



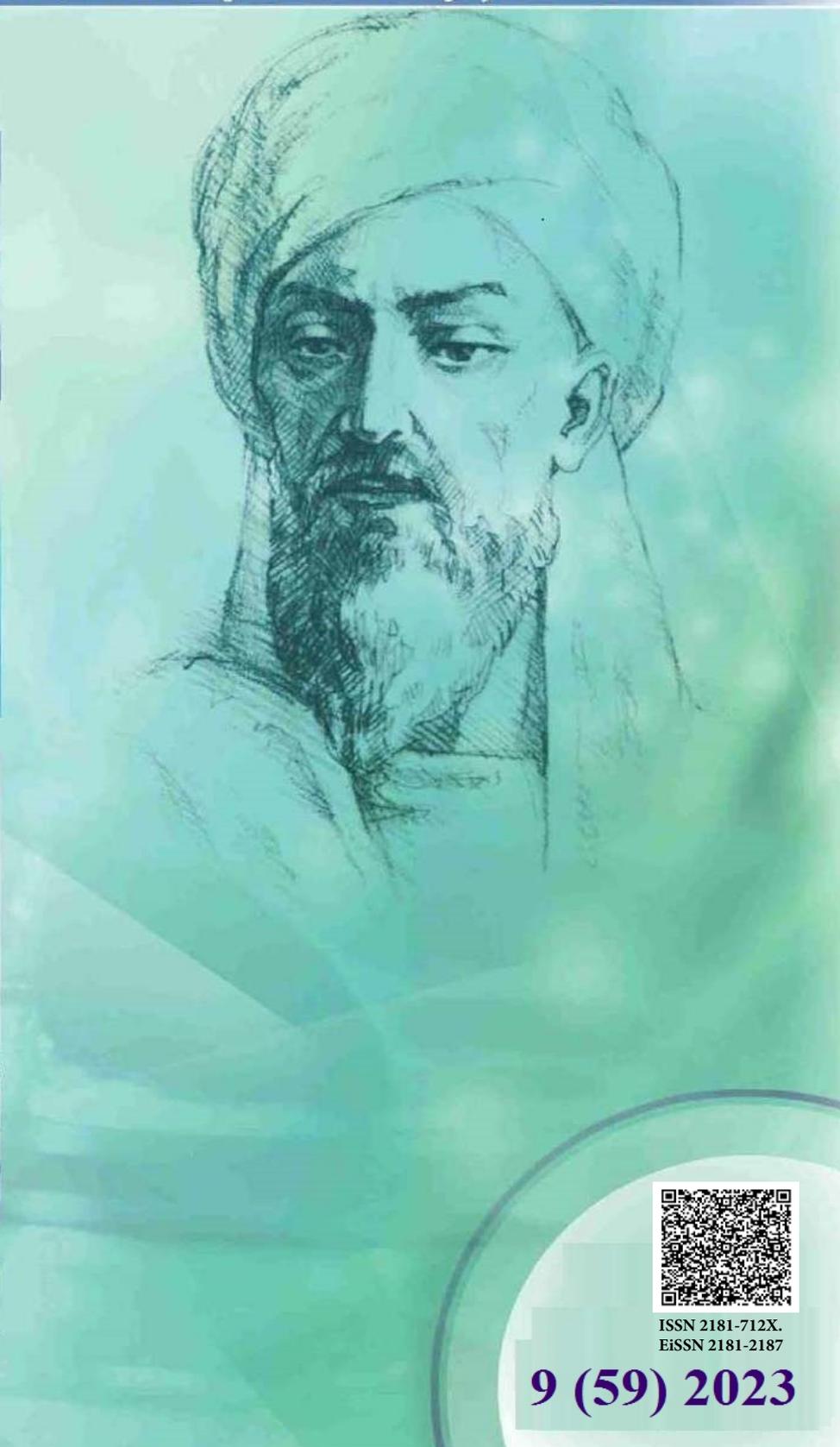
**New Day in Medicine**  
**Новый День в Медицине**

**NDM**



# TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



**AVICENNA-MED.UZ**



ISSN 2181-712X.  
EiSSN 2181-2187

**9 (59) 2023**

**Сопредседатели редакционной  
коллегии:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,  
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

*Ред. коллегия:*

М.И. АБДУЛЛАЕВ  
А.А. АБДУМАЖИДОВ  
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ  
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ  
Л.М. АБДУЛЛАЕВА  
М.М. АКБАРОВ  
Х.А. АКИЛОВ  
М.М. АЛИЕВ  
С.Ж. АМИНОВ  
Ш.Э. АМОНОВ  
Ш.М. АХМЕДОВ  
Ю.М. АХМЕДОВ  
Т.А. АСКАРОВ  
М.А. АРТИКОВА  
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)  
Е.А. БЕРДИЕВ  
Б.Т. БУЗРУКОВ  
Р.К. ДАДАБАЕВА  
М.Н. ДАМИНОВА  
К.А. ДЕХКОНОВ  
Э.С. ДЖУМАБАЕВ  
Н.Н. ЗОЛОТОВА  
А.Ш. ИНОЯТОВ  
С. ИНДАМИНОВ  
А.И. ИСКАНДАРОВ  
Э.Э. КОБИЛОВ  
Д.М. МУСАЕВА  
Т.С. МУСАЕВ  
Ф.Г. НАЗИРОВ  
Н.А. НУРАЛИЕВА  
Б.Т. РАХИМОВ  
Х.А. РАСУЛОВ  
Ш.И. РУЗИЕВ  
С.А. РУЗИБОЕВ  
С.А.ГАФФОРОВ  
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)  
Ж.Б. САТТАРОВ  
Б.Б. САФОЕВ (отв. редактор)  
И.А. САТИВАЛДИЕВА  
Д.И. ТУКСАНОВА  
М.М. ТАДЖИЕВ  
А.Ж. ХАМРАЕВ  
А.М. ШАМСИЕВ  
А.К. ШАДМАНОВ  
Н.Ж. ЭРМАТОВ  
Б.Б. ЕРГАШЕВ  
Н.Ш. ЕРГАШЕВ  
И.Р. ЮЛДАШЕВ  
Д.Х.ЮЛДАШЕВА  
А.С. ЮСУПОВ  
М.Ш. ХАКИМОВ  
Д.О. ИВАНОВ (Россия)  
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)  
DONG JINCHENG (Китай)  
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)  
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)  
В.А. МИТИШ (Россия)  
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)  
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)  
А.А. ПОТАПОВ (Россия)  
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)  
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)  
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)  
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)  
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

[www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz)

<https://newdaymedicine.com>

E: [ndmuz@mail.ru](mailto:ndmuz@mail.ru)

Тел: +99890 8061882

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН  
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ  
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал  
Научно-реферативный,  
духовно-просветительский журнал*

**УЧРЕДИТЕЛИ:**

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ  
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский  
исследовательский центр хирургии имени  
А.В. Вишневского является генеральным  
научно-практическим  
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных  
изданий, рецензируемых Высшей  
Аттестационной Комиссией  
Республики Узбекистан  
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)  
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)  
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)  
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)  
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)  
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)  
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)  
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)  
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)  
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)  
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

**9 (59)**

**2023**

*сентябрь*

УДК 616.993.616-012.55

## КЛЮЧЕВЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА БРУЦЕЛЛЁЗА В ВЫБОРЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ И КОНСТРУИРОВАНИЯ ВАКЦИН

<sup>1</sup>Игнатов П.Е. <https://orcid.org/0009-0001-4553-6744>

<sup>2</sup>Маматкулов И.Х. <https://orcid.org/0009-0008-9567-2913>

<sup>3</sup>Тлеуниязов Ш.К. [bibinor@list.ru](mailto:bibinor@list.ru)

<sup>1</sup>IGN-International, город Лос-Анджелес, США

<sup>2</sup>Узбекский химико-фармацевтический научно-исследовательский институт, город Ташкент, ул. Дурмон йўли, 40.

<sup>3</sup>Научно-исследовательский институт военной медицины Военно-медицинской академии Вооружённых сил Республики Узбекистан (E-mail: [bibinor@list.ru](mailto:bibinor@list.ru))

### ✓ Резюме

В данной работе приведен обзор некоторых аспектов пато- и иммуногенеза бруцеллёза. Особое внимание уделено вопросам формирования бруцеллёзных вакуолей, фаго-лизосомальному слиянию и стрессу ER. Исходя из стадий и особенностей патогенных реакций при бруцеллёзе рассмотрены наиболее оптимальные терапевтические препараты и мероприятия.

Ключевые слова: Имнамак, массовые абортты, инфицирующая доза, эндемичные очаги, гиалуронидаза, нейраминидаза, лечение, фagasома, вакуоль, адсорбция, адгезия, апоптоз, фагоцитоз, липополисахарид, рецепторы.

## BRUSSELYOZNI DAVOLASH STRATEGIYASINI TANLASHDA VA VAKSINALARNI ISHLAB CHIQUISHDA PATOGENEZINING ASOSIY ASPEKTLARI

<sup>1</sup>Игнатов П.Е. <https://orcid.org/0009-0001-4553-6744>

<sup>2</sup>Маматкулов И.Х. <https://orcid.org/0009-0008-9567-2913>

<sup>3</sup>Тлеуниязов Ш.К. [bibinor@list.ru](mailto:bibinor@list.ru)

<sup>1</sup>IGN-International, Los-Anjeles, AQSh

<sup>2</sup>O‘zbekiston kimyo va farmatsevtika ilmiy-tadqiqot instituti, Toshkent, ko‘ch. Do‘rmon yo‘li, 40 uy.

<sup>3</sup>O‘zbekiston Respublikasi Qurolli Kuchlari Harbiy tibbiyot akademiyasi Harbiy tibbiyot ilmiy tadqiqot instituti (E-mail: [bibinor@list.ru](mailto:bibinor@list.ru))

### ✓ Rezyume

Ushbu maqolada brutsellozning pato- va immunogenezining ba'zi jihatlari haqida umumiy ma'lumot berilgan. Brutsellyoz vakuolalarining shakllanishiga, fag-lizosomal sintez va ER stressiga alohida e'tibor beriladi. Brutsellyozda patogen reaksiyalarning bosqichlari va xususiyatlaridan kelib chiqib, eng maqbul davolovchi dorilar va choralar ko'rib chiqiladi.

Kalit so'zlar: Imnamak, massiv abortlar, infisirlangan doza, endemik o'choq, gialuronidaza, neyraminidaza, davolash, fagasoma, vakuola, adsorbtsiya, adgeziya, apoptoz, fagotsitoz, lipopolisaxarid, retseptorlar.

## KEY ASPECTS OF BRUCELLOSIS PATHOGENESIS IN THE CHOICE OF THE TREATMENT STRATEGY AND VACCINE DEVELOPMENT

<sup>1</sup>Ignatov P.E. <https://orcid.org/0009-0001-4553-6744>

<sup>2</sup>Mamatkulov I.Kh. <https://orcid.org/0009-0008-9567-2913>

<sup>3</sup>Tleuniyazov Sh.K. [bibinor@list.ru](mailto:bibinor@list.ru)

<sup>1</sup>IGN-International, Los Angeles, USA

<sup>2</sup>Uzbek Chemical and Pharmaceutical Research Institute, Tashkent, st. Durmon, 40.

<sup>3</sup>Scientific Research Institute of Military Medicine of the Military Medical Academy of the Armed Forces of the Republic of Uzbekistan (E-mail: [bibinor@list.ru](mailto:bibinor@list.ru))

✓ *Resume*

*This paper provides an overview of some aspects of the patho- and immunogenesis of brucellosis. Particular attention is paid to the formation of brucellosis vacuoles, phage-lysosomal fusion and ER stress. Based on the stages and characteristics of pathogenic reactions in brucellosis, the most optimal therapeutic drugs and measures are considered.*

*Key words: mnamak, mass aborts, infitsiruyuschaya doza, endemichnye ochagi, gialuronidaza, neyraminidaza, lechenie, fagasoma, vakuol, adsorbtsiya, adgeziya, apoptoz, fagotsitoz, lipopolisaxarid, retseptors.*

### Актуальность

**Б**руцеллёз довольно древняя и широко распространённая в мире болезнь млекопитающих, борьба с которой весьма ограничена. Характерно, что в промышленно развитых странах бруцеллёз не столь актуален, тогда как в развивающихся регионах Южной Америки, Африки, Ближнего Востока и Средней Азии возбудитель может формировать устойчивые эндемичные очаги. В силу перечисленных причин, изучению этого заболевания и особенно его пато- и иммуногенезу уделяется существенное внимание в современной науке.

**Факторы патогенности.** В настоящий момент известно, что, попадая на слизистые оболочки хозяина бруцеллы проникают через эндотелиальный (и эпителиальный) барьер используя как межклеточные пространства, так и чрезклеточный транспорт. Проникая в подслизистый слой, они сталкиваются с “профессиональными” фагоцитирующими клетками - макрофагами и дендритными клетками [5]. Адсорбируясь на их поверхности, возбудитель подвергается атаке продуктами “респираторного взрыва” и дальнейшему фагоцитозу. Одновременно рецепторы TLRs начинают распознавать PAMP и сигнализировать об этом в ядро клетки.

Однако, бруцеллы достаточно легко нейтрализуют токсические продукты “респираторного взрыва” своими супероксиддисмутазами и каталазой. Внутри фагосомы в клеточной стенке бруцелл активируется двухкомпонентная BvrR/BvrS система. Она запускает процессы экспрессии VirB и других генов, детерминирующих продукцию белков T4SS и эффекторных молекул [2]. Через систему секреции T4SS, как через шприц, эффекторные белки перемещаются в цитоплазму фагоцита, где оказывают свое патогенное действие.

В результате блокируются сигналы от TLRs, поскольку эффекторные белки с TIR -доменами (VtpB и Vtp1/VtpA) конкурируют с активированными цитозольными доменами TLRs за адаптерные молекулы TIRAP, MyD88 и другие [3,4]. Активация врождённой иммунной системы ингибируется, и возбудитель быстро (в течении нескольких часов) перемещается в ER. Здесь бруцеллы повреждают мембраны этой сети, включая их части в состав собственной репликативной вакуоли rBCV. Таким образом она маскируется от дальнейшего слияния с лизосомами, содержащими дефензины, разнообразные ферменты, пернитриты, галогены и другие бактерицидные компоненты, способные убить возбудитель. Следует заметить, что нарушение фаго-лизосомального слияния, вероятно является одним из важнейших механизмов патогенности бруцелл. В нём могут также быть задействованы осморегулирующие периплазматические циклические b-1-2 гликаны бруцелл [3], а также эффекторные нуклеопротеиды, изменяющие индекс циклических нуклеотидов - ц.АМФ/ц.ГМФ. Таким образом, основная стратегия бруцелл на первом этапе патогенеза - это скрытное проникновение внутрь клетки, с минимальной активацией систем врождённого иммунитета.

Эффекторные белки бруцелл (VseC, например) способны долго поддерживать состояние стресса ER, за счет выбивания шаперонов из его белков и ингибиции клеточных систем репарации (2). Одновременно эффекторные молекулы возбудителя иницируют несколько механизмов, которые не позволяют инфицированной клетке включать механизмы апоптоза. Даже киллинг таких клеток лимфоцитами может быть затруднён. В результате клетки хозяина, с одной стороны, не способны в полной мере выполнять свои функции из-за большого количества дефективных (не свёрнутых) белков, а с другой - и не способны погибнуть через апоптоз. Это формирует ниши для размножения и длительной персистенции возбудителя. Интересно, что обработка инфицированных клеток таурурсодержащей соляной кислотой, являющейся фармакологическим, универсальным шапероном для многих белков, значительно улучшает процессы UPR и ингибирует внутриклеточную репликацию бруцелл.

Данное соединение предлагается как перспективный кандидат для разработки терапевтических препаратов.

**Острая фаза инфекционного процесса.** Большинство вышеописанных реакций происходит уже в самом начале инфекционного процесса, когда клинические симптомы болезни ещё не проявляются. То есть во время инкубационного периода. Развивающийся в последствии острый период, характеризуется выраженным лихорадочным состоянием и сопровождается многообразной и хорошо описанной в литературе клинической манифестацией.

Важнейшую роль в её патогенезе играет липополисахарид (LPS) или эндотоксин бруцелл. В целом, его структура идентична, вернее похожа на структуру LPS других энтеробактерий и состоит из наружной О-полисахаридной цепи, липида А и связывающих их КОРа. Однако LPS бруцелл имеет ряд существенных отличий, определяющих изменённый характер иммунного ответа на него.

В составе липида А преобладают высокомолекулярные жирные кислоты. Такие удлиненные жирные кислоты приводят, как правило, к слабой активации TLRs. Поэтому врождённый иммунный ответ на LPS бруцелл где-то в 10 раз слабее, чем на LPS других энтеробактерий. Считается, что это очень помогает бруцеллам на ранних этапах инвазии, когда, не возбуждая ответных реакций иммунитета они формируют свои репликативные rBCV. Полисахаридные цепи LPS - это основные детерминанты, к которым синтезируются антитела улавливаемые бруцеллёзными коммерческими диагностикумами. С развитием инфекционного процесса и накоплением бактериальной массы возбудителя, в организме накапливается и LPS. Поскольку это всё-таки сильный антиген, то запускаются все механизмы характерные для иммунобиологической реакции организма на LPS, включая эффекты лихорадки, продукции супероксида и оксида азота, массивного выброса провоспалительных цитокинов (IL-1b, IL-6, IL-8, TNFa) и др. Система комплемента, при этом, вначале сильно активируется, но затем истощается, что имеет свои негативные последствия.

Ответ системы приобретенного иммунитета, в это время сводится, прежде всего, к продукции специфических антител (в основном к О-полисахариду LPS). Полагают, что в силу особенностей его липида А, продуцируется повышенное количество IgE. В немалой степени этому способствует не снижающаяся продукция IL-10 и IL-13 и их совместное воздействие на Th-2. Аллергии 1, 2 и 3 типов развиваются довольно рано и широко представлены в манифестации клинической картины острой фазы.

Следует отметить, что диспропорция в количестве синтезируемых антител и количестве связанного возбудителя или его LPS, приводит к формированию нерастворимых комплексов, циркулирующих в крови. В условиях дефицита компонентов комплемента (C3, например), осложняется их адсорбция и дальнейшая утилизация фагоцитами.

**Терапевтические мероприятия в острой фазе.** Исходя из патогенеза острой фазы терапевтические мероприятия должны включать:

1. Для снижения количества возбудителя, несущего LPS показаны различные варианты antimicrobial терапии и наиболее популярна здесь антибиотикотерапия. Проблема, однако в том, что возбудитель довольно успешно скрывается от действия антибиотиков за мембранами фагоцитов и своих BCV. Но, так как в острой фазе значительная часть возбудителя может располагаться внеклеточно и быстро размножаться, антибиотикотерапия в это время бывает довольно успешна. Анализу различных схем антибиотикотерапии бруцеллёза посвящено огромное количество работ.

2. Для снижения количества циркулирующих иммунных комплексов и свободного LPS, удаления токсических продуктов воспаления и восстановления буферных свойств крови показаны различные методы инфузионной и детоксицирующей терапии.

3. Противовоспалительные средства и методы, включая НПВС, кортикостероиды, блокаторы провоспалительных цитокинов, иммуномодуляторы и другие препараты, обладающие противовоспалительным и антиоксидантным действием. Так, например, применение нами в острый период у овец (т.е именно в острой фазе) кормового противовоспалительного иммуномодулятора «Имнамак», позволило практически прекратить у них аборт бруцеллёзного происхождения [1].

4. Для нейтрализации аллергических реакций немедленного типа необходимы противогистаминные препараты, средства блокирующие секреторную дегрануляцию, а также

иные антиаллергические средства и методики. Однако разнообразные методы иммунологической десенсибилизации в этот период вряд ли будут эффективны. Гораздо успешнее их можно использовать при хроническом течении.

5. Отдельно можно отметить проблему применения гипериммунных лечебных сывороток, полученных от переболевших пациентов. В частности, имеются сообщения о некотором положительном терапевтическом эффекте при их применении в острой фазе. Однако, титр бруцеллезных анти-LPS антител в них, совершенно не коррелирует с терапевтическим эффектом, и по-видимому, связан с какими-то иными, возможно неспецифическими компонентами. В настоящее время такая терапия практически нигде не применяется.

6. Хотелось бы отметить, что за более чем тысячелетнюю историю лечения бруцеллёза в народной медицине накопилось немало средств и методов ее лечения, основанных как на научных, так и на эмпирических наблюдениях. И в частности это различные методы фитотерапии, которые все даже трудно перечислить.

В частности, показано, что ряд очищенных сапонинов из ЖеньШеня способны снижать адгезию бруцелл на клетках мишенях, ограничивают полимеризацию F-актина и ингибируют проникновение бруцелл в клетки. Более того, усиливая взаимодействие BCV и LAMP-1 они стимулируют фаго-лизосомальное слияние внутри фагоцитов.

Существуют и другие методы лечения острых форм бруцеллёза различными экстрактами трав и приготовленными из них фитопрепаратами.

**Развитие ГЗТ и формирование гранулемы.** Гиперчувствительность замедленного или 4 типа начинает проявляться уже в конце острой фазы (25-40 день). Её инициируют макрофаги и дендритные клетки, презентующие процессированные антигены бруцелл сенсibilизированным Th1 клеткам, секретируя при этом, активирующий их IL-12. В ответ Th1 секретируют IFN $\gamma$ , усиливающий киллерную активность фагоцитов и их трансформацию. Под его влиянием макрофаги увеличиваются в размерах, превращаясь в эпителиоидные, а затем и в гигантские клетки, обладающие очень высокой киллерной активностью.

Однако, в условиях незавершённого фагоцитоза, это приводит к образованию интересной надклеточной структуры, получившей название гранулёмы. Здесь организм хозяина пытается как бы за счёт клеточного барьера отгородиться от паразитирующего возбудителя. В центре бруцеллезной гранулёмы обычно располагаются макрофаги, гигантские и эпителиоидные клетки, привлекающие к себе Th1. Ближе к периферии - плазматические клетки и В-лимфоциты, CD-8 Т-лимфоциты, TNK и NK- клетки. Совсем на периферии гранулёмы находятся фибробласты, которые при стимуляции их TGF $\beta$  начинают обильно продуцировать фибрин.

При интенсивном развитии бруцеллезного инфекционного процесса белок бруцелл FlIC связывается с рецептором NLRC-4, формируя в фагоцитах множественные инфламмосомы. Активизация инфламмосомами внутриклеточной каспазы-1 ведет к развитию пироптоза, гибели клеток и накоплению в центре бруцеллезной гранулёмы значительной некротической массы [2]. При этом индукция механизмов срыва толерантности иммунокомпетентных клеток, является основной причиной множественных аутоиммунных проявлений в клинике бруцеллеза.

**Хронизация процесса.** При длительной персистенции антигенов бруцелл в организме, в нем происходит угасание воспалительных реакций. Макрофаги и дендритные клетки, особенно незрелые, увеличивают выработку IL-10, TGF $\beta$  и IL-13. При этом усиливается дифференцировка Treg (FoxP3+) в направлении клеток супрессирующих проективный ответ. Появляется всё больше лимфоцитов экспрессирующих CTLA-4, PD-1, а также макрофагов, лимфоцитов и дендритных клеток с ослабленной функциональной активностью (клеточная анергия). Снижаются титры циркулирующих антител, а значительно позднее и реакции ГЗТ.

В гранулёмах накапливаются M2 макрофаги, которые усиливают выработку TGF $\beta$ , активируют фибробласты и усиливают выработку фибрина. Формируется некое равновесие защитных сил и факторов патогенности, которое получило название микробоносительства. В случае снижения резистентности (стрессы, переохлаждения и т.д.) барьеры гранулёмы прорываются, и возбудитель вновь попадает в кровотоки. Именно это обуславливает, в основном, ремиттирующий характер инфекционного процесса.

**Терапевтические мероприятия хронической стадии.** Основные мероприятия на этой стадии сводятся к десенсибилизации организма, поддержке функции различных органов и тканей, и самое главное, к стимуляции и поддержке противобруцеллёзных, адаптивных реакций организма. Они могут включать:

1. Активацию и поддержку киллерных реакций фагоцитов, включая применение препаратов IFN $\gamma$ , различных интерфероногенов и иммуномодуляторов. Позитивный опыт применения у больных хроническим бруцеллёзом разработанного нами иммуномодулятора «Иммун-5», показал весьма неплохие результаты [4].

Отдельно стоит вопрос применения терапевтических вакцин при бруцеллёзе. Мы считаем это направление достаточно перспективным, хотя в настоящее время и не видим достойных кандидатов среди зарегистрированных вакцин.

2. Десенсибилизирующая терапия могла бы включать как терапевтические вакцины, так и различные, конструкции из антигенов бруцелл. В целях неспецифической десенсибилизации могут быть использованы различные нутриенты, препараты Омега-3 жирных кислот, кальция, витаминов группы В (В3) и др. Разнообразные противоаллергические препараты здесь могут быть также полезны в качестве симптоматической терапии

3. Необходима поддержка аутофагии клеток и общей резистентности организма, а также различные оздоровительные методики.

4. Возможно использование фибринолитиков и антиоксидантов.

Антибиотикотерапия в это время весьма малоэффективна и целесообразна только во время рецидивов.

### **Заключение**

Представленный материал свидетельствует о сложном, многогранном и до конца пока непонятном пато- и иммуногенезе бруцеллёза. В процессе эволюции бруцеллы выработали многофакторный, адаптационный, патогенный механизм, позволяющий им быстро проникать и выживать внутри фагоцитов и иных клеток. Выявление ключевых аспектов этого процесса и эффективная его нейтрализация - являются важнейшей задачей современной инфекционной микробиологии.

В целом, работы по изучению пато- и иммуногенеза “профессиональных” внутриклеточных паразитов (микобактерий, бруцелл и др.) хоть и далеки от завершения, однако уже сейчас проливают свет на многие принципиальные аспекты в лечении этих заболеваний.

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:**

1. Kosimov O.Sh., Mamatkulov I.Kh., Ignatov P.E., Fedorov A.I. Protective and preventive efficiency of «Imnamak» in brucellosis. //European Science Review «East West» Association for Advanced Studies and Higher Education Gmb H. Viena. 2016;1-2:78-80.
2. P. Figueiredo et. all., Pathogenesis and immunobiology of brucellosis //Am.J. Pathol. 2015;185(6);1505-1507.
3. Glowaka et. all., Virulence Factors, Pathogenesis and Treatment //Pol.J.Micr. 2018;30;67(2):151-161.
4. Kosimov O.Sh., Mamatkulov I.Kh., Ignatov P.E., Fedorov A.I. Immunological effectiveness of "Immune-5" in various forms brucellosis. //European Science Review «East West» Association for Advanced Studies and Higher Education Gmb H. Viena. 2016;1-2:80-83.

**Поступила 20.08.2023**