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

3 (77) 2025

Сопредседатели редакционной коллегии:

Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ

Ред. коллегия:
М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
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
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛОТОВА
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЬЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
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
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Д.А. ХАСАНОВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
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)
С.Н ГУСЕЙНОВА (Азарбайджан)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV(Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

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)

3 (77)

2025

март

www.bsmi.uz
https://newdaymedicine.com E:
ndmuz@mail.ru
Тел: +99890 8061882

Received: 20.02.2025, Accepted: 03.03.2025, Published: 09.03.2025

УДК 616.98.022.39:092.18

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ БРУЦЕЛЛЕЗА: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ

Тожиева Г.Н. E-mail: gulasaltojiyeva199@gmail.com
Фарманова М.А. https://orcid.org/0009-0002-3750-1047
e-mail: farmanova.maxtob@bsmi.uz

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино, Узбекистан, г. Бухара, ул. А. Навои. 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ ***Резюме***

Обзор отражает современное состояние проблемы бруцеллёза. Представлены данные о распространенности, рассмотрены последние данные по иммунологическим аспектам патогенеза бруцеллёзной инфекции, механизмы внутриклеточной персистенции и взаимодействия бруцелл с клетками хозяина.

Ключевые слова: Бруцеллез, эпидемиология, перекисного окисления липидов

CURRENT STATE OF THE PROBLEM OF BRUCELLOSIS: EPIDEMIOLOGY, PATHOGENESIS

Tojieva G.N. E-mail: gulasaltojiyeva199@gmail.com
Farmanova M.A. https://orcid.org/0009-0002-3750-1047
e-mail: farmanova.maxtob@bsmi.uz

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina, Uzbekistan, Bukhara, A. Navoi St. 1 Phone number: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ ***Резюме***

The review reflects the current state of the problem of brucellosis. The article presents data on the prevalence, recent data on the immunological aspects of the pathogenesis of brucellosis infection, mechanisms of intracellular persistence and interaction of brucellosis with host cells.

Keywords: Brucellosis, epidemiology, clinical manifestation

БРУЦЕЛЛЕЗ МУАММОСИНИНГ ЗАМОНОВИЙ ҲОЛАТИ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ

Тожиева Г.Н. E-mail: gulasaltojiyeva199@gmail.com
Фарманова М.А. https://orcid.org/0009-0002-3750-1047
e-mail: farmanova.maxtob@bsmi.uz

Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти Ўзбекистон, Бухоро ш., А.Навоий кўчаси. 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ ***Резюме***

Ушбу шарҳда бруцеллез муаммосининг замоновий ҳолати акс эттирилган. Унга бруцеллезнинг тарқалиши, бруцеллез инфекцияси патогенезида охирги иммунологик қарашлар, унинг ҳужайра ичида персистенцияси ва бруцеллани одам ҳужайралари билан алоқадорлиги келтирилган.

Калит сўзлар: Бруцеллез, эпидемиология, клиник белгилар

Актуальность

Одним из наиболее часто встречающихся зоонозов на территории Республики Узбекистан является бруцеллезная инфекция. Социально-экономическая значимость проблемы бруцеллеза определяется особенностями течения данной инфекции с частым развитием хронических форм, зачастую приводящих к длительной потере трудоспособности и инвалидности, а также основным поражаемым контингентом является трудоспособное население, что связано как с профессиональными факторами, так и социальными причинами [1]. По мнению M. Avijgan и др. (2019) согласно информационному бюллетеню ВОЗ, хотя ежегодно регистрируется примерно полмиллиона случаев бруцеллеза, истинная заболеваемость всегда в 10–25 раз превышает зарегистрированное количество случаев [17]. В книге «Бруцеллёз. Современное состояние проблемы», выпущенной академиком РАН Г.Г. Онищенко и член-корр. РАН А.Н. Куличенко в 2019 году, представлен систематический анализ уровня заболеваемости бруцеллёзом на 100 тыс. населения по отдельным странам [2]. Так, наибольшая заболеваемость отмечается в Саудовской Аравии – 6,0–149,5, в Иордании – 25,7–130,0, в Египте – 0,28–70,0, в Турции - от 11,9 до 49,5. По данным этих же авторов, заболеваемость в Китае ежегодно увеличивается, составляя в среднем 4,3, а число зарегистрированных случаев в 2015 г. увеличилось до 60000 [2]. По мнению R. Al Jindan, хотя заболеваемость во всем мире с годами снижается, в Саудовской Аравии с 10,11/100000 в 2014 году возросла до 16,33/100000 к 2018 году [15]. Высокая частота бруцеллеза регистрируется и в Непале [14]. В Греции за период 2007–2012 годов заболеваемость бруцеллезом составила 1,43 на 100 тысяч населения [21], в Италии в 2005 году – 1,40 [20], в Иране в 2008 году - 43,2 на 100 тысяч населения [29]. В США находится в пределах 0,02–0,09; Германии – 0,03, а в Канаде, Австралии, Японии и Северной Европе бруцеллёз регистрируется крайне редко [22].

В исследованиях Г.Г. Онищенко и А.Н. Куличенко (2019) была показана неблагополучная эпидемиологическая обстановка по бруцеллёзу в Российской Федерации [2]. За период 2009–2018 гг. зарегистрировано 3832 случая впервые выявленного бруцеллёза среди людей, интенсивный показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил 0,27, среди детей до 17-0,13. Наибольшее количество случаев бруцеллёза у людей зарегистрировано в Северокавказском, Южном, Приволжском и Сибирском федеральном округах [2]. В многолетней динамике заболеваемость впервые выявленным бруцеллезом среди людей в Российской Федерации за последние 40 лет стабильно составляет 0,2-0,7 на 100 тысяч населения **[**13**]**. По мнению Е. В. Улановской, Н. И. Куприной эти цифры могут быть намного выше, так как регистрации подлежат только впервые выявленные случаи, а учет хронических форм и остаточных явлений не ведется **[**12**]**. Так, в частности, доля заболеваемости бруцеллезом у детей в Ставропольском крае по сравнению с российскими показателями возросла с 8,33% в 2010 г. до 56% в 2016 году [5]. По мнению авторов, увеличивается бытовой путь заражения детей в возрасте 8-16 лет (82,35%) вследствие оказания помощи родителям в собственных хозяйствах.

Семь республик СНГ: Кыргызстан**,** Грузия, Азербайджан, Казахстан, Узбекистан, Таджикистан, Туркменистан включены в перечень 25 стран с самой высокой заболеваемостью бруцеллёзом во всем мире. Так, в Казахстане уровень заболеваемости на 100 тыс. населения составил 10,0 [34], Кыргызстане 20,5–25,0, в – 42,7–76,4 [25], в Таджикистане за 2000–2014 гг. в отдельных неблагополучных районах страны зарегистрированы более тысячи случаев заболевания [8]. В Республике Узбекистан в 2001-2017 гг. заболеваемость людей бруцеллёзом варьировала от 1,8 до 2,8 на 100 тыс. населения, в основном это Сурхандарьинская – 9,6, Джизакская – 8,0, Навоинская – 7,9, Бухарская – 5,6, Сырдарьинская – 4,5 и Кашкадарьинская – 4,3 области республики [2].

В последние годы на распространение бруцеллёза оказывает влияние активное развитие международного туризма и интенсификация торговых отношений с развивающимися странами, неблагополучными по бруцеллёзу. Это диктует необходимость создания транснациональных программ эрадикации бруцеллёза, финансовая и научно-практическая поддержка международных организаций, в зоне повышенного риска ветеринарный контроль, профилактические прививки и лабораторный контроль лиц группы риска [9]. Основными группами риска развития бруцеллеза являются: индивидуальные владельцы животных и лица, профессионально связанные с животноводством, переработкой продукции и сырья от

животных, так как ведущими путями передачи инфекции являются контактный и алиментарный. В последние годы увеличивается число случаев заражения бруцеллезом у лиц, занимающихся утилизацией кухонных отходов от предприятий общественного питания, производства горючих материалов (биодизеля, биогаза) из отходов крупного рогатого скота, переработки мясных и молочных продуктов, предприятий общественного питания и лабораторных сотрудников [11]. Для бруцеллёза характерны несколько механизмов передачи возбудителя: пероральный, контактный и аэрогенный. Значение алиментарного пути передачи возбудителя зависит от обсемененности, вида бруцелл, вирулентности и длительности сохранения жизнеспособности. Наиболее опасными являются молоко и кисломолочные продукты, мясо и мясные продукты, особенно при недостаточной их термической обработке (национальные особенности приготовления пищи – строганина, шашлык с кровью, сырой фарш, сливки домашнего приготовления и др.) [2]. Регистрируются случаи лабораторного заражения людей при манипуляции с вирулентными культурами бруцелл и трансплацентарный путь.

Молекулярно-генетические исследования 552 штаммов бруцеллы, проведенные J. Sankarasubramanian с соавт. (2017) показали, что пангеном его включает 11937 последовательностей, кодирующих белки [32]. Авторы показали, что коровий геном составляет 99% выборки и представлен 972 генами, некоровая часть состоит из дополнительных (7940 генов) и уникальных (3850 генов) генов. Бактерии содержать такие ферменты, как фосфатаза, каталаза, цитохромоксидаза, гиалуронидаза, уреаза, липаза и амилаза. Однако, активность этих ферментов отличается в зависимости от вида, в частности наибольшая активность уреазы, липазы и амилазы выявлена у бруцелл вида B. suis.

По мнению ведущих ученых в этой области, человек обладает высокой восприимчивостью к возбудителям бруцеллёза. Наиболее широко распространенными и опасными для человека являются виды B. melitensis, B. abortus и B. suis. В частности, патогенность B. melitensis составляет около 80%, B. abortus – до 15%, а B. suis лишь 1% бруцеллеза [2, 11]. Как отмечают авторы, морфология колоний зависит от структуры липополисахарида (ЛПС) на поверхности бактерий. Так, образование S-формы бруцеллы (гладкий фенотип) связано присутствием полного ЛПС (липид А, коровый олигосахарид и О-боковые цепи полисахарида), тогда как R-штаммы не содержит боковые О-цепи. Следует сказать, ЛПС антигены являются поверхностными, а белковые антигены в основном находятся в соме бактерии [26]. Именно наличие О-боковых цепей полисахарида в S-форме бруцеллы является ключевым фактором патогенности, способности микроорганизма проникать в организм и обеспечить их персистенцию. После проникновения бактерии в организм хозяина происходит механизм липидного рафтинга и дальнейшей реализации патогенного потенциала в реверсированной S-форме [31].

В развитии инфекционного процесса, вызванного бруцеллами, следует различать 5 фаз: инициальная, первичная генерализация, фаза полиочаговых локализаций, вторичная генерализация и резидуального метаморфоза лимфогенный занос (рис. 1) [2]. В первой фазе микроорганизмы проникают через эпителиальные клетки, захватываются макрофагами, размножаются и лимфогенно разносятся по лимфатическим узлам, где накапливаются с образованием первичного бруцеллезного комплекса. От них микроорганизмы поступают в кровоток, распространяются по всему организму (генерализация патологического процесса). В этих условиях развиваются бактериемия и эндотоксинемия, лихорадка, микрополиадениты и другими симптомы. Генерализация патологического процесса завершается формированием вторичных полиорганных очагов инфекции (специфические гранулёмы), что связано активизацией мононуклеарно-макрофагальной системы в органах и тканях. Это проявляется развитием диффузных, иммуно-воспалительных процессов, формированием очаговые скопления макрофагов, внутри которых содержатся бруцеллы.

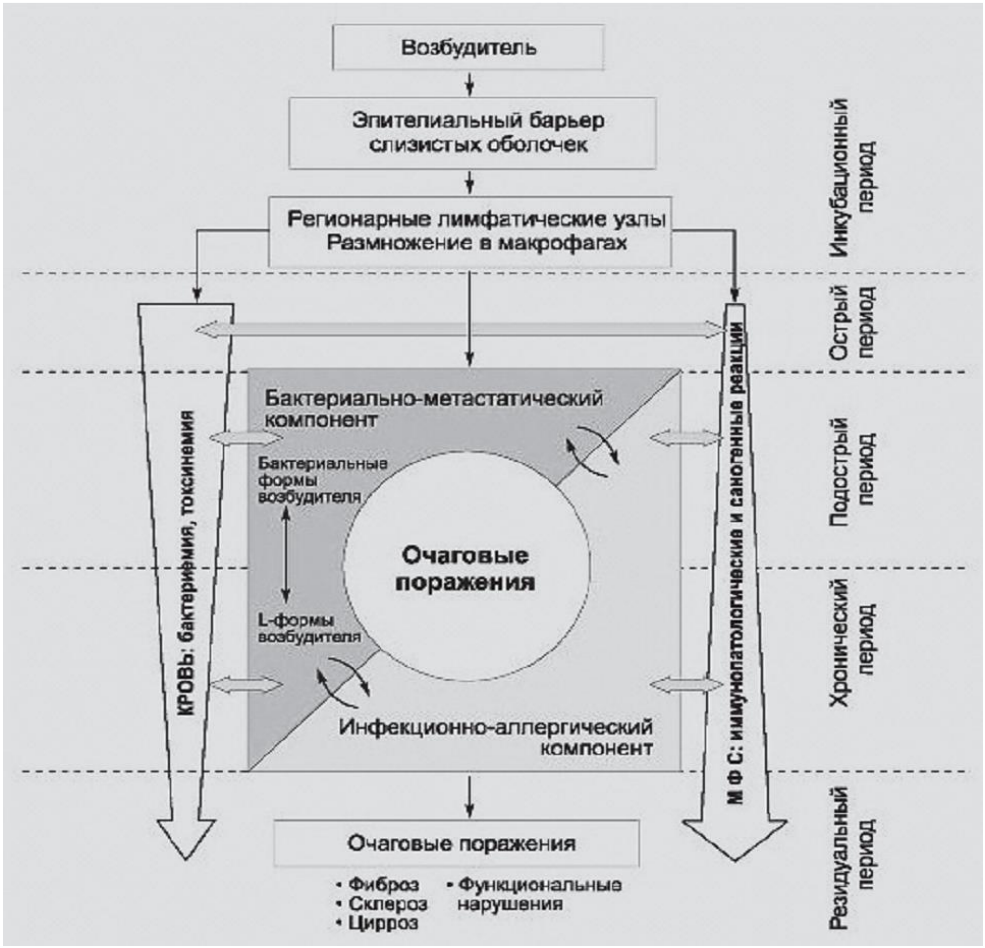

Рис. 1. Схема патогенеза и клинического проявления бруцеллёзной инфекции по В.И. Покровскому и др. (2003) [цитировано из 2].

Процесс внедрения бруцелл связан с перекисным окислением липидов (ПОЛ) клеточных мембран. По мнению ученых, L-трансформация бактерий обеспечивает, во-первых, адаптацию их к изменившимся условиям среды обитания и, во-вторых, длительное сохранение патогенных свойств бактерий внутри клетки с риском развития рецидивов инфекционного процесса. Общеизвестно, эти микроорганизмы являются факультативными внутриклеточными бактериями и размножаются в макрофагах, печени, селезенке, легких, костном мозге и синовиальной оболочке [33]. Внутри клетки они образуют вакуоль, в которой они живут. При этом важную роль в проникновении их в эти клетки играют О-боковые цепи полисахарида, связывающиеся с CD14 специфическими рецепторами грамотрицательных бактерий. Генетический анализ полиморфизма генотипов *CD14*-159 у больных с бруцеллезом показал, что генотипы ТТ и СТ связаны с повышенным риском развития острого бруцеллеза (*OR*) = 1,993, 95% доверительный интервал (95% *CI*) = 1,07–3,71, *P*=0,03 для СТ; *OR* = 3,869, 95% *ДИ* = 1,91–7,84, *P*=0,01 для ТТ генотипа) [2, 6]. По мнению авторов, минорный аллель (Т) значительно чаще присутствовал у больных бруцеллезом, чем в контрольной группе (61% *против* 45% соответственно), и являлся фактором риска бруцеллез (*OR* = 3,058, 95% *ДИ* = 1,507–6,315, *P*=0,01). Видимо, это связано с тем, что CD14 является специфическим рецептором для ЛПС грамотрицательных бактерий, который является основным фактором вирулентности *Brucella* и играет роль в клеточном проникновении и иммунном уклонении от инфицированной клетки. С другой стороны, ЛПС обладает способностью индуцировать выработку интерлейкина (IL) IL-12, обусловливая активизацию Th-1 и ингибирование Th-2 иммунного ответа в организма хозяина [3]. Согласно данным литературы, CD14 активизирует секрецию провоспалительных цитокинов, продукцию оксида азота, кислородных радикалов и пролиферацию клеток для связывания с ЛПС [3].

ЛПС бруцелл связываются с липидными компонентами мембран макрофагов, возбуждение рецепторов приводит к образованию цАМФ, протеинкиназы А и последующее фосфорилирование факторов транскрипции (рис. 2). Двухкомпонентная регуляторная система BvrR/BvrS контролирует экспрессию белков внешней мембраны (Omp):Omp3a (Omp25a) или Omp3b (Omp22) и влияет на дополнительные свойства вирулентности бруцелл [16, 27, 28].

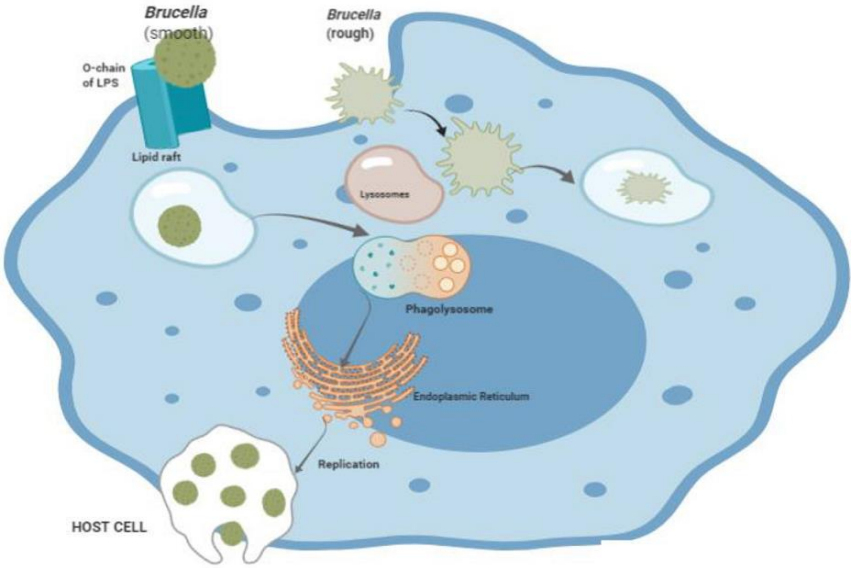

Рис. 2. Механизм проникновения бруцелл в фагоциты и их размножение [15].

Цитокинам отводится ключевая роль в контроле и защите от бруцеллёзной инфекции. Они участвуют как во врожденных, так и адаптивных иммунных реакциях иммунитета. В частности, вырабатываемый В-лимфоцитами и макрофагами IL-12, макрофагами и натуральными киллерами фактор некроза альфа (TNF-α), приводят к Th1 ответу и индукции интерферона (INF) INF-γ, активирующий макрофаги [19]. IL-1-зависимая индукция колониестимулирующего фактора, IL-6, продуцируемого Т-клетками, увеличивает инфильтрацию нейтрофилов и макрофагов.

Анализ динамики иммунологических показателей в зависимости от характера течения заболевания, проведенные рядом исследователей, позволил выявить наиболее значимые прогностические критерии [3, 4, 7]. Так, по мнению авторов, хроническое течение бруцеллеза сопровождалось статистически значимым увеличением IL-2 в 300 раз ($p<0,001$) и IL-4 в 22,7 раза ($p<0,001$). При этом соотношение цитокиновTh1/Th2-типов составило 17,9. Авторы показали наличие положительных корреляционных связей между TNF-α и IL-4, TNF-α и IFN-γ, IL-2 и IFN-γ, отрицательные связи между уровнем IFN-γ и титрами специфических антител. В то же время при резидуальном течении бруцеллеза эти изменения были менее выражены, коррелятивные связи между провоспалительными и Th1-цитокинами отсутствовали, а между уровнями TNF-α и IL-4 имели сильную отрицательную связь ($r= -0,97$; $p=0,001$). В исследованиях S.C. Oliveira (2011) было показано, что у больных с бруцеллезом экспрессируются мРНК цитокинов: для IL-2, INF-γ, IL-10 на поздних стадиях и снижение уровня мРНК для IL-4 [30]. Это способствует супрессии защитного Th1 ответа и поддерживает способность бруцелл к ускользанию от иммунного надзора (рис. 3) [35].

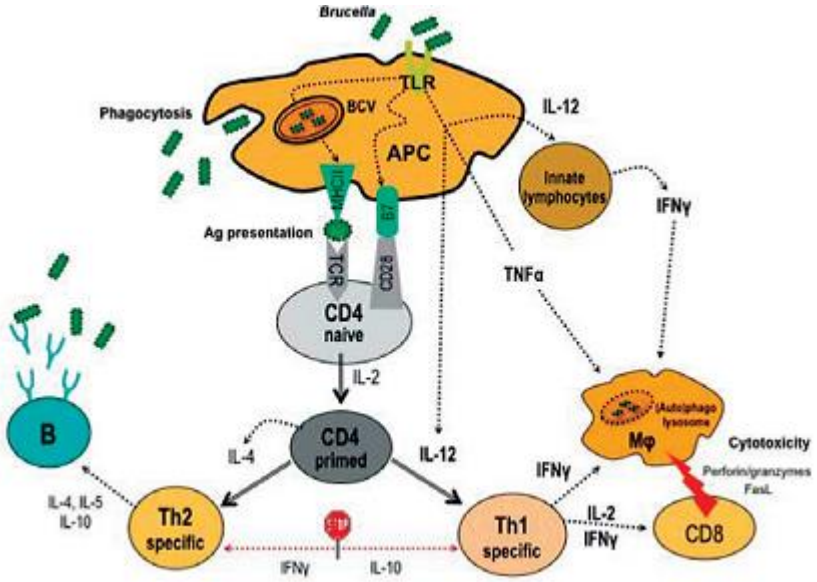

Рис. 3. Модель иммунного ответа организма хозяина при проникновении бруцелл (Ag – антиген, APC – антигенпрезентирующая клетка, B7 – костимулирующие молекулы CD80 / CD86, BCV – бруцеллосодержащая вакуоль, CTL– цитотоксический лимфоцит, IFNγ – интерферон гамма, IL – интерлейкин, MHC II – главный комплекс гистосовместимости типа II, TCR – Т-клеточный рецептор, TLR – Toll-подобный рецептор, TNF-α – фактор некроза опухоли альфа [цитировано из 35].

Таким образом, бруцеллёзная инфекция контролируется иммунной системой хозяина, однако бруцеллы обладают способностью персистенции в организме хозяина. По мнению Ю.К. Кулакова (2016), генерация провоспалительных цитокинов в этот период приводит к сохранению бруцелл в тканях хозяина, а развитии гранулёмы важную роль играет белок флагеллин [6]. В поддержании функции гранулёмы ведущая роль принадлежит IFNγ, IL-12/23p40 и TNFα, которые синтезируются в лимфоцитарно-макрофагальных ассоциатах узелка [33].

Выжившие бактерии переносится в лимфатическую систему и перемещается в клетки и различные органы, такие как почки, печень, селезенка, органов грудной клетки и костно-мышечной системы. Это приводит к развитию генерализованной и локальной инфекции, способствуя хроническому и рецидивирующему течению инфекционного процесса. По мнению большинства авторов, длительная персистенция возбудителя внутри макрофагов связана незавершённостью фагоцитоза, ингибированием апоптоза фагоцитов и медленным развитием реакций иммунного ответа. Поэтому фаза резидуального метаморфоза характеризуется либо полной резорбцией очагов воспаления, либо формированием необратимых органических изменений в пораженных бруцеллами тканях.

Следует отметить, что патогенность бруцелл носит опосредованный характер и связан локализованными на бактериальной поверхности специфическими белками (табл. 1) [2, 18].

Как видно из представленных в таблице данных, защитная система бруцеллёза основана на разнообразных механизмах взаимодействия микроба-паразита и организма хозяина. Многообразие способов защиты возбудителя от иммунной системы хозяина лежит в основе персистенции возбудителя и возможности развития хронических форм заболевания.

В ранние периоды клиническая симптоматика бруцеллеза у человека являются атипичными. Это связано с тем, что при длительном сохранении бруцелл в лимфатических узлах развиваются иммунологические изменения в организме зараженных, проявляющиеся синтезом антитела, выявляемых только серологическими исследованиями и клинические признаки не развиваются.

Таблица 1

Основные факторы патогенности бруцелл [2]

Фактор патогенности	Функция	Результат действия
Система секреции IV типа (T4SS)	Главный фактор патогенности. Обеспечивает направленный внутриклеточный трафик к репликативной нише.	Выживание и персистенция микробных клеток внутри фагоцитов.
Сенсорно-регуляторная система адаптации (BvrS/BvrR)	Контроль метаболизма бруцелл при внутриклеточной локализации.	Адаптация и персистенция микробных клеток внутри фагоцитов.
Периплазматический β-циклический глюкан	Образование Brucella-содержащих вакуолей (BCV).	Персистенция микробных клеток внутри фагоцитов.
Периплазматические белки EipA, EipB	Обеспечение целостности клеточной оболочки бруцелл и регуляция клеточного деления.	Выживание и размножение микробных клеток внутри фагоцитов.
Белок А пролина-рацемазы (PrpA)	Иммуномодулятор. Поликлональный В-клеточный митоген. Индуктор секреции IL-10.	Цитокин-индуцированная Т-клеточная анергия. Подавление естественного и приобретенного иммунного ответа хозяина.
Btp1/TcpB	Блокировка паттерн-распознающих рецепторов (PAMP) – TLR2, TLR4 фагоцитов и ингибирование интенсивности иммуно-воспалительных реакций. Ингибирование цитотоксичности лимфоцитов (CTL)	Незаметное проникновение в организм хозяина. Уклонение от адаптивного иммунитета
Модифицированный флагеллин	Слабый индуктор TLR5 фагоцитов	Незаметное проникновение в организм хозяина
Липополисахарид (LPS)	Индуктор провоспалительных цитокинов. Ингибирование слияния фагосомы с лизосомами. Защита от системы комплемента. Индуктор секреции IL-10. Ингибирование антигенпрезентации (MHC II). Интерференция рецепторного комплекса TLR4-MD-2. Пироген, аллерген.	Слабый иммунный ответ на LPS. Незавершенный фагоцитоз. Устойчивость к бактерицидным свойствам крови. Т-клеточная анергия. Снижение эффективности естественного и адаптивного иммунитета. Ингибирование естественного иммунитета, уклонение от адаптивного иммунитета. Лихорадка. Формирование специфической сенсибилизации.
Cu-Zn-SOD (супероксиддисмутаза)	Адаптация бруцелл к окислительному стрессу при эндоцитобиозе.	Адаптация и персистенция микробных клеток внутри фагоцитов.
Каталаза	Адаптация бруцелл к окислительному стрессу при эндоцитобиозе.	Адаптация и персистенция микробных клеток внутри фагоцитов.
Уреаза	Защита в кислой среде.	Выживание бактерий при их локализации в желудке.
Алкил гипероксид редуктаза	Защита от воздействия активных форм кислорода при проникновении в фагоцит.	Выживание и персистенция микробных клеток внутри фагоцитов.
Оксидредуктаза азота	Адаптация к агрессивной среде внутри клетки.	Размножение в условиях низкого содержания кислорода
Аденин и гуанин монофосфаты	Угнетение функции фагоцитов.	Подавление естественного иммунитета.
Omp19	Ингибирование презентации антигена CD4+ Т-лимфоцитам. Индукция апоптоза Т-клеток.	Подавление формирования адаптивного иммунитета. Уклонение от адаптивного иммунитета.
Omp25	Подавление синтеза TNFα макрофагами и дендритными клетками.	Снижение интенсивности иммуно-воспалительных реакций.

В период гематогенного заноса и первичной генерализации инфекции развиваются клинические проявления бактериемия, эндотоксинемия, характерные для острого бруцеллёза.

Это проявляется лихорадкой, ознобами, обильными потами, микрополиаденитом и другими симптомами. Дальнейшая адаптивная активизация мононуклеарно-макрофагальной системы способствует развитию в органах и тканях диффузных, иммуно-воспалительных изменений. В период генерализации патологического процесса и формирования вторичных полиорганных очагов инфекции происходит иммуноаллергическая перестройка организма [10]. Ещё в 2002 году Г.М. Курмановой и соавт. было доказано, что патофизиологическая и клиническая картина бруцеллёза обусловлена силой сенсибилизации и количеством антигенов в организме [7]. Так, при низкой степени сенсибилизации и наличии в организме большого количества антигенов, клиническая картина болезна более выраженна. В то же время проявления специфической сенсибилизации организма при хронических формах бруцеллёза носят характер реакций гиперчувствительности замедленного типа. Согласно данным литературы, высокая IgE-зависимая специфическая сенсибилизация ассоциирована выраженной иммуносупрессией и коррелируют с тяжестью заболевания [2, 3, 10]. При низкой клеточной гиперреактивности наблюдается снижение ключевых показателей иммунного статуса.

Большое значение имеет цикличность процессов, связанная с повтор-ным проникновением бруцелл в кровь из очагов с развитием местной следует сказать, что воспалительные реакции при бруцеллёзе имеют в основном пролиферативный характер, продолжительное, приводя в конечном итоге к повреждению в виде пролиферации-альтерации. В эндотелиальных клетках они вызывают эндоваскулит и васкулопатию с одновременной активизацией гемостаза. Согласно данным литературы, пораженный бруцеллами эндотелий активно секретирует хемокины, цитокины, интерлейкин-6 и молекулы адгезии [3]. В совокупности и вследствие развития аутоиммунной реакции они оказывают системный повреждающий эффект. Поэтому патогенетической основой трансформации острой стадии инфекции в хроническую является несостоятельность клеточного иммунитета в отношении бруцелл с созданием условий для незавершённого фагоцитоза и долгосрочного внутриклеточного паразитирования.

В последние годы в клинической практике значительно возрос интерес к проблеме «окислительного взрыва» при различных патологиях. Гиперпродукции свободных радикалов кислорода противостоит антиоксидантная защита клеток. От баланса оксидантной и антиоксидантной систем зависит состояние клеточных мембран и жизнеспособность клеток. Чтобы выжить в вакуоле фаголизосомы *Brucella* изменяет активность ферментов эндоплазматического ретикулума, формирует линию защита от реактивных форм кислорода, в частности активизируя ферменты супероксиддисмутаза (СОД) и каталаза [23, 24]. Наряду с этим в кислой среде фаголизосомы бруцелла продуцирует уреазу, которая расщепляет мочевину до аммония, в результате изменение pH в нейтральную и щелочную среду [32]. Для поддержания кислородного баланса внутри макрофагов, в бактериях индуцируется синтез цитохромоксидазы и редуктазы оксида азота [23, 24].

Инфекционные агенты вызывают усиление свободнорадикального окисления с выработкой активных форм кислорода, которые способствуют усилению процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Длительная интенсификация ПОЛ приводит, к истощению антиоксидантной защиты приводит к хронизации процесса. В исследованиях Kasım Karahocagil al et. (2012) было показано увеличение перекисных радикалов и повышение активности миелопероксидазы, ингибирование активности каталазы в сыворотке крови больных с хроническим бруцеллезом [24]. Активизация процессов перекисного окисления липидов была также подтверждена и в исследованиях Murat Usta et al. (2012), в которых было показано значительное повышение общей оксидантной емкости и индекса окислительного стресса на фоне снижения общей антиоксидантной способности сыворотки крови у пациентов с положительной реакцией на бруцеллез [36]. По мнению авторов, это связано с “окислительным взрывом” в результате хронического окислительного стресса вследствие персистенции бруцеллезной инфекции.

Заключение

Таким образом, на протяжении последнего десятилетия наблюдался значительный прогресс в исследование патофизиологических особенностей развития бруцеллеза, механизмов хронизации инфекционного процесса, выяснение индивидуальных физиологических и патологических реакций организма. Кроме того, представляется возможным, что эти

параметры оксидантной и антиоксидантной системы позволят разработать критерии активности инфекционного процесса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Бруцеллёз. Современное состояние проблемы / под ред. Г.Г. Онищенко, А.Н. Куличенко. – Ставрополь: ООО «Губерния», 2019; 336 стр.
2. Дубровина В.И., Коновалова Ж.А., Ястремская К.Ю., Баранникова Н.Л., Токарева Л.Е., Балахонов С.В. Механизмы клеточного иммунного ответа при бруцеллезе. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2016;91(6):80-87.
3. Ерениев С.И., Рудаков Н.В., Соколова Т.Ф., Тархов А.Е. Иммунологический статус больных профессиональным бруцеллезом. / В кн. Санитарно-гигиенические и клинико-иммунологические аспекты профессионального бруцеллеза в современных условиях. Коллективная монография С.И. Ерениев, В.Г. Демченко, О.В. Плотникова, А.Д. Сафонов, Н.В. Рудаков, Л.Н. Гордиенко, О.Г . Пономарева, А.Е. Тархов.- СПб,ТЕССА, 2014; 62-85 стр.
4. Клинико-эпидемиологические особенности бруцеллеза у детей в Ставропольском крае Безроднова С.М., Яценко Н.А., Ковальчук И.В. // Журнал инфектологии. 2016;8(4):26-30. https://doi.org/10.22625/2072-6732-2016-8-4-26-30
5. Кулаков Ю.К. Молекулярные аспекты персистенции бруцелл. // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2016;1:3-8.
6. Курманова Г.М., Дуйсенова А.К., Курманова К.Б., Спиричева Н.Х. Оценка иммунного статуса и дифференцированная иммунокоррекция при бруцеллёзе: методические рекомендации. - Алматы, 2002; 30 с.
7. Расулов С.А., Мирзоев Д.М., Давлатов Х.О., Ахматбекова С.Ш. Динамика заболеваемости бруцеллёзом мелкого рогатого скота и людей в районах Республики Таджикистан с высокими показателями инфицированности // Российский ветеринарный журнал. 2016;1.
8. Санитарно-гигиенические и клинико-иммунологические аспекты профессионального бруцеллеза в современных условиях. Под общей редакцией профессоров: В.Г. Демченко, А.Д. Сафонова, Н.В. Рудакова и С.И. Ерениева. Коллективная монография. СПб.: ТЕССА, 2014; 220с.
9. Саркисян Н.С., Пономаренко Д.Г., Логвиненко О.В., Ракитина Е.Л., Костюченко М.В., Куличенко А.Н. Интенсивность специфической сенсибилизации и иммунный статус у больных бруцеллезом. // Медицинская иммунология. 2016;18(4):365-372.
10. Современные гигиенические, эпидемиологические и клинические аспекты бруцеллеза / В кн. Санитарно-гигиенические и клинико-иммунологические аспекты профессионального бруцеллеза в современных условиях. Под общей редакцией профессоров: В.Г. Демченко, А.Д. Сафонова, Н.В. Рудакова и С.И. Ерениева. Коллективная монография.- СПб.: ТЕССА, 2014; 220с.
11. Улановская Е. В., Куприна Н. И. Клинические наблюдения резидуального бруцеллеза у работников животноводства // Медицина труда и промышленная экология. 2020;10:634-639.
12. Фазылов В.Х., Гилмуллина Ф.С., Загидуллина А.И., Хамидуллина З.Л. Диагностика и лечение хронического бруцеллеза в реальной практике. // Практическая медицина. 2014;7(83):72-75.
13. Acharya K.P., Kaphle K., Shrestha K., Bastuji B.G., Smits H.L. Review of brucellosis in Nepal. // International Journal of Veterinary Science and Medicine. 2016;4:54-62.
14. Al Jindan R.. Scenario of pathogenesis and socioeconomic burden of human brucellosis in Saudi Arabia // Saudi Journal of Biological Sciences Accepted. 2020;28:1-8. journal homepage: www.sciencedirect.com
15. Altamirano-Silva P. et al. The two-component system BvrR/BvrS regulates the expression of the type IV secretion system VirB in Brucella abortus // J. Bacteriol. 2010;192(21).
16. Avijgan M., Rostamnezhad M., Jahanbani-Ardakani H. Clinical and serological approach to patients with brucellosis: A common diagnostic dilemma and a worldwide perspective // Microbial Pathogenesis. 2019;129:125-130.

17. Barquero-Calvo E. et al. Brucella abortus Induces the Premature Death of Human Neutrophils through the Action of Its Lipopolysaccharide // PLoS One. 2015;11(5):1004-1853.
18. Bessoles S. et al. Human CD4+ invariant NKT cells are involved in antibacterial immunity against Brucella suis through CD1d-dependent but CD4-independent mechanisms // Eur. J. Immunol. 2009;39:1025-1035.
19. De Massis, F. et al., 2005. Correlation between animal and human brucellosis in Italy during the period 1997–2002;11(8):632-636.
20. Fouskis I. et al. The epidemiology of Brucellosis in Greece, 2007–2012: // a'One Health'approach. 2018;112(3):124-135.
21. Gul S., Khan A.J.P.v.j., (2007) Epidemiology and epizootology of brucellosis: A review, 2007;27(3):145.
22. Karaagac L., Koruk S.T., Koruk I., Aksoy N. Decreasing oxidative stress in response to treatment in patients with brucellosis: could it be used to monitor treatment? // International Journal of Infectious Diseases. 2011;15:346-349.
23. Karahocagil M.K., Aslan M., Ceylan M.R., Cikman A., Sunnetcioglu M., Kucukoglu M.E., Taskin A. Serum myeloperoxidase activity and oxidative stress in patients with acute brucellosis // Clinical Biochemistry. 2012;45(10-11):733-736.
24. Kasymbekov J., Imanseitov J., Ballif J. and antibiotic susceptibility of livestock Brucella melitensis isolates from Naryn Oblast, Kyrgyzstan // PLoS Negl. Trop. Dis. 2013;7:2047.
25. Mancilla M. Smooth to Rough Dissociation in Brucella: The Missing Link to Virulence. // Front Cell Infect Microbiol. 2016;5:98.
26. Manterola L. BvrR/BvrS-controlled outer membrane proteins Omp3a and Omp3b are not essential for Brucella abortus virulence. // J. Infect Immun. 2007;75(10):4867-4874.
27. Mariana N. Xavier et al. Pathogenesis of Brucella spp. // J. Open Veterinary Science. 2010;4:109-118.
28. Mostafavi E., Asmand M.J., Jo.E., 2012. Trend of brucellosis in Iran from 1991 to 2008;8(1).
29. Oliveira S.C. et al. Update on therole of innate immune receptors during Brucella abortus infection. // Vet. Immunol. Immunopathol. 2011;148(1-2):129-135.
30. Pei J., Kahl-McDonagh M., Ficht T.A. Brucella dissociation is essential for macrophage egress and bacterial dissemination. // Front. Cell. Infect. Microbiol. 2014;4:23. doi:10.3389/fcimb.2014.00023.
31. Sankarasubramanian J. et al. Identification of genetic variants of Brucellaspp. through genome-wide association studies // Infection, Genetics and Evolution. 2017;56:92-98.
32. Saunders B.M. et al. Life and death in the granuloma: immunopathology of tuberculosis // Immunol. Cell Biol. 2007;85:103–111.
33. Shevtsov A., Syzdykov M., Kuznetsov A, et al. Antimicrobial susceptibility of Brucella melitensis in Kazakhstan. // Antimicrob Resist Infect Control. 2017;6:130.
34. Skendros P. et al. Cell-mediated immunity in human brucellosis // Microbes Infect. 2011;13:134-142.
35. Usta M. Araz Z., Tas A. Oxidant and antioxidant paramenters in patients with Brucella canis // Clinical Biochemistry. 2012;45(4-5):366-367.
36. Zhang T., Liang X., Zhu X., Sun H., Zhang Sh. An outbreak of Brucellosis via air-born transmission in a kitchen wastes disposing company in Lianyungang, China. // International Journal of Infectious Diseases. 2020;96:39-41.

Поступила 20.02.2025