы ЗАО «Вектор-Бест» (Россия)).

На основании положительного заключения этического комитета ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России 16.06.2020 г. (протокол № 3) всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Непараметрическая статистика (Statistica 6,0) для математического моделирования части полученных цифровых данных на персональном компьютере (процессор Intel® Core® i3-7300, операционная система Windows 10, программа Microsoft Office Excel 2007) позволила определить данные, подчиняющиеся нормальному закону распределения, представленные в виде среднего и стандартного отклонения ($M(SD)$), не подчиняющиеся – медианы (Me) и интерквартильного интервала (IQR) [25 %; 75 %].

При анализе различий между выборками использовался критерий Вилкоксона; для оценки взаимосвязи между показателями – коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Оценкой справедливости проверяемой гипотезы (величина p -value) считался критический уровень $p<0,05$.

Результаты

У больных КР в периоде разгара уровень Cu (4017,8 (1500,3) мкг/л; Me 4111,3 (2913,1÷5042,7)) статистически значимо повышался относительно группы сравнения (2238,5 (1036,7) мкг/л; Me 2147,8 (1544,1÷2971,9)) в 1,8 раза ($p<0,000009$) (рис. 1).

В периоде реконвалесценции отмечалось достоверное снижение анализируемого показателя до 3292 (1336,3) мкг/л; Me 3640,8 (2205,9÷4346)) (в 1,2 раза относительно периода разгара ($p<0,0004$)), оставаясь значимо повышенным по сравнению с группой сравнения ($p<0,00001$).

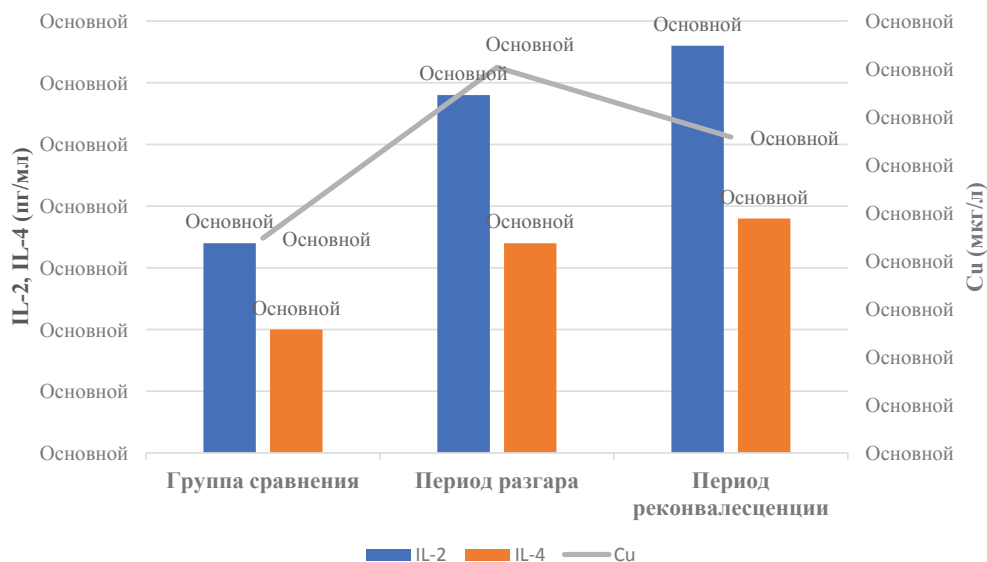


Рис. 1. Уровень Cu и некоторых показателей цитокиновой сети в сыворотке крови пациентов с КР среднетяжелого течения в динамике заболевания

Fig. 1. Levels of CU and some cytokine network indicators in blood serum of the patients with mid-severe TBR in dynamics

В период разгара интенсивность интоксикационно-воспалительного синдрома характеризовалась достоверным повышением в сыворотке крови исследуемых провоспалительных (IL-2 – 0,578 (0,3436) пг/мл; Ме 0,59 (0,29÷0,89) – в 1,7 раза; $p=0,0111$) и противовоспалительных цитокинов (IL-4 – 0,3363 (0,3056) пг/мл; Ме 0,21 (0,1÷0,59) – в 1,7 раза; $p<0,05$) относительно группы сравнения (0,3417 (0,0521) пг/мл; Ме 0,343 (0,31÷0,38)). В период реконвалесценции уровень IL-2 продолжал статистически значимо повышаться (0,655 (0,5743) пг/мл; Ме 0,53 (0,28÷0,89) ($p=0,0090$)), тогда как уровень IL-4 (0,3793 (0,3699) пг/мл; Ме 0,17 (0,1÷0,7)) сохранял недостоверные различия с периодом разгара заболевания в пределах статистической погрешности ($p=0,1401$).

Таким образом, у пациентов с КР в периоде разгара повышение уровня IL-2 сочеталось с избыточной продукцией IL-4, что может свидетельствовать о комбинированном Th1/Th2-иммунном ответе.

Обсуждение

Значительное повышение уровня сывороточной Cu в остром периоде КР обусловлено увеличением концентрации провоспалительных интерлейкинов, что согласуется с исследованиями влияния интерлейкинов на индуцирование синтеза церулоплазмينا, помогающего доставлять Cu к очагам инфекции для борьбы с патогенами [15]. Накопленная в цитозоле Cu эффективно повышает устойчивость клеток хозяина к заражению как внутриклеточными, так и внеклеточными патогенами, являясь как прямым, так и неконтактным бактерицидом [16].

Можно предположить, что повышение уровня Cu в сыворотке крови во время разгара КР является результатом активного воздействия цитокинов, приведшего к избыточной секреции церулоплазмينا гепатоцитами, следовательно, агрессивной стратегией макроорганизма по отношению к биопатогену.

С целью верификации данного предположения проведен корреляционный анализ уровня Cu и исследуемых показателей цитокинового статуса в сыворотке крови у больных КР.

Так, установлена достоверная связь:

- слабая однонаправленная между содержанием Cu и IL-2 в сыворотке крови: $r=0,3132$, $p<0,05$ в периоде разгара заболевания;
- значительная разнонаправленная между содержанием Cu и IL-4: $r=-0,5709$, $p=0,0086$ в периоде реконвалесценции.

Выявленную взаимосвязь между повышением содержания провоспалительного цитокина IL-2 и генерацией свободной Cu в сыворотке крови больных КР в разгаре заболевания можно объяснить стимуляцией интерлейкинами мобилизации данного нутриента как прямого бактерицидного агента, что свидетельствует о роли эндогенных медиаторов в патогенезе данного заболевания как индукторов нутритивного иммунитета.

Данное обоснование согласуется с экспериментальными работами Lu J et al. (2024) с различными бактериальными возбудителями *in vitro*, показавшими явное накопление потенциально токсической цитозольной меди в клетках-хозяевах уже через 3 часа [17].

Отмеченное в период реконвалесценции снижение концентрации данного нутриента можно объяснить истощением его эндогенных запасов в результате продолжительного высвобождения из церулоплазмينا, митохондрий и других закрытых мембраной органелл, являющимися внутриклеточными резервуарами Cu. Параллельно возрастает роль противовоспалительных цитокинов (IL-4), что может указывать на стимуляцию пролиферации иммунокомпетентных клеток, а также синтеза иммуноглобулина (маркеров Th2 типа иммунного ответа).

В научных работах последних лет показано значение индукции экспрессии оси интерлейкинов в структуре воспаления с возможным усилением опосредованной Cu цитотоксичности [18, 19].

Следовательно, данный микроэлемент через стимуляцию интерлейкинами синтеза острофазового белка церулоплазмينا способен вызывать прямое защитное бактерицидное действие на границе между макро- и микроорганизмом, что является одним из его многочисленных достоинств.

Выводы

1. Впервые проведенное исследование уровня Cu в сыворотке крови больных КР, обусловленного *R. heilongjiangensis*, на юге Хабаровского края, выявило его статистически значимое увеличение в периоде разгара этого заболевания.
2. Выявленная достоверная взаимосвязь между уровнем Cu и цитокинами IL-2, IL-4 свидетельствует об индукционном влиянии элементов цитокинового статуса на уровень пула несвязанного микроэлемента и их участие в формировании нутритивного иммунитета у больных КР, обусловленного *R. heilongjiangensis*.
3. Определение уровня Cu может быть использовано в качестве маркера выраженности воспалительной реакции и критерия тяжести течения заболевания.

Литература

1. Медянников О.Ю., Сидельников Ю.Н., Иванов Л.И. и др. Дальневосточный клещевой риккетсиоз – новая нозологическая единица, но хорошо известное заболевание. Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2005;6:61-62.
2. Доклад Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Хабаровскому краю «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Хабаровском крае в 2023 году». Хабаровск, 2024:82. <https://27.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/3f9/n0vzub90jxih59wa3nnqt5zgwavl4baa.pdf>.
3. Bonham M., O'Connor J.M., Hannigan B.M., Strain J.J. The immune system as a physiological indicator of marginal copper status? Br J Nutr. – 2002; 87(5): 393-403. DOI: 10.1079/BJNBJN2002558.
4. Besold A.N., Culbertson E.M., Culotta V.C. The Yin and Yang of copper during infection. J Biol Inorg Chem. 2016;21(2):137-44. DOI: 10.1007/s00775-016-1335-1.

5. Vasilyev V.B. Looking for a partner: ceruloplasmin in protein-protein interactions. *Biometals*. – 2019;32(2):195-210. DOI: 10.1007/s10534-019-00189-1.
6. Flatby H.M., Ravi A., Damås J.K. et al. Circulating levels of micronutrients and risk of infections: a Mendelian randomization study. *BMC Med*. 2023;21(1):84. DOI: 10.1186/s12916-023-02780-3.
7. Vetchý M.P. Biological role of copper as an essential trace element in the human organism. *JVKKD. Ceska Slov Farm*. 2018;67(4):143-153.
8. Maser J., Lai B., Cai Z. et al. Elemental analysis of mycobacterium avium-, mycobacterium tuberculosis- and mycobacterium smegmatis-containing phagosomes indicates pathogen-induced microenvironments within the host cell's endosomal system. *J Immunol*. 2005;174(3):1491-500. DOI: 10.4049/jimmunol.174.3.1491.
9. White C., Lee J., Kambe T. et al. A role for the ATP7A copper-transporting atpase in macrophage bactericidal activity. *J Biol Chem*. 2009;284(49):33949-56. DOI: 10.1074/jbc.M109. 070201.
10. Douglas L.M., Wang H.X., Keppler-Ross S. et al. SUR7 promotes plasma membrane organization and is needed for resistance to stressful conditions and to the invasive growth and virulence of candida Albicans. *mBio*. 2011;3(1):e00254-11. DOI: 10.1128/mBio.00254-11.
11. Ермаков В.В., Иванович Л.Н. Биологическая роль микроэлементов и вирусные патологии. *Геохимия*. 2022;Т.67. № 2:101-118. DOI: 10.31857/S0016752522020042.
12. Воронкова О.В., Ильинских Е.Н., Хасанова Р.Р. и др. Анализ параметров лейкограммы и цитокинового профиля крови при клещевых инфекциях разной этиологии. *Инфекция и иммунитет*. 2023;13(2):338-46. DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-AOL-5860>.
13. Парахонский А.П. Роль меди в организме и значение ее дисбаланса. *Естественно-гуманитарные исследования*. 2015; № 4(10):72-83.
14. Мокрецова Е.В., Томилка Г.С., Ковальский Ю.Г. и др. Некоторые показатели цитокинового статуса крови больных клещевым риккетсиозом, обусловленным *Rickettsiae heilongjiangensis*, в Хабаровском крае. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2023;3:18-21. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-3-3>.
15. Saenkham-Huntsinger P., Hyre A.N., Hanson B.S. et al. Copper resistance promotes fitness of methicillin-resistant staphylococcus aureus during urinary tract infection. *mBio*. 2021;12(5):e0203821. DOI: 10.1128/mBio.02038-21.
16. Zhou P., She Y., Dong N. et al. Alpha-kinase 1 is a cytosolic innate immune receptor for bacterial ADP-heptose. *Nature*. 2018;561(7721):122-126. DOI: 10.1038/s41586-018-0433-3.
17. Lu J., Liu X., Li X. et al. Copper regulates the host innate immune response against bacterial infection via activation of ALPK1 kinase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2024;121(4):e2311630121. DOI: 10.1073/pnas.2311630121.
18. Solier S., Müller S., Cañeque T. et al. A druggable copper-signalling pathway that drives inflammation. *Nature*. 2023;617(7960):386-394. DOI: 10.1038/s41586-023-06017-4.
19. Jiang C., Wu B., Xue M. et al. Inflammation accelerates copper-mediated cytotoxicity through induction of six-transmembrane epithelial antigens of prostate 4 expression. *Immunol Cell Biol*. 2021;99(4):392-402. DOI: 10.1111/imcb.12427.

References

1. Medyanikov O.Yu., Sidelnikov Yu.N., Ivanov L.I., et al. Far Eastern tick-borne rickettsiosis is a new nosological unit, but a well-known disease. *Far Eastern Journal of Infectious Pathology*. 2005;6:61–62. (in Russian)
2. Report of the Office of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Khabarovsk Territory “On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Khabarovsk Territory in 2023”. Khabarovsk. 2024:82. Available at: <https://27.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/3f9/n0vzub90jxih59wa3nnqt5zgwavl4baa.pdf>. (in Russian)
3. Bonham M., O'Connor J.M., Hannigan B.M., Strain J.J. The immune system as a physiological indicator of marginal copper status? *Br J Nutr*. 2002;87(5):393–403. DOI: 10.1079/BJNBJN2002558.
4. Besold A.N., Culbertson E.M., Culotta V.C. The Yin and Yang of copper during infection. *J Biol Inorg Chem*. 2016;21(2):137–44. DOI: 10.1007/s00775-016-1335-1.
5. Vasilyev V.B. Looking for a partner: ceruloplasmin in protein-protein interactions. *Biometals*. 2019;32(2):195–210. DOI: 10.1007/s10534-019-00189-1.
6. Flatby H.M., Ravi A., Damås J.K., et al. Circulating levels of micronutrients and risk of infections: a Mendelian randomization study. *BMC Med*. 2023;21(1):84. DOI: 10.1186/s12916-023-02780-3.

7. Vetchý M.P. Biological role of copper as an essential trace element in the human organism. *JVKKD. Ceska Slov Farm.* 2018;67(4):143–153.
8. Maser J., Lai B., Cai Z., et al. Elemental analysis of mycobacterium avium-, mycobacterium tuberculosis- and mycobacterium smegmatis-containing phagosomes indicates pathogen-induced microenvironments within the host cell's endosomal system. *J Immunol.* 2005;174(3):1491–500. DOI: 10.4049/jimmunol.174.3.1491.
9. White C., Lee J., Kambe T., et al. A role for the ATP7A copper-transporting atpase in macrophage bactericidal activity. *J Biol Chem.* 2009;284(49):33949–56. DOI: 10.1074/jbc.M109. 070201.
10. Douglas L.M., Wang H.X., Keppler-Ross S., et al. SUR7 promotes plasma membrane organization and is needed for resistance to stressful conditions and to the invasive growth and virulence of candida Albicans. *mBio.* 2011;3(1):e00254–11. DOI: 10.1128/mBio.00254-11.
11. Ermakov V.V., Iovanovich L.N. The biological role of trace elements and viral pathologies. *Geochemistry.* 2022;67(2):101–118 (in Russian). DOI: 10.31857/S0016752522020042.
12. Voronkova O.V., Ilyinskikh E.N., Khasanova R.R., et al. Analysis of leukogram parameters and cytokine profile of blood in tick-borne infections of various etiologies. *Infection and immunity.* 2023;13(2):338–46 (in Russian) DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-AOL-5860>.
13. Parakhonskiy A.P. The role of copper in the body and the importance of its imbalance. *Natural sciences and humanities research.* 2015;4(10):72–83. (In Russian)
14. Mokretsova E.V., Tomilka G.S., Kovalsky Yu.G., et al. Some indicators of the cytokine status of the blood of patients with tick-borne rickettsiosis caused by Rickettsiae heilongjiangensis in the Khabarovsk Territory. *Far Eastern Medical Journal.* 2023;3:18–21 (in Russian). <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2023-3-3>
15. Saenkham-Huntsinger P., Hyre A.N., Hanson B.S. et al. Copper resistance promotes fitness of methicillin-resistant staphylococcus aureus during urinary tract infection. *mBio.* 2021;12(5):e0203821. DOI: 10.1128/mBio.02038-21.
16. Zhou P., She Y., Dong N. et al. Alpha-kinase 1 is a cytosolic innate immune receptor for bacterial ADP-heptose. *Nature.* 2018;561(7721):122–126. DOI: 10.1038/s41586-018-0433-3.
17. Lu J., Liu X., Li X. et al. Copper regulates the host innate immune response against bacterial infection via activation of ALPK1 kinase. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2024;121(4):e2311630121. DOI: 10.1073/pnas.2311630121.
18. Solier S., Müller S., Cañeque T. et al. A druggable copper-signalling pathway that drives inflammation. *Nature.* 2023;617(7960):386–394. DOI: 10.1038/s41586-023-06017-4.
19. Jiang C., Wu B., Xue M., et al. Inflammation accelerates copper-mediated cytotoxicity through induction of six-transmembrane epithelial antigens of prostate 4 expression. *Immunol Cell Biol.* 2021;99(4):392–402. DOI: 10.1111/imeb.12427.

Об авторах

МОКРЕЦОВА Евгения Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России. Россия, Хабаровский край, Хабаровск, улица Некрасова, дом 70. Тел.: 8(962)5840921. bremner68@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9492-2660>.

ТОМИЛКА Геннадий Степанович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск. genntom@mail.fesmu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8785-2147>

ЩУПАК Александр Юрьевич – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой клинической токсикологии и экстремальной медицины, ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск. schupakalex@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6255-7638>

КОВАЛЬСКИЙ Юрий Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологической химии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск. kovalyura@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7433-6285>

МАЛЕЕВ Виктор Васильевич – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, советник директора по научной работе, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия. malejev@pcr.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5748-178X>

About the authors

MOKRETSOVA Evgenia V. – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Far Eastern State Medical University, Ministry of Health of Russia, Khabarovsk, Russia; e-mail: bremer68@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9492-2660. Russia, Khabarovsk Territory, Khabarovsk, Nekrasova street, house 70, apartment 31. Tel.: +7(962)5840921.

TOMILKA Gennady S. – Professor, Dr. Sci. (Medicine), Head, Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Far Eastern State Medical University, Ministry of Health of Russia, Khabarovsk, Russia; e-mail: genntom@mail.fesmu.ru; ORCID: 0000-0002-8785-2147

SHCHUPAK Alexander Yu. – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head, Department of Clinical Toxicology and Extreme Medicine, Far Eastern State Medical University, Ministry of Health of Russia, Khabarovsk, Russia; e-mail: schupakalex@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6255-7638

KOVALSKY Yuri G. – Professor, Dr. Sci. (Medicine), Head, Department of Biological Chemistry and Clinical Laboratory Diagnostics, Far Eastern State Medical University, Ministry of Health of Russia, Khabarovsk, Russia; e-mail: kovalyura@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7433-6285

MALEEV Viktor V. – Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Medicine), Advisor to the Director for Scientific Work, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia; e-mail: maleyev@pcr.ru; ORCID: 0000-0001-5748-178X

Вклад авторов

Мокрецова Е.В. – концепция исследования, сбор и обработка материала, написание статьи.

Томилка Г.С. – дизайн исследования, научное редактирование.

Щупак А.Ю. – статистическая обработка данных, написание статьи;

Ковальский Ю.Г. – обработка материала, научное редактирование.

Малеев В.В. – концепция работы, ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors' contribution

Mokretsova E.V. – conceptualization, evidence collection and processing, writing – original draft;

Tomilka G.S. – design of methodology, writing – editing;

Shchupak A.Yu. – formal analysis, writing – original draft;

Kovalsky Yu.G. – evidence processing, writing – editing;

Maleev V.V. – conceptualization, responsibility for the integrity of the article.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Conflict of interest

The authors declare that there are no possible conflicts of interest

Поступила в редакцию / Submitted 27.05.2025

Принята к публикации / Accepted 15.06.2025