



НОВЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ОСТРОГО БРУЦЕЛЛЁЗА

Н.С. Саркисян, А.Н. Куличенко

Ставропольский противочумный институт, Ставрополь, Россия

New aspects of the pathogenesis of acute brucellosis

N.S. Sarkisyan, A.N. Kulichenko

Stavropol Plague Control Institute, Stavropol, Russia

Резюме

Проблема бруцеллёза на современном этапе обуславливает необходимость изучения патофизиологических особенностей инфекции, в том числе оценки значимости изменений функций тромбоцитов, эндотелия сосудов и иммунной системы в патогенезе заболевания.

Цель: определить значение факторов воспаления, гемостаза и показателей дисфункции эндотелия в развитии клинико-патофизиологических изменений при остром бруцеллёзе

Материалы и методы: под наблюдением находились 78 больных с диагнозом «Острый бруцеллёз» в возрасте от 19 до 68 лет, проходивших стационарное лечение. Всем пациентам проведено комплексное клинико-лабораторное обследование, включающее исследование маркеров воспаления и гемостаза.

Результаты: у больных острой формой бруцеллёза на фоне нормального количества тромбоцитов отмечается тромбоцитопатия. Липид А компонент липополисахарида бруцелл взаимодействует с мембраной тромбоцитов, угнетая процессы активации и агрегации. Особенности структуры липида А липополисахарида бруцелл ограничивают его способность активно вовлечь фактор Хагемана в гемостатический каскад, что снижает уровень воспалительных реакций. Относительно длительное сохранение бруцелл в организме приводит к невыраженному (умеренному) воспалению и сопровождается гемостатическим балансом свёртывающей/противосвёртывающей систем крови, что свидетельствует о достаточной адаптивной реакции организма, препятствующей развитию тромботических осложнений. Показано повышение уровня показателей эндотелиальной дисфункции (вследствие воздействия выделяемых тромбоцитами медиаторов воспаления), белков острой фазы воспаления, появление М-пика в области γ -глобулинов на фоне диспротеинемии.

Заключение: определены особенности патогенеза острого бруцеллёза, включающие формирование системного воспалительного ответа на фоне изменений в системе коагуляции крови, нарушения функции эндотелия, возникающих под действием липополисахарида бруцелл.

Ключевые слова: острый бруцеллёз, системное воспаление, система гемостаза, тромбоциты.

Abstract

The problem of brucellosis at the current stage determines the need to study the pathophysiological features of the infection, including the assessment of the significance of changes in the functions of platelets, vascular endothelium, and the immune system in the pathogenesis of the disease.

The aim of the study is to determine the significance of inflammation factors, hemostasis, and indicators of endothelial dysfunction in the development of clinical and pathophysiological changes in acute brucellosis.

Materials and methods of the study: 78 patients aged 19 to 68 with acute brucellosis were under observation during inpatient treatment. All patients underwent a comprehensive clinical and laboratory examination, including testing for inflammatory and hemostatic markers.

Results: In patients with acute brucellosis, thrombocytopathy is observed despite normal platelet counts. Lipid A, a component of lipopolysaccharide (LPS) from Brucella, interacts with the platelet membrane, inhibiting activation and aggregation processes. The structural features of lipid A in Brucella LPS limit its ability to actively recruit Hageman factor (XII) into the hemostatic cascade, thereby reducing the level of inflammatory reactions. Relatively long-term persistence of Brucella in the body leads to mild (moderate) inflammation and is accompanied by a hemostatic balance between the coagulation and anticoagulation systems of the blood, indicating a sufficient adaptive response that prevents the development of thrombotic complications. An increase in the level of endothelial dysfunction indicators (due to the influence of inflammatory mediators released by platelets), acute phase proteins of inflammation, and the appearance of an M-peak in the region of γ -globulins against the background of dysproteinemia were shown.

Conclusion: The pathogenesis of acute brucellosis has been determined, including the formation of a systemic inflammatory response against a background of changes in the blood coagulation system and endothelial dysfunction caused by the action of Brucella LPS.

Key words: acute brucellosis, systemic inflammation, hemostasis system, platelets.

Введение

Бруцеллёз остается одной из опасных инфекций, общих для человека и животных, в регионах с развитым животноводством. Анализ данных литературы показал, что практически любой орган и система организма могут поражаться при бруцеллезной инфекции. Это связано с особенностями патогенеза бруцеллёза: угнетением факторов врожденной резистентности и специфического иммунитета организма, приводящим к созданию условий для длительной персистенции бруцелл в макроорганизме, формированию сенсibilизации, эндотоксинемии, которые обуславливают системный характер заболевания [1]. Патогенез бруцеллёза обуславливает клиническое проявление болезни. Согласно классификации (Покровский В.И., 2004), по клиническому течению выделяют острый, подострый, хронический и резидуальный бруцеллёз. Острый бруцеллёз (длительность 1,5–3 месяца) сопровождается общеинфекционным синдромом и начальными признаками органных расстройств, что преимущественно обусловлено бактериемией и формированием первичного иммунного ответа [2].

В условиях формирования бруцеллами незавершенного фагоцитоза развивается бактериемия и эндотоксинемия. Между иммунной системой хозяина и структурами бруцелл происходят сигнальные взаимодействия, которые могут приводить к элиминации возбудителя или к развитию внутриклеточной персистенции. Длительное внутриклеточное паразитирование бруцелл приводит к вялотекущему хроническому воспалению [3]. Воспалительные реакции при бруцеллёзе слабоманифестны, имеют преимущественно пролиферативный характер и тесно ассоциированы с реакциями иммунитета. Однако воспаление достаточно продолжительное, что обусловлено длительной персистенцией бруцелл в инфицированных тканях, что в конечном итоге приводит к повреждению эндотелия. Бруцеллы могут реплицироваться в эндотелиальных клетках, вызывая эндovasкулит и васкулопатию [1]. Эндотоксинемия, бактериемия – основной триггер развития эндотелиальной дисфункции [4, 5]. Длительно протекающая инфекция при бруцеллёзе часто способствует нарушению гемостаза, гемодинамики, развитию альтеративного и продуктивного васкулита [1]. В научной литературе у больных бруцеллёзом описаны клинические случаи тромбоцитопенической пурпуры, эндотелиального артериита, флебита, экзематозной сыпи, узловой эритемы, тромбоцитарной микроангиопатии, кожного, гранулематозного и лейкоцитокластического васкулита [6–9]. Кожные проявления многоформны, связаны с развитием васкулита иммунокомплексного генеза

[2]. Ключевая роль в системе гемостаза отводится тромбоцитам, активация которых сопровождается привлечением в зону повреждения эндотелия клеток врожденного иммунитета, синтезом различных провоспалительных цитокинов [10]. Тромбоцитарно-зависимые воспалительные реакции имеют отношение к исходу развития бруцеллезной инфекции. Тромбоциты выполняют разнообразные функции, взаимодействуя непосредственно с сосудистой стенкой и выступая в роли ключевых клеток иммунной регуляции [6, 11].

Учитывая значимую роль изменений в системе гемостаза, развития эндотелиальной дисфункции, системного воспаления при остром бруцеллёзе, представляется актуальным изучение этих процессов.

Цель исследования – определить значение факторов воспаления, гемостаза и показателей дисфункции эндотелия в развитии клинико-патологических изменений при остром бруцеллёзе.

Материалы и методы исследования

В течение 2021–2024 гг. было обследовано 78 пациентов с диагнозом «Острый бруцеллёз», находящихся на стационарном лечении. Постановку диагноза осуществляли на основании клинических, эпидемиологических данных и лабораторного подтверждения, полученного посредством серологических тестов (реакция Райта, Хеддельсона, ИФА). Большая часть обследуемых ($n = 62, 79,4\%$) – жители сельских районов с развитым животноводством (Ставропольский край, Республика Дагестан). Возраст обследованных находился в диапазоне от 19 до 68 лет (средний возраст составил $42,7 \pm 14,76$ лет); преобладали мужчины ($n = 59, 75,6\%$), на долю женщин приходилось 24,4% ($n = 19$). У всех пациентов имела место средняя степень тяжести течения инфекции. Госпитализированным больным была назначена комбинированная антибиотикотерапия, продолжительность лечения составила от 6 до 9 недель. Биоматериал от больных отбирали при поступлении в стационар до начала антибиотикотерапии. Группу контроля составили 34 человека, не имевших в анамнезе заболевание бруцеллёзом и не вакцинированных против данной инфекции. Среди них мужчины (64,7%, $n = 22$), женщины (35,3%, $n = 12$). Средний возраст лиц контрольной группы составил $40,2 \pm 10,8$ лет, диапазон варьировал от 20 до 65 лет.

Отбор больных бруцеллёзом проводили в соответствии с медицинскими картами пациентов (истории болезни), с учётом классификации клинических форм бруцеллёза по Г.П. Рудневу (1955). Основными клиническими проявлениями были лихорадка различной степени выраженности, гипергидроз, артралгии, гепатоспленомегалия.

По характеру очаговых поражений преобладала комбинированная форма (локомоторная и висцеральная) бруцеллёза – у 48,71% (n=38); локомоторная – у 33,3% (n=26); висцеральная – у 14,1% (n=11); урогенитальная – у 3,85% (n=3). Диагностированные клинические синдромы представлены в таблице 1.

Таблица 1

Наблюдаемые клинические синдромы

Клинические синдромы	Больные острым бруцеллёзом (%), n = 78	Контрольная группа, n = 34
Астенический	46 (58,9%)	Отсутствие клинических синдромов
Артритический	43 (55,1%)	
Вегетативный	27 (34,6%)	
Лимфопролиферативный	33 (42,3%)	
Гепатолиенальный	32 (41,1%)	

Согласие на участие в исследовании было оформлено в соответствии с Федеральным законом «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» от 21.11.2011 № 323-ФЗ. Все обследуемые дали письменное информированное добровольное согласие, которое подкреплялось к медицинской карте. В ходе исследования были соблюдены принципы Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Ставропольского государственного медицинского университета (заключение локального этического комитета № 109 от 19 мая 2022 г.).

Преаналитический этап лабораторных исследований проводили в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 18 мая 2021 г. № 464н «Об утверждении Правил проведения лабораторных исследований». Пациентам проведён клинический осмотр, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, биоматериал (цельная кровь, сыворотка/плазма крови) был исследован с применением лабораторных методов (метод электрофореза белков в сыворотке крови, проточно-цитометрический, клотинговый, турбидиметрический, иммунологический методы исследования). Для статистической обработки данных применялся стандартный пакет программ Microsoft Excel, рассчитывающий среднее значение (M), стандартное отклонение (SD) по каждому исследуемому показателю. Для доказательства нормальности распределения данных использовали критерий Колмогорова – Смирнова. По критерию Стьюдента (t) оценивалась значимость различия средних значений при уровне $p < 0,05$

Результаты исследования

Всем больным было проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование, данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты лабораторных исследований маркеров гемостаза и воспаления у больных острым бруцеллёзом

Исследуемый показатель	Больные острым бруцеллёзом (%), n = 78	Контрольная группа, n = 34
<i>Показатели сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза</i>		
Общее количество тромбоцитов, $10^9/л$	265,0±9,5	277,9±10,1
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, %	43,1±2,26	66,7±1,16*
Коллаген-индуцированная агрегация тромбоцитов, %	23,0±3,05	64,7±0,95*
Ристомин-индуцированная агрегация тромбоцитов, %	31,5±3,0	66,3±1,6*
Эндотелин-1, пг/мл	4,15±0,34	2,03±0,66*
Оксид азота (нитрит), мкмоль/л	222,1±13,4	92,6±12,3*
Оксид азота (нитрат), мкмоль/л	183,6±11,7	59,8±10,1*
Васкулоэндотелиальный фактор (VEGF), мЕ/мл	294,4±13,6	68,3±7,7*
<i>Показатели плазменно-коагуляционного звена гемостаза</i>		
XII фактор свёртывания крови, %	64,9±12,0	95,3±9,5*
X фактор свёртывания крови, %	56,5±13,4	89,9±9,5*
V фактор свёртывания крови, %	59,4±13,9	93,6±10,1*
II фактор свёртывания крови, %	63,7±11,8	98,7±11,52*
Антитромбин III, %	62,3±4,19	87,4±8,26*
Протеин C, %	66,9±4,52	87,3±7,60*
Фибриноген, г/л	5,28±0,29	3,34±0,13*
Растворимые фибриномономерные комплексы (РФМК), мг/мл	5,66±0,73	4,11±0,23*
<i>Показатели маркеров воспаления</i>		
Общее количество лейкоцитов, $10^9/л$	6,40±0,39	6,70±0,26
Липополисахарид-связывающий белок, пг/мл	52,2±0,77	6,98±0,76*
Неоптерин, нмоль/л	21,0±3,6	5,7±0,54*
$\alpha 1$ -глобулины	7,04±0,23	4,30,24*
$\alpha 2$ -глобулины	10,93±0,38	9,73±0,49*
γ -глобулины	23,8±0,31	15,21±0,20*
M-пик	Обнаружен	Отсутствует
СРБ, мг/мл	10,15±2,14	2,37±0,22**

* $p < 0,05$;** $p < 0,001$.

В ходе исследования агрегационной активности тромбоцитов при воздействии аденозиндифосфата (АДФ), коллагена, ристомидина у больных острым бруцеллёзом выявлено статистически значимое снижение процента агрегации по оптической плотности в сравнении с данными контрольной группы. Изменения в системе «Тромбоциты – эндотелий сосудов» у больных острым бруцеллёзом показали снижение агрегационной активности тромбоцитов, сопряжённое с развитием дисфункции эндотелия. При оценке маркеров дисфункции эндотелия отмечено увеличение концентрации эндотелина-1, VEGF, оксида азота и его метаболитов в группе больных острым бруцеллёзом относительно группы контроля, что свидетельствует о нарушении функционального состояния эндотелия. У 7,35% больных острым бруцеллёзом клинически отмечался инфекционно-токсический васкулит/капилляротоксикоз, проявляющийся образованием петехий и экхимозов на коже, указывающий на ослабление барьерных свойств эндотелия и сопряжённость с системной воспалительной реакцией, приводящей к микрососудистым осложнениям.

Показано статистически значимое снижение показателей плазменно-коагуляционного звена системы гемостаза (факторы: XII, X, V, II), позволяющее предположить, что выявленное понижение уровня плазменных факторов свёртывания крови при бруцеллёзной инфекции на фоне относительно продолжительного и умеренного воспаления вследствие персистенции возбудителя сопровождается достаточной компенсаторной реакцией организма, препятствующей развитию дисбаланса системы гемостаза. Анализ историй болезни больных острым бруцеллёзом показал, что у 41,1% наблюдаемых клинически отмечается гепатоспленомегалия, потенциально приводящая к снижению уровня факторов свёртывания крови (X, V, II).

Продолжительное воздействие возбудителя бруцеллёза сопровождается формированием системного воспалительного ответа, приводящего к изменениям в показателях противосвёртывающей системы. Эти изменения обусловлены механизмом потребления естественных (первичных) антикоагулянтов, таких как антитромбин III и протеин С. Отмеченные изменения ведут к сдвигам показателей фибринолитической системы гемостаза (РФМК, фибриноген).

Анализ маркеров острой фазы воспаления – С-реактивного белка, липополисахарид-связывающего белка (ЛПС-белка), неоптерина показал превышение показателей относительно группы контроля. Неоптерин и липополисахарид-связывающий белок являются маркерами интенсивности системного воспалительного ответа и функционального состояния иммунной системы.

При оценке цитокинового профиля отмечено достоверное увеличение уровня следующих интерлейкинов: IL-1 β – 1,43 \pm 0,55 пг/мл, IL-5 – 58,03 \pm 6,27 пг/мл, IL-7 – 18,58 \pm 6,75 пг/мл, IL-10 – 5,63 \pm 0,97 пг/мл, IL-12p70 – 27,7 \pm 4,26 пг/мл, а также G-CSF (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) – 11,7 \pm 3,27 пг/мл. Липополисахаридные комплексы (ЛПС) бруцелл инициируют развитие воспалительной реакции, в результате происходит запуск и активация клеточных функций, связанных с синтезом про- и противовоспалительных цитокинов.

Результаты проведённых исследований свидетельствуют, что при остром бруцеллёзе наблюдается диспротеинемия (изменение соотношения белковых фракций): отмечается повышение в крови уровня глобулинов, в основном за счёт α - и γ -глобулиновых фракций, появление М-пика в γ -зоне может быть признаком острого бруцеллёза, так как при хронической форме инфекции он не наблюдается.

Обсуждение

При бруцеллёзе формируются бактериемия и эндотоксинемия. Форменные элементы крови (тромбоциты) являются первичной мишенью ЛПС бруцелл. Результаты проведённых исследований свидетельствуют, что у больных острой формой бруцеллёза на фоне нормального количества тромбоцитов отмечается тромбоцитопатия с нарушением функциональной активности тромбоцитов (в частности, агрегации). Липид А (компонент ЛПС) бруцелл взаимодействует с мембраной тромбоцитов, угнетая процессы активации и агрегации. Изменения в показателях свёртывающей системы крови характеризуются специфическими признаками, обусловленными структурой липида А у бруцелл, содержащих большее количество жирных кислот по сравнению с ЛПС энтеробактерий. Особенности структуры липида А ЛПС бруцелл ограничивают его способность активно вовлекать фактор Хагемана (XII) в гемостатический каскад, что снижает уровень воспалительных реакций. Относительно длительное сохранение бруцелл в организме приводит к невыраженному (умеренному) воспалению и сопровождается гемостатическим балансом свёртывающей/противосвёртывающей систем крови, что свидетельствует о достаточной адаптивной реакции организма, препятствующей развитию тромботических осложнений. Возможный дефицит витамин-К-зависимых факторов свёртывания (X, II) крови, вырабатываемых печенью, обусловлен гематогенной диссеминацией бруцелл, приводящей к диффузному поражению печени, проявляющийся гепатоспленомегалией и цитолитическим синдромом и, как следствие, ведущей к нарушению функций гепатоцитов (из

лимфатических узлов возбудитель бруцеллёза периодически проникает в кровь и распространяется по всему организму, избирательно поражая ткани ретикулоэндотелиальной системы — печень, селезёнку).

Бруцеллы способны стимулировать продукцию провоспалительных цитокинов, которые, воздействуя на эндотелий, усиливают синтез эндотелина-1. Эндотоксин бруцелл воздействует на эндотелий преимущественно опосредованным путем за счёт активации тромбоцитов и выделения ими медиаторов воспаления, приводя к снижению его барьерной функции (повышение проницаемости сосудистой стенки, нарушение синтеза вазоактивных веществ, ухудшение микроциркуляции в тканях), что сопровождается системным повреждением эндотелия и, как следствие, развитием вазопатии. Системные нарушения при бруцеллёзе являются следствием как прямого повреждающего действия возбудителя, так и иммунопатологических реакций, основной механизм включает нарушения микроциркуляции и эндотелиальную дисфункцию [8].

Взаимодействие факторов свёртывания с эндотелиальными клетками является ключевым патогенетическим аспектом системного воспалительного ответа. Длительная персистенция, внутриклеточное паразитирование в клетках мононуклеарно-макрофагальной системы возбудителя бруцеллёза приводит к формированию системного воспалительного ответа, ведущего к изменениям показателей антикоагулянтной системы гемостаза, что обусловлено механизмом потребления естественных (первичных) антикоагулянтов (антитромбин III, протеин C). Вызванная воспалительным процессом активация свёртывания крови проявляется повышенной внутрисосудистой генерацией тромбина с потреблением естественных антикоагулянтов. В процессе свёртывания крови формируются вторичные антикоагулянты: продукты деградации фибрина — РФМК, которые образуются в ответ на гиперфибриногеномию в процессе фибринолиза. Полученные данные свидетельствуют, что результат длительного воздействия (персистенция) бруцелл приводит к системному воспалению, проявляющемуся активацией процесса гемокоагуляции, что косвенно свидетельствует об увеличении в плазме крови РФМК. Несмотря на то, что с точки зрения патогенеза инфекционного процесса данную реакцию можно расценить как защитную, направленную против инфицированной клетки-хозяина, выявленные патофизиологические изменения приводят к сдвигам показателей фибринолитической системы гемостаза у больных бруцеллёзом, что следует рассматривать как одно из звеньев при оценке прогноза течения инфекции.

Заключение

Бруцеллёз — системное заболевание, характеризующееся полиорганными поражениями, что обусловлено уникальной стратегией выживания возбудителя в макроорганизме, заключающейся в феномене внутриклеточного паразитирования. Проведенный анализ клинико-патофизиологических особенностей острого бруцеллёза свидетельствует о важной роли триады: тромбоцитопатия, эндотелиальная дисфункция и системный воспалительный ответ в патогенезе заболевания.

При этом формируется специфический «гемостатический профиль». Выявленные особенности позволили глубже понять механизмы адаптации организма к инфекционному процессу.

Полученные новые данные имеют значение для практического здравоохранения и указывают на важность исследований показателей функционального состояния тромбоцитов, эндотелиальной системы и протеинограммы крови в качестве диагностического (прогностического) критерия оценки тяжести течения болезни.

Литература

1. Бруцеллёз. Современное состояние проблемы: [коллективная монография] // Г. Г. Онищенко, А. Н. Куличенко, О. В. Малецкая, Д. Г. Пономаренко, Е. А. Манин, Д. А. Ковалев [и др.]; под ред. Г. Г. Онищенко, А. Н. Куличенко. — Изд. 2-е, доп. — Нижний Новгород: Союзполиграф : Кириллица, 2021. — 356 с. — ISBN 978-5-6045217-7-9.
2. Бруцеллёз. [коллективная монография] // О. А. Бургасова, Ю. К. Кулаков, О. А. Гизингер, В. Б. Титова, М. В. Чеснокова, А. А. Далгатова [и др.]; под ред. О. А. Бургасова, Ю. К. Кулаков. — Изд. — Москва: ООО Издательский дом «Русский врач», 2025. — 240 с. — ISBN 978-5-7724-0178-1
3. Lu P. et al. Progress in brucellosis immune regulation inflammatory mechanisms and diagnostic advances // *Eur. J. Med. Res.* — 2025. — Vol. 30, № 1. — P. 830. DOI: 10.1186/s40001-025-03068-3
4. Петухов В. А. и др. Эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса // *Хирургия.* — 2008. — № 1. — С. 3-11.
5. Togan T. et al. Does brucellosis cause arterial stiffness and ventricular remodelling through inflammation? // *Acta Cardiol.* — 2015. — Vol. 70, № 2. — P. 185–95. DOI: 10.1080/ac.70.2.3073510
6. Herter J. M. et al. Platelets in inflammation and immunity // *Thromb. Haemost.* — 2014. — Vol. 12, № 11. — P. 1764–75. DOI: 10.1111/jth.12730
7. Korkmaz P. et al. A case of brucellosis with recurrent attacks of vasculitis // *Case Rep. Infect. Dis.* — 2016. DOI: 10.1155/2016/5740589
8. Aon M. et al. Acute Brucellosis presenting with bleeding tendency due to isolated severe thrombocytopenia // *Case Rep. Infect. Dis.* — 2018. — e7867435. DOI:10.1155/2018/7867435
9. Sunal B. S. et al. Neurobrucellosis presenting with tumor-like lesion and vasculitic involvement // *Balkan Med. J.* — 2024. — Vol. 54, № 4. — P. 308–309. DOI: 10.4274/balkanmedj.galenos.2024.2024-3-25
10. Schrottmaier W. C. et al. Platelets in viral infections brave soldiers or trojan horses // *Frontiers in Immunology.* 2022. — T. 13. — P. 856713. DOI: 10.3389/fimmu.2022.856713

11. Küçükbayrak A. et al. Could thrombocyte parameters be an inflammatory marker in the brucellosis? // *Med. Glas (Zenica)*. — 2013. — Vol. 10, № 1. — P. 35–9.

References

1. Brucellosez. Sovremennoe sostoyanie problemy: [kollektivnaya monografiya] // G. G. Onishchenko, A. N. Kulichenko, O. V. Maleckaya, D. G. Ponomarenko, E. A. Manin, D. A. Kovalev [i dr.]; pod red. G. G. Onishchenko, A. N. Kulichenko. — Izd. 2-e, dop. — Nizhnij Novgorod: Soyuzpoligraf : Kirillica, 2021. — 356 s. — ISBN 978-5-6045217-7-9.
2. Brucellosez. [kollektivnaya monografiya] // O. A. Burgasova, YU. K. Kulakov, O. A. Gizinger, V. B. Titova, M. V. Chesnokova, A. A. Dalgatova [i dr.]; pod red. O. A. Burgasova, YU. K. Kulakov. — Izd. — Moskva: OOO Izdatel'skij dom «Russkij vraCH», 2025. — 240 s. — ISBN 978-5-7724-0178-1
3. Lu P. et al. Progress in brucellosis immune regulation inflammatory mechanisms and diagnostic advances // *Eur. J. Med. Res.* — 2025. — Vol. 30, № 1. — P. 830. DOI: 10.1186/s40001-025-03068-3
4. Petukhov V. A. i dr. Ehndotelial'naya disfunkciya: sovremennoe sostoyanie voprosa // *Khirurgiya*. — 2008. — № 1. — S. 3-11.
5. Togan T. et al. Does brucellosis cause arterial stiffness and ventricular remodelling through inflammation? // *Acta Cardiol.* — 2015. — Vol. 70, № 2. — P. 185–95. DOI: 10.1080/ac.70.2.3073510
6. Herter J. M. et al. Platelets in inflammation and immunity // *Thromb. Haemost.* — 2014. — Vol. 12, № 11. — P. 1764–75. DOI: 10.1111/jth.12730
7. Korkmaz P. et al. A case of brucellosis with recurrent attacks of vasculitis // *Case Rep. Infect. Dis.* — 2016. DOI: 10.1155/2016/5740589
8. Aon M. et al. Acute Brucellosis presenting with bleeding tendency due to isolated severe thrombocytopenia // *Case Rep. Infect. Dis.* — 2018. — e7867435. DOI:10.1155/2018/7867435
9. Sunal B. S. et al. Neurobrucellosis presenting with tumor-like lesion and vasculitic involvement // *Balkan Med. J.* — 2024. — Vol. 54, № 4. — P. 308–309. DOI: 10.4274/balkan-medj.galenos.2024.2024-3-25
10. Schrottmaier W. C. et al. Platelets in viral infections brave soldiers or trojan horses // *Frontiers in Immunology*. 2022. — T. 13. — P. 856713. DOI: 10.3389/fimmu.2022.856713
11. Küçükbayrak A. et al. Could thrombocyte parameters be an inflammatory marker in the brucellosis? // *Med. Glas (Zenica)*. — 2013. — Vol. 10, № 1. — P. 35–9.

Авторский коллектив:

Саркисян Нушик Сааковна — заведующий отделом консультационно-профилактической работы — врач клинической лабораторной диагностики Ставропольского противочумного института, к.м.н.; тел.: 8(8652)74-77-70, доб. 405, e-mail: nyshik25@yandex.ru

Куличенко Александр Николаевич — врио директора Ставропольского противочумного института, д.м.н., профессор, академик РАН; тел.: 8(8652)26-03-12, e-mail: kulichenko_an@list.ru