

Streszczenie w języku polskim

Kleszcze żyjące w środowisku człowieka, mogą być nosicielami różnych patogenów, w tym wirusa kleszczowego zapalenia mózgu (KZM) oraz bakterii (*Borrelia burgdorferi* i *Anaplasma phagocytophilum*). Ze względu na zmiany klimatyczne sprzyjające zwiększającej się liczbie kleszczy w środowisku naturalnym człowieka obserwuje się coraz więcej infekcji oraz koinfekcji powodowanych przez te mikroorganizmy, co stanowi problem zarówno diagnostyczny jak i terapeutyczny.

W konsekwencji celem pracy było określenie zmian równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej i stanu zapalnego oraz ocena zaburzeń metabolicznych na poziomie lipidów i białek, ze szczególnym uwzględnieniem biologicznie aktywnych produktów metabolizmu lipidów u pacjentów zakażonych wirusem KZM oraz pacjentów z koinfekcjami powodowanymi przez *Borrelia burgdorferi* i *Anaplasma phagocytophilum*. Zgoda na badania udzielona została przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (nr R-I-002/169/2018).

Do badań zakwalifikowano osoby pokłute przez kleszcze, w liczbie 40 pacjentów z rozpoznaniem kleszczowego zapalenia mózgu (KZM), w tym 14 kobiet i 26 mężczyzn oraz 6 pacjentów z KZM oraz koinfekcjami, spowodowanymi przez bakterie *Borrelia burgdorferi* (borelioza z Lyme - LB) i *Anaplasma phagocytophilum* (ludzka anaplazmoza granulocytarna – HGA), 4 kobiety i 2 mężczyzn, leczonych w Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Do badań wykorzystano osocze oraz granulocyty i limfocyty krwi pacjentów z KZM i z koinfekcjami (KZM+borelioza/anaplazmoza) oraz osób z grupy kontrolnej (20) dobranych pod względem wieku i płci do grupy badanej. Krew pacjentów pobierana była po przybyciu do szpitala oraz po zakończeniu leczenia.

Wyniki uzyskano standardowymi metodami stosowanymi w badaniach biochemicznych, w tym: poziom białek oznaczano techniką Elisy, aktywności enzymów oceniano metodami spektrofotometrycznymi, poziomy fosfolipidowych i wolnych PUFAs oraz produktów peroksydacji lipidów metodami wykorzystującymi GC/FID; GCMS i LCMS. Produkty enzymatycznego metabolizmu PUFAs (endokannabinoidy i eikozanoidy oznaczano metodami z wykorzystaniem LCMS).

Stwierdzono, że KZM oraz koinfekcje bakteryjne–promują wzmożone wytwarzanie RFT i zmniejszenie obrony antyoksydacyjnej, zwłaszcza w odniesieniu do składników układów: glutationu i tioredoksyny w osoczu, pomimo zwiększonej efektywności czynnika transkrypcyjnego Nrf2 w granulocytach. Zaobserwowany stres oksydacyjny sprzyja modyfikacjom oksydacyjnym fosfolipidów z istotnie podwyższonym stężeniem produktów peroksydacji lipidów (4-HNE, MDA, 8-isoPGF2 α , neuroprostany), a także modyfikacji białek ocenianych jako addukty 4-HNE-białka, grupy karbonylowe i dityrozyna oraz spadek poziomu tryptofanu, które mogą sprzyjać strukturalnej i funkcjonalnej modyfikacji czynników transkrypcyjnych: Nrf2 i NF- κ B. Jednocześnie obserwuje się obniżenie poziomu fosfolipidowych i wolnych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (LA, AA, EPA). Uzyskane wyniki wskazują na potencjalną możliwość wykorzystania ocenianych parametrów metabolicznych do wprowadzenia farmakoterapii celowanej w przypadkach zakażeń/koinfekcji. Wzmożona aktywność enzymów metabolizujących fosfolipidy i wolne PUFAs (PLA2, COX1/2, NOX5) przyczynia się do podwyższenia poziomu

endokannabinoidów i eikozanoidów (13-HODE, 15-HETE, LTB₄) z obniżeniem przeciwzapalnego 15-PGJ₂, czemu towarzyszyła aktywacja receptorów granulocytów (CB₁, CB₂, TRPV₁, PPAR γ) przed farmakoterapią i wykazywała jedynie tendencję do normalizacji po leczeniu.

Uzyskane wyniki potwierdzają problemy terapeutyczne dla chorób przenoszonych przez kleszcze. Świadczą o tym stosunkowo niewielkie różnice w parametrach metabolicznych w obu grupach pacjentów, zarówno przed, jak i po farmakoterapii. Można sugerować, że tylko częściowa redukcja zmian po klasycznej farmakoterapii wskazuje jedynie na cofnięcie się procesu chorobowego, a nie na powrót organizmu do stanu fizjologicznego. Dlatego też, biorąc pod uwagę przedstawione wyniki oraz fakt, że zaburzony metabolizm fosfolipidów na ogół wiąże się ze stresem oksydacyjnym, można sugerować rozważenie wprowadzenia przeciwutleniaczy, w tym zwłaszcza lipofilowych, do klasycznej farmakoterapii zakażeń KZM, zwłaszcza w przypadku koinfekcji.