Патогенез бруцеллеза: анализ иммунопатологической концепции (материал для подготовки лекции)

Пономаренко Д.Г.,
Саркисян Н.С.,
Куличенко А.Н.

Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 355035, г. Ставрополь, Российская Федерация

В обзоре приведен анализ иммунопатологической концепции патогенеза бруцеллеза, основанной на данных о молекулярно-клеточных механизмах взаимодействия бруцелл с факторами иммунитета макроорганизма. Дана характеристика основных факторов патогенности бруцелл, обеспечивающих реализацию стратегии скрытого проникновения, ингибирования факторов естественной резистентности и уклонения от адаптивного иммунитета.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Сбор, обработка материала, написание текста – Пономаренко Д.Г., Саркисян Н.С.; редактирование, утверждение окончательного варианта статьи – Куличенко А.Н.

Для цитирования: Пономаренко Д.Г., Саркисян Н.С., Куличенко А.Н. Патогенез бруцеллеза: анализ иммунопатологической концепции (материал для подготовки лекции) // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 3. С. 96–105. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-96-105>

Статья поступила в редакцию 31.03.2020. **Принята в печать** 02.07.2020.

Ключевые слова:

бруцеллез,
патогенез,
персистенция,
факторы
патогенности
бруцелл,
иммунный ответ,
инфекционный
иммунитет

Pathogenesis of brucellosis: analysis of the immunopathological concept

Ponomarenko D.G., Sarkisyan N.S.,
Kulichenko A.N.

Stavropol Research Anti-Plague Institute, 355035, Stavropol,
Russian Federation

The review analyzes the immunopathological concept of brucellosis pathogenesis based on the regularities of molecular-cellular mechanisms of brucellosis interaction with macroorganism immunity factors. Herein is given the characteristic of the main pathogenicity factors of *Brucella* that ensure the implementation of the strategy of “hidden” penetration, inhibition of natural resistance factors and evasion of adaptive immunity.

Funding. There was no financial support for writing this publication.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Contributions. Collecting, processing the material, writing the text – Ponomarenko D.G., Sarkisyan N.S.; editing, approval of the final version of the article – Kulichenko A.N.

For citation: Ponomarenko D.G., Sarkisyan N.S., Kulichenko A.N. Pathogenesis of brucellosis: analysis of the immunopathological concept. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2020; 9 (3): 96–105. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-96-105> (in Russian)

Received 31.03.2020. **Accepted** 02.07.2020.

Keywords:

brucellosis,
pathogenesis,
persistence,
brucellosis
pathogenicity
factors, immune
response, infectious
immunity

Бруцеллез на современном этапе рассматривается специалистами как один из наиболее опасных зоонозов. Инфицирование человека возбудителями бруцеллеза обычно происходит в результате прямого контакта с выделениями, кровью или сырьем от больных бруцеллезом животных, употребления загрязненных бруцеллами необеззараженных продуктов животного происхождения (молоко, кисломолочные и мясные продукты), вдыхания воздушно-пылевой смеси, содержащей загрязненные бруцеллами фрагменты шерсти, навоза, земли и др. [1].

Практически любой орган и система могут поражаться при бруцеллезе. Это является следствием генерализованного процесса, характерного для заболеваний с выраженными иммунопатологическими реакциями, протекающими на фоне системного воспаления и эндотоксикоза [2].

Основные факторы патогенности бруцелл. Стадии развития бруцеллезной инфекции (патогенетические аспекты)

Известно, что, в отличие от многих патогенов, бруцеллы не проявляют «прямой» агрессии в отношении клеток хозяина – не синтезируют экзотоксины, экзопроteaseы, цитолизины или другие агрессивные для макроорганизма субстанции. Воспалительные реакции при бруцеллезе слабоманифестные, имеют преимущественно пролиферативный характер и теснейшим образом ассоциированы с реакциями иммунитета. Вместе с тем воспаление достаточно продолжительное, что обусловлено длительной персистенцией бруцелл в инфицированных тканях, и это в конечном итоге приводит к воспалительной альтерации [2].

Взаимодействие *in vivo* патогена с клетками иммунной системы происходит в несколько этапов, каждый из которых обусловлен проявлением факторов патогенности бруцелл. В процессе эволюции бруцеллы приобрели более 250 белковых детерминант патогенности, которые определяют в том числе молекулярную мимикрию, что способствует выживанию и размножению возбудителя в организме хозяина [3, 4].

Многие аспекты взаимодействия «паразит–хозяин» указывают на определяющую роль нарушений функции иммунитета в патогенезе инфекционной болезни. Основные факторы патогенности бруцелл обеспечивают реализацию стратегии «скрытого» проникновения в макроорганизм, ингибирование факторов естественной резистентности и уклонение от адаптивного иммунитета (см. таблицу) [2, 5–10].

В динамике бруцеллезной инфекции условно можно выделить 5 основных фаз: лимфогенного заноса (инициальная фаза), гематогенного заноса (первичная генерализация), полиочаговых локализаций, экзоочаговых обсеменений (вторичная генерализация) и резидуального метаморфоза [11–13].

В инициальную фазу бруцеллы проникают в организм хозяина через поврежденную кожу или слизистые оболочки (в том числе неповрежденные), захватываются фагоцитами и током лимфы (лимфогенно) заносятся в регионарные лимфоузлы. В лимфоузлах накапливаются с образованием пер-

вичного бруцеллезного комплекса. Эта фаза хронологически соответствует инкубационному периоду болезни – происходит иммунологическая перестройка организма с образованием специфических антител.

При массивном накоплении возбудителя в условиях формирования индуцированного бруцеллами незавершенного фагоцитоза лимфатические узлы становятся «резервуаром» (очагом) бактерий, откуда патоген может поступать в кровь и распространяться по всему организму, инициируя формирование II фазы – гематогенного заноса (первичная генерализация).

Во II фазу развиваются бактериемия и эндотоксинемия, появляется клиническая симптоматика острого бруцеллеза. С током крови бактерии разносятся по органам, богатым ретикулоэндотелием, и фиксируются в них (фаза полиочаговых локализаций). Далее происходит активация клеток мононуклеарно-макрофагальной системы (ММС), в тканях развиваются диффузные, иммуновоспалительные изменения, формируются очаговые скопления макрофагов с внутриклеточно-паразитирующими в них бруцеллами. Это защитно-приспособительные процессы, направленные на снижение интенсивности бактериемии, локализацию бактерий.

Незавершенный фагоцитоз бруцелл провоцирует явление эндоцитобиоза и активное размножение патогена в цитоплазме фагоцитов. Большинство фагоцитов гибнет, и бактерии, высвобождаясь, гемато- и лимфогенно разносятся по организму (селезенка, печень, костный мозг, лимфатические узлы и др.).

С началом генерализации патологического процесса и формирования метастатических вторичных полиорганных очагов инфекции в виде специфических гранул происходит иммуноаллергическая перестройка организма (гиперчувствительность замедленного типа).

Фаза резидуального метаморфоза соответствует исходам бруцеллеза, завершающегося либо полной резорбцией (рассасывание, деградация) воспалительных образований, либо формированием стойких функционально-органических изменений в пораженных тканях [11–15].

Взаимодействие патогена с факторами иммунной системы макроорганизма. Роль основных факторов патогенности в индуцировании дисфункции иммунной системы хозяина

Биологический цикл бруцелл в организме хозяина в условиях воздействия на микроорганизм факторов индуцированного патогеном иммунного ответа (в естественных для патогена условиях) характеризуется длительностью течения. На начальных этапах после инфицирования бруцеллы используют механизмы, направленные на противодействие активации факторов врожденного иммунитета за счет присутствия у бактерий особых (модифицированных) патоген-ассоциированных молекулярных структур (PAMPs).

Эффекторные субстанции *Brucella* BtpA/Btp1/TcpV обеспечивают блокировку (экранирование) распознавания PAMPs Toll-подобными рецепторами (TLR) фагоцитов, пода-

Основные факторы патогенности бруцелл

Фактор патогенности	Функция	Биологический эффект
Система секреции IV типа (T4SS)	Главный фактор патогенности. Обеспечивает направленный внутриклеточный трафик к репликативной нише	Выживание и персистенция бруцелл внутри фагоцитов
Сенсорно-регуляторная система адаптации (<i>BvrS/BvrR</i>)	Контроль метаболизма бруцелл при внутриклеточной локализации	Адаптация и персистенция бруцелл внутри фагоцитов
Периплазматический циклический β -1,2-глюкан (<i>CβG</i>)	Образование <i>Brucella</i> -содержащих вакуолей (BCV)	Персистенция бруцелл внутри фагоцитов
Периплазматические белки EipA, EipB	Обеспечение целостности клеточной оболочки бруцелл и регуляция клеточного деления	Выживание и размножение бруцелл внутри фагоцитов
Белок А пролинарацемазы (PrpA)	Иммуномодулятор. Поликлональный В-клеточный митоген. Индуктор секреции интерлейкина-10 (ИЛ-10) – противовоспалительного цитокина	Цитокин-индуцированная Т-клеточная анергия. Подавление естественного и приобретенного иммунного ответа хозяина
BtpA/Btp1/TcpB	Блокировка (экранирование) паттерн-распознающих рецепторов (PAMP) – TLR2-, TLR4-фагоцитов и ингибирование интенсивности иммунораспознавательных реакций. Ингибирование цитотоксичности лимфоцитов (CTL)	Незаметное проникновение в организм хозяина (stealthy-стратегия). Уклонение от адаптивного иммунитета
Модифицированный флагеллин (FlhC)	Слабый индуктор TLR5 фагоцитов	Незаметное проникновение в организм хозяина (stealthy-стратегия)
Липополисахарид (LPS)	Слабый индуктор провоспалительных цитокинов. Ингибирование слияния фагосомы с лизосомами. Защита от системы комплемента. Индуктор секреции ИЛ-10. Ингибирование антигенпрезентации (MHC II). Интерференция рецепторного комплекса TLR4-MD-2 (подавление созревания дендритных клеток). Пироген (слабый 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. Гектическая лихорадка неправильного типа. Формирование специфической сенсibilизации
Cu-Zn-SOD (супероксиддисмутаза)	Адаптация бруцелл к окислительному стрессу при эндоцитозе	Выживание бактерий при их локализации в желудке (желудочном соке)
Каталаза (CAT)	Адаптация бруцелл к окислительному стрессу при эндоцитозе	
Уреаза (ure)	Защита в кислой среде	
Алkil гипероксид редуктаза (ahpC&D)	Детоксикация H ₂ O ₂ и гидропероксидов, возникающих как результат аэробного обмена у бруцелл	
Цитохромоксидаза (cydDCAB)	Защита от воздействия активных форм кислорода при проникновении в фагоцит	Размножение в условиях низкого содержания кислорода
Оксидредуктаза азота (norD)	Адаптация к агрессивной среде внутри клетки	
Аденин- и гуанинмонофосфаты Omp 19	Угнетение функции фагоцитов Ингибирование презентации антигена CD4 ⁺ Т-лимфоцитам. Индукция апоптоза Т-клеток	Подавление естественного иммунитета. Подавление формирования адаптивного иммунитета. Уклонение от адаптивного иммунитета
Omp 25	Подавление синтеза фактора некроза опухоли α макрофагами и дендритными клетками	Снижение интенсивности иммунораспознавательных реакций (stealthy-стратегия)

вляя сигнальные пути, опосредованные TLR2/4. Для бруцелл также характерна продукция модифицированного флагеллина, который является слабым индуктором TLR5. Это обеспечивает скрытую, незаметную для хозяина колонизацию клеток ММС и ингибирование интенсивности иммунновоспалительных реакций [15].

Молекулы домена TIR проявляют гомологию с TLR, способствуя снижению активности созревания дендритных клеток и синтезу противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 (ИЛ-10), что в совокупности с низкой активностью LPS также способствует угнетению интенсивности воспалительных реакций [17, 18].

Бруцеллы проникают в фагоциты через липидный бислой, избегая его бактерицидного действия и фагосомолизосомального слияния. Эта способность бруцелл обеспечивается системой секреции IV типа (T4SS), которая включает 12 структурных генов *virB1–virB12*, кодирующих белковые компоненты T4SS и формирующих функциональный оперон, консервативно присутствующий у всех видов бруцелл [19–22].

Помимо T4SS, в реализации механизмов вирулентности бруцелл внутри клеток хозяина принимают участие несколько основных факторов: циклический β -1,2-глюкан, LPS и белок LpxR (регулятор VjbR, контролирует экспрессию факторов вирулентности на ранних стадиях внутриклеточной инфекции) [15].

Имеются различия во взаимодействии S- и R-форм бруцелл с клетками ММС. Бруцеллы в S-форме кооперируют с фагоцитами посредством так называемых липидных рафтов (RAFT) – особых участков плазматической мембраны (микродоменов), обогащенных гликофинголипидами и холестерином.

В инкубационный период у S-бруцелл активно экспрессируются гены, кодирующие синтез O-фрагмента цепи LPS (*wboA*, *manB*), обеспечивающие создание условий для внутриклеточной репликации. LPS R-форм бруцелл лишен O-специфических боковых цепей, патоген прикрепляется к плазматической мембране фагоцита с помощью белка наружной мембраны OMP25, детектируется TLR-рецепторами и поглощается фагоцитами. Считается, что R-формы бруцелл имеют более выраженные адгезивные и инвазивные свойства [23, 24].

Внутри фагоцитов бруцеллы локализуются в специальной вакуоли (бруцеллосодержащая вакуоль, BCV). Микросреда внутри BCV имеет ограниченное количество питательных веществ и закисленную агрессивную для бруцелл среду. У патогена существенно замедляется метаболизм, снижаются экспрессия генов и синтез регуляторных белков. На фоне закисления BCV активируется T4SS, запускается селективная транслокация белков и ДНК-белковых комплексов, способствующих достижению S-формами бруцелл репликативных фагосом. У R-бруцелл внутри фагоцита T4SS обеспечивает реализацию механизмов цитотоксичности [25–27].

У бруцелл описаны ряд эффекторных белков T4SS – VseA, VseB, VseC, BspA, BspB, BspF и др., функции которых – участие в молекулярных механизмах взаимодействия со структурами эндоплазматического ретикула и ингибирование сигнальных путей, синтеза белковых субстанций системы врожденного иммунитета хозяина [22–28].

Внутри вакуоли у бруцелл активируется двухкомпонентная регуляторно-сенсорная система адаптации – BvrR/BvrS, кодируемая опероном *bvrRS* *Brucella* (см. рисунок).

Система обеспечивает контроль экспрессии генов, ответственных за сохранение целостности клеточной оболочки, адаптивные изменения интенсивности метаболических процессов и репликации бактерий. BvrR/BvrS система контролирует экспрессию белков наружной мембраны Omp 3a (Omp25) и Omp 3b (Omp22) [16, 18, 29].

Штаммы *B. abortus* с измененными свойствами клеточной мембраны (*bvrRS*-мутанты) менее устойчивы к кислой среде фагосом и неспособны локализоваться в эндоплазматической сети фагоцитов (место наиболее активной репликации бруцелл). Мутация в генах BvrR/BvrS препятствует проникновению *B. abortus* в нефагоцитирующие клетки и ингибирует внутриклеточное взаимодействие. Дисфункция данной системы изменяет проницаемость внешней мембраны, экспрессию белков наружной мембраны 3-й группы (Omp 3a; Omp 3b) и структуру липида A [18, 29, 30].

У бруцелл описаны растворимые периплазматические белки EipA, EipB наружной мембраны, которые способствуют не только сохранению целостности клеточной оболочки, но и делению бруцелл внутри фагоцитов [31, 32].

К одному из проявлений несостоятельности врожденных механизмов иммунной защиты макроорганизма в отношении бруцелл относят формирование незавершенного фагоцитоза, связанного с нарушениями слияния бактериосодержащей вакуоли с лизосомами. Данный механизм опосредован в том числе действием циклического β -1,2-глюкана, который является частью внешней мембраны [29, 33].

Наиболее эффективные механизмы цитотоксичности в отношении бруцелл связаны с активностью Т-клеток CD4⁺ – продуцентами интерферона- γ (ИФН- γ) и фагоцитами (преимущественно дендритными клетками), синтезирующими индуцибельную синтазу оксида азота (iNOS/NOS2). Несостоятельность врожденных иммунных механизмов в борьбе с бруцеллами приводит к дефектным Th1-иммунным реакциям и Т-клеточной анергии – одной из основных причин хронизации инфекции [35].

Показано, что острый бруцеллез сопровождается увеличением в крови количества CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов и существенным снижением фагоцитарной активности нейтрофилов. При хронической форме наблюдается снижение уровня Т-хелперов и Т-цитотоксических лимфоцитов. Выявленные изменения свидетельствуют о формировании вторичной иммуносупрессии как при острой (ослабление фагоцитоза), так и при хронической (снижение количества субпопуляций Т-лимфоцитов) форме течения болезни [36].

Имеются данные о формировании у больных хроническим бруцеллезом дисбаланса Th1/Th2 иммунных реакций в сторону увеличения цитокин-продуцирующей активности Th2-клеток, обеспечивающих в большей степени гуморально-опосредованный иммунитет. Повышение количества и активности Th2-клеток способствует ингибированию клеточно-опосредованного иммунитета (Th1), что также может обеспечивать хронизацию бруцеллеза [37].

У больных бруцеллезом отмечается повышение в периферической крови количества CD4⁺ Т-регуляторных клеток (Treg).

Модель (схема) двухкомпонентной регуляторно-сенсорной системы адаптации (BvrR/BvrS) у бруцелл (цит. по [34])

mRNA – матричная РНК; BvrR/BvrS – двухкомпонентная регуляторно-сенсорная система адаптации; VirB – структурные гены; vjbR – транскрипция оперона; PM – плазматическая мембрана; IM – внутренняя мембрана; OM – наружная мембрана.

При этом у больных хронической формой инфекции изменения более выражены. Тег подавляют пролиферацию и реактивность других субпопуляций Т-лимфоцитов, что способствует ограничению активации CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов [38–40].

На начальных этапах развития иммуновоспалительной реакции при бруцеллезе у заболевших резко увеличивается количество циркулирующих Т-лимфоцитов определенного типа – V γ 9V δ 2 (T- γ 9 δ 2), способных ингибировать внутриклеточную репликацию и выполнять специфическую роль в контроле инвазии патогена за счет реализации механизмов цитотоксичности (синтез перфоринов, гранзимов и гранулизинов, индуцированный апоптоз). При экспериментальном моделировании (*in vitro*) инфицирования макрофагов штаммами *B. suis* было показано, что патоген способствовал снижению активности T γ 9 δ 2, которое, вероятно, связано с ослаблением распознавания инфицированных макрофагов Т-лимфоцитами и их устойчивостью к цитотоксическому действию [41–43].

Кооперация TLR с компонентами микробной клетки бруцелл, липидом А и особой формой CpG-ДНК инициирует продукцию противовоспалительного цитокина – ИЛ-10, который способствует подавлению синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1), интерферонов, фактора некроза опухоли и снижению активности макрофагов. Важной особенностью ИЛ-10 в иммуногенезе бруцеллеза является его способность стимулировать синтез IgE, участвовать в формировании реакин-опосредованной специфической сенсибилизации организма в начальный период заболевания [44].

Определена роль ЕК-клеток (естественных киллеров, НК) в формировании специфического иммунного ответа. Показано, что интенсивность антителогенеза при введении инактивированных клеток *B. abortus* в большей степени зависела от уровня и активности ЕК-клеток и лишь частично – от концентрации ИФН- γ или ИЛ-12. При селективном удалении ЕК установлено не менее чем двукратное снижение интенсивности выработки антител. Оценка интенсивности экспрессии

маркеров антиген-стимулированной активации (CD69) на В- и NK-клетках показала, что антиген приводит к активации большого количества спленоцитов (моноцит, образующийся в ретикулярной ткани селезенки), однако наиболее раннюю индукцию детектировали на ЕК-клетках [45, 46].

Важную роль в функционировании противoinфекционного клеточно-опосредованного иммунитета играют инвариантные NKT-клетки (iNKT, фенотип CD3⁺CD16⁺CD56⁺) – подгруппа Т-лимфоцитов (подварианты с экспрессией корцептора CD4⁺ и CD8⁺). Доказана способность CD4⁺iNKT-клеток ингибировать внутримакрофагальный рост бруцелл. Реализация механизмов цитотоксичности в отношении инфицированных макрофагов опосредована сочетанием растворимых, контактно-зависимых механизмов (синтез ИФН-γ) и цитотоксической активностью (индукция пути Fas, высвобождение литических гранул) [47].

У больных острым бруцеллезом наблюдается увеличение количества NKT-клеток в периферической крови, что, вероятно, обусловлено недостаточностью иммунного ответа со стороны NK-клеток и снижением числа Т-лимфоцитов в случае невозможности элиминации бруцелл иммунокомпетентными клетками [48].

Известно, что у больных бруцеллезом формируются реакции гиперчувствительности немедленного – IgE-зависимого и замедленного – лимфоцит-опосредованного типов. У больных острым бруцеллезом с высокой степенью IgE-зависимой специфической сенсибилизации установлено формирование выраженной иммуносупрессии. Повышение уровня лимфоцит-опосредованной специфической сенсибилизации обратно коррелирует с выраженностью патофизиологических изменений в иммунном статусе [49, 50].

Анализ иммунопатологической концепции

Анализ научных публикаций по проблеме патогенеза бруцеллезной инфекции позволяет выделить 4 основных этапа в процессе, посредством которого внутриклеточная бактерия вызывает длительную инфекцию (хронизацию): инвазия в организм хозяина, характеризующаяся периодами локализации и адаптации к условиям среды обитания; создание ниши для выживания и размножения внутри клеток-мишеней (эпителиальные или способные к фагоцитозу клетки); противостояние механизмам естественной резистентности и преодоление адаптивного иммунитета.

Большинство факторов вирулентности бруцелл обеспечивает реализацию первых двух этапов (вторжение в клетки-мишени, адаптация и интрацеллюлярное размножение). Важным механизмом патогенного действия бруцелл, обеспечивающим длительную внутриклеточную локализацию возбудителя, является ингибирование апоптоза, что способствует сохранению «комфортной» среды для размножения бруцелл и их защиты от элиминации. Вместе с тем бруцеллы способны индуцировать апоптоз Т-лимфоцитов, что обеспечивает защиту от адаптивного иммунитета.

Продолжительный инкубационный период бруцеллезной инфекции, вероятно, обусловлен ингибированием бруцеллами врожденного иммунитета, что отражается в первую

очередь на ММС. После проникновения в организм хозяина бруцеллы защищают себя от факторов естественной резистентности – распознавание TLR и агрессивное действие системы комплемента. Ослабление способности иммунокомпетентных клеток хозяина обнаруживать антигенные детерминанты бруцелл оказывает эффект снижения интенсивности воспалительной реакции организма и в конечном счете провоцирует ослабление цитотоксической активности CD8⁺ лимфоцитов, снижает потенциал естественного (слабая презентация фагоцитами и дендритными клетками экзогенных белков) и адаптивного иммунитета против бруцелл, что и приводит к хронизации инфекции.

Макрофаги и дендритные клетки считаются ключевыми элементами врожденного иммунного ответа против внутриклеточных бактерий, таких как бруцелла. На начальных стадиях после инфицирования организма хозяина бруцеллы незаметно колонизируют клетки-мишени без манифестации иммуновоспалительной реакции. Типичный антибактериальный иммунный ответ – приток макрофагов к очагу инфекции – не формируется. T4SS бруцелл инициирует активацию интерферон-регулируемых генов, генерируемый иммунный ответ недостаточен, чтобы элиминировать патоген.

В случае адаптации бруцелл к среде внутри макрофагов патоген расширяет локализацию, мигрируя в ткани опорно-двигательной, мочеполовой, сердечно-сосудистой (эндотелий) и нервной систем.

Важнейшее патогенетическое значение имеет формирование специфической гиперчувствительности. Учитывая внутриклеточный паразитизм, бруцеллы длительно персистируют в организме хозяина, вызывая его специфическую сенсибилизацию за счет образования эндотоксина, продуктов жизнедеятельности, антигенемии, что проявляется в инициации патофизиологической стадии развития аллергической реакции. Повышение степени IgE-зависимой специфической сенсибилизации ассоциировано с формированием выраженной иммуносупрессии. Первичная генерализация бруцеллезной инфекции обычно протекает на фоне отрицательных кожно-аллергических проб, соответственно отсутствие или низкая специфическая сенсибилизация лимфоцитов на фоне подавленного фагоцитоза обуславливает несостоятельность клеточного иммунитета. В свою очередь, нозогенная иммуносупрессия, инициированная возбудителем, является причиной массивной бактериемии с формированием вторичных очагов инфекции – «микробное депо» (лимфатические узлы, селезенка, костный мозг).

Реакция гиперчувствительности замедленного типа, обусловленная клеточными факторами иммунитета, преимущественно лимфоцитами, по своей сути – специфический иммунный механизм защиты, который направлен на локализацию и дальнейшую элиминацию возбудителя через специфическое гранулематозное воспаление. Соответственно интенсивность специфической реактивности лимфоцитов является отражением интенсивности (силы) противобруцеллезного клеточного иммунитета.

Исходя из вышеизложенного можно заключить, что высокий уровень специфической клеточно-опосредованной сенсибилизации не ассоциирован с формированием

иммуносупрессии при бруцеллезе. Вероятно, это обусловлено тем, что активность клеточных механизмов иммунитета, в частности лимфоцитов, является определяющей при бактериальных инфекциях с внутриклеточным паразитированием, соответственно высокая интенсивность лимфоцит-зависимой сенсibilизации в большей степени отражает устойчивость к патогену.

Можно предположить, что наиболее опасным при остром бруцеллезе с точки зрения генерализации этиологического агента (возбудителя бруцеллеза) с переходом в хронический бруцеллез, а также большого риска активизации условно-патогенной микрофлоры или вторичного наслоения патогенных микроорганизмов является течение болезни с высокой степенью реактин-зависимой и низкой интенсивностью клеточно-опосредованной специфической сенсibilизации. Соответственно больным бруцеллезом с выраженной IgE-обусловленной аллергизацией необходима более длительная антибактериальная терапия с включением в схему лечения десенсibilизирующих средств и иммуномодуляторов, а больным с низкой интенсивностью лимфоцит-зависимой сенсibilизации – назначение стимуляторов клеточного иммунитета.

Таким образом, проявление патогенных свойств бруцелл и их «судьба» в организме хозяина тесно ассоциированы с воздействием на патоген факторов врожденного иммунитета. На исход «борьбы» естественного иммунитета с бруцеллами оказывает влияние баланс между продуктивными и контрпродуктивными эффектами противодействующих сил. При физиологически нормальном функционировании иммунной системы вектор иммунологических реакций при бруцеллезе будет определяться свойствами патогена: способностью к блокировке завершеного фагоцитоза (преимущественно результат действия T4SS), ингибированию апоптоза инфицированных фагоцитов, индукции анергии при формировании иммуновоспалительной реакции (ингибирование созревания антиген-презентирующих клеток, премирования Т-лимфоцитов).

Патогенетической основой практически закономерной трансформации острой стадии инфекции в хроническую является индуцированная патогеном несостоятельность иммунитета в отношении бруцелл с созданием условий для

незавершеного фагоцитоза и долгосрочного внутриклеточного паразитирования. Исход при бруцеллезе определяется прежде всего состоянием именно клеточного иммунитета, так как инфекция часто протекает на фоне достаточно высокого уровня циркулирующих антител, которые не обеспечивают защиту макроорганизма и не препятствуют формированию бактерионосительства.

Состояние проблемы бруцеллезной инфекции требует продолжения изучения особенностей специфической сенсibilизации как одного из ведущих механизмов в патогенезе бруцеллеза, а также совершенствования диагностики, прогнозирования течения болезни и терапии.

Исследование патофизиологических особенностей бруцеллеза с выявлением существующих взаимосвязей многочисленных клинических проявлений с лежащими в их основе индивидуальными физиологическими и патологическими реакциями организма на данную инфекцию позволят объективизировать критерии активности инфекционного процесса. Накопленные данные о биологии бруцелл определяют дальнейшее развитие научных исследований, направленных на разработку активных соединений и изучение их действия на компоненты главного фактора патогенности бруцелл – систему секреции IV типа, реализация потенциала которой обеспечивает возбудителю бруцеллеза выживаемость, адаптацию и персистенцию в организме хозяина.

Результаты исследований последних лет позволяют сформировать иммунопатологическую концепцию для понимания развития болезни, основанной на закономерностях молекулярно-клеточных механизмов взаимодействия бруцелл с факторами естественного и адаптивного иммунитета хозяина.

Очевидно, что особенности инвазии и дальнейшей персистенции бруцелл, а также инфекционно-аллергический характер бруцеллеза указывают на определяющую роль нарушений иммунитета в патогенезе заболевания. Наиболее яркой спецификой иммунопатогенеза бруцеллеза является многообразие способов защиты возбудителя от иммунной системы макроорганизма, что лежит в основе персистенции возбудителя и возможности развития хронических форм заболевания.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пonomarenko Дмитрий Григорьевич (Dmitry G. Ponomarenko) – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией бруцеллеза ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, Ставрополь, Российская Федерация

E-mail: ponomarenko.dg@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-0422-6755>

Саркисян Нушик Сааковна (Nushik S. Sarkisyan) – кандидат медицинских наук, заведующая отделом консультационно-профилактической работы, врач клинической лабораторной диагностики ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, Ставрополь, Российская Федерация

E-mail: nyshik25@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3512-5738>

Куличенко Александр Николаевич (Alexandr N. Kulichenko) – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, Ставрополь, Российская Федерация

E-mail: kulichenko_an@list.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9362-3949>

ЛИТЕРАТУРА

1. Брико Н.И., Онищенко Г.Г., Покровский В.И. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней : в 2 т. Т. 1. Москва : Медицинское информационное агентство, 2019. 880 с.
2. Amjadi O., Rafiei A., Mardani M., Zafari P., Zarifian A. A review of the immunopathogenesis of Brucellosis // *Infect. Dis. (Lond.)*. 2019. Vol. 51, N 5. P. 321–333. DOI: <https://doi.org/10.1080/23744235.2019.1568545>
3. Moreno E. et al. Brucella melitensis: a nasty bug with hidden credentials for virulence // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2002. Vol. 99. P. 1–3.
4. Moreno-Lafont M.C. et al. Antigen-specific activation and proliferation of CD4+ and CD8+ T lymphocytes from brucellosis patients // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2002. Vol. 96, N 3. P. 340–347.
5. Barquero-Calvo E. et al. Brucella abortus induces the premature death of human neutrophils through the action of its lipopolysaccharide // *PLoS One*. 2015. Vol. 11, N 5. Article ID e1004853.
6. Byndloss M.X. et al. Brucella spp. virulence factors and immunity // *Annu. Rev. Anim. Biosci.* 2016. Vol. 4. P. 111–127.
7. Hartigh A.B. et al. VirB3 to VirB6 and VirB8 to VirB11, but not VirB7, are essential for mediating persistence of Brucella in the reticuloendothelial system // *J. Bacteriol.* 2008. Vol. 190. P. 4427–4436.]
8. Roset M.S., Ibañez A.E., de Souza Filho J.A. et al. Brucella cyclic β -1,2-glucan plays a critical role in the induction of splenomegaly in mice // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, N 7. Article ID e101279. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101279>
9. Kaplan-Türköz B., Koelblen T., Felix C. et al. Structure of the Toll/interleukin 1 receptor (TIR) domain of the immunosuppressive Brucella effector BtpA/Btp1/TcpB // *FEBS Lett.* 2013. Vol. 587. P. 3412–3416. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2013.09.007>
10. 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. Т. 15, № 6. С. 80–87.
11. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. Инфекционные болезни и эпидемиология : учебник. 2-е изд. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. 816 с.
12. de Figueiredo P., Ficht T.A., Rice-Ficht A. et al. Pathogenesis and immunobiology of brucellosis: review of Brucella-host interactions // *Am. J. Pathol.* 2015. Vol. 185, N 6. P. 1505–1517. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.03.003>
13. Малов В.А. Терапевтические маски бруцеллеза // *Фарматека*. 2011. № 4. С. 22–28.
14. Sauret J.M., Vilisova N. Human brucellosis // *J. Am. Board Fam. Pract.* 2002. Vol. 15, N 5. P. 401–406.
15. Kleinman C.L. et al. ChIP-seq analysis of the LuxR-type regulator VjbR reveals novel insights into the Brucella virulence gene expression network // *Nucleic Acids Res.* 2017. Vol. 45, N 10. P. 5757–5769.
16. Guzman-Verri C. et al. The two-component system BvrR/BvrS essential for Brucella abortus virulence regulates the expression of membrane proteins with counterparts in members of the Rhizobiaceae // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2008. Vol. 99. P. 12 375–12 380.
17. Döhmer P.H. et al. Identification of a type IV secretion substrate of Brucella abortus that participates in the early stages of intracellular survival // *Cell. Microbiol.* 2014. Vol. 16, N 3. P. 396–410.
18. Byndloss M.X. et al. How bacterial pathogens use type III and type IV secretion systems to facilitate their transmission // *Curr. Opin. Microbiol.* 2017. Vol. 35. P. 1–7.
19. Ke Y., Wang Y., Li W., Chen Z. Type IV secretion system of Brucella spp. and its effectors // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2015. Vol. 5. P. 72.
20. Mary C., Fouillen A., Bessette B. et al. Interaction via the N terminus of the type IV secretion system (T4SS) protein VirB6 with VirB10 is required for VirB2 and VirB5 incorporation into T-pili and for T4SS function // *J. Biol. Chem.* 2018. Vol. 293, N 35. P. 13 415–13 426.
21. Кулаков Ю.К. Молекулярные аспекты персистенции бруцелл // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2016. № 1. С. 3–8.
22. Горчакова Н.Г. Особенности паразитарной системы бруцеллеза // Научно-исследовательские публикации. 2017. № 4. С. 14–27.
23. Olsen S.C. et al. Advancement of knowledge of Brucella over the past 50 years // *Vet. Pathol.* 2014. Vol. 51, N 6. P. 1076–1089.
24. Barquero-Calvo E. et al. Brucella abortus induces the premature death of human neutrophils through the action of its lipopolysaccharide // *PLoS One*. 2015. Vol. 11, N 5. Article ID e1004853.
25. Celli J. et al. Brucella evades macrophage killing via VirB-dependent sustained interactions with the endoplasmic reticulum // *J. Exp. Med.* 2003. Vol. 198. P. 545–556.
26. Myeni S., Child R., Ng T.W. et al. Brucella modulates secretory trafficking via multiple type IV secretion effector proteins // *J. PLoS Pathog.* 2013. Vol. 9. Article ID e100356.
27. Xavier M.N. et al. Pathogenesis of Brucella spp. // *Open Vet. Sci. J.* 2010. Vol. 4. P. 109–118.
28. Roop R.M. et al. Survival of the fittest: how Brucella strains adapt to their intracellular niche in the host // *Med. Microbiol. Immunol.* 2009. Vol. 198, N 4. P. 221–238.
29. Herrou J. et al. Periplasmic protein EipA determines envelope stress resistance and virulence in Brucella abortus // *Mol. Microbiol.* 2019. Vol. 111, N 3. P. 637–661.
30. Herrou J., Willett J.W., Fiebig A. et al. Brucella periplasmic protein EipB is a molecular determinant of cell envelope integrity and virulence // *J. Bacteriol.* 2019. Vol. 201, N 12. Article ID e0013419. DOI: <https://doi.org/10.1128/JB.00134-19>
31. Poester F.P., Samartino L.E., Santos R.L. Pathogenesis and pathobiology of brucellosis in livestock // *Rev. Sci. Tech.* 2013. Vol. 32, N 1. P. 105–115.
32. Altamirano-Silva P., Meza-Torres J., Castillo-Zeledón A. et al. Brucella abortus senses the intracellular environment through the BvrR/BvrS two-component system, which allows B. abortus to adapt to its replicative niche // *Infect. Immun.* 2018. Vol. 86, N 4. P. 713–717.
33. Forestier C. et al. Brucella abortus lipopolysaccharide in murine peritoneal macrophages acts as a down-regulator of T cell activation // *Immunology*. 2000. Vol. 165, N 9. P. 5202–5210.
34. Логвиненко О.В., Ракитина Е.Л., Пономаренко Д.Г., Костюченко М.В., Саркисян Н.С., Бердникова Т.В. Особенности иммунологических показателей крови у больных различными формами бруцеллеза // *Инфекция и иммунитет*. 2013. Т. 3, № 3. С. 275–278.
35. Zheng R. et al. Meta-analysis of the changes of peripheral blood T cell subsets in patients with brucellosis // *J. Immunol. Res.* 2018. Vol. 2018. Article ID 8439813.
36. Железникова Г.Ф. Регуляторные Т-лимфоциты в иммунном ответе на инфекцию // *Журнал инфектологии*. 2011. № 1. С. 6–13.
37. Bahador A. et al. Frequencies of CD4+ T regulatory cells and their CD25high and FoxP3high subsets augment in peripheral blood of patients with acute and chronic brucellosis // *Osong Public Health Res. Perspect.* 2014. Vol. 5, N 3. P. 161–168.
38. Shevach E. et al. Control of T cell activation by CD4+CD25+ suppressor T cells // *Immunol. Rev.* 2001. Vol. 182. P. 58–67.
39. De P. et al. Structural determinants in a glucose-containing lipopolysaccharide from Mycobacterium tuberculosis critical for inducing a subset of protective T cells // *J. Biol. Chem.* 2018. Vol. 293, N 25. P. 9706–9717.
40. Kilic S.S. et al. Gamma/delta T cells in patients with acute brucellosis // *Clin. Exp. Med.* 2009. Vol. 9, N 2. P. 101–104.
41. Liautard J. et al. Identification and isolation of Brucella suis virulence genes involved in resistance to the human innate immune system // *Infect. Immun.* 2007. Vol. 75, N 11. P. 5167–5174.
42. De Long M.F., Tsolis R.M. Brucellosis and type IV secretion // *Future Microbiol.* 2012. Vol. 7, N 1. P. 47–58.
43. Dornand J. et al. Impairment of intramacrophagic Brucella suis multiplication by human natural killer cells through a contact-dependent mechanism // *Infect. Immun.* 2004. Vol. 72, N 4. P. 2303–2311.
44. Gao Ning et al. Regulatory role of natural killer (NK) cells on antibody responses to Brucella abortus // *Innate Immun.* 2011. Vol. 17, N 2. P. 152–163.
45. Bessoles S. et al. Human CD4+ invariant NKT cells are involved in antibacterial immunity against Brucella suis through CD1d-dependent but CD24-independent mechanisms // *Eur. J. Immunol.* 2009. Vol. 39, N 4. P. 1025–1035.
46. Ракитина Е.Л., Логвиненко О.В., Пономаренко Д.Г., Костюченко М.В., Борздова И.Ю., Голубь О.Г. Анализ содержания НКТ-лимфоцитов у больных острым и хроническим бруцеллезом // *Актуальные проблемы болезней, общих для человека и животных : материалы II Всероссийской научно-практической конференции*. 2017. С. 273–275.

47. Пономаренко Д.Г., Логвиненко О.В., Саркисян Н.С., Ракитина Е.Л., Голубь О.Г., Куличенко А.Н. Новый подход к алергодиагностике бруцеллеза // Инфекция и иммунитет. 2013. Т. 3, № 1. С. 89–92.

48. Саркисян Н.С., Пономаренко Д.Г., Логвиненко О.В., Ракитина Е.Л., Костюченко М.В., Куличенко А.Н. Интенсивность специфической сенсibilизации и иммунный статус у больных бруцеллезом // Медицинская иммунология. 2016. Т. 18, № 4. С. 365–372.

REFERENCES

1. Briko N.I., Onishchenko G.G., Pokrovsky V.I. Guidelines for the epidemiology of infectious diseases. In 2 vols. Vol. 1. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2019: 880 p. (in Russian)
2. Amjadi O., Rafiei A., Mardani M., Zafari P., Zarifian A. A review of the immunopathogenesis of Brucellosis. *Infect Dis (Lond)*. 2019; 51 (5): 321–33. DOI: <https://doi.org/10.1080/23744235.2019.1568545>
3. Moreno E., et al. *Brucella melitensis*: a nasty bug with hidden credentials for virulence. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99: 1–3.
4. Moreno-Lafont M.C., et al. Antigen-specific activation and proliferation of CD4+ and CD8+ T lymphocytes from brucellosis patients. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2002; 96 (3): 340–7.
5. 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): e1004853.
6. Byndloss M.X., et al. *Brucella* spp. virulence factors and immunity. *Annu Rev Anim Biosci*. 2016; 4: 111–27.
7. Hartigh A.B., et al. VirB3 to VirB6 and VirB8 to VirB11, but not VirB7, are essential for mediating persistence of *Brucella* in the reticuloendothelial system. *J Bacteriol*. 2008; 190: 4427–36.]
8. Roset M.S., Ibañez A.E., de Souza Filho J.A., et al. *Brucella* cyclic β -1,2-glucan plays a critical role in the induction of splenomegaly in mice. *PLoS One*. 2014; 9 (7): e101279. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101279>
9. Kaplan-Türköz B., Koelblen T., Felix C., et al. Structure of the Toll/interleukin 1 receptor (TIR) domain of the immunosuppressive *Brucella* effector BtpA/Btp1/TcpB. *FEBS Lett*. 2013; 587: 3412–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2013.09.007>
10. Dubrovina V.I., Konovalova Z.A., Yastremskaya K.U., Baranikova N.L., Tokareva L.E., Balakhonov S.V. The mechanisms of cellular immune response in brucellosis. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika [Epidemiology and Vaccine Prophylaxis]*. 2016; 15 (6): 80–7. URL: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-6-80-87> (in Russian)
11. Pokrovskiy V.I., Pak S.G., Briko N.I., Danilkin B.K. Infectious diseases and epidemiology: Textbook. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2007: 816 p. (in Russian)
12. de Figueiredo P., Ficht T.A., Rice-Ficht A., et al. Pathogenesis and immunobiology of brucellosis: review of *Brucella*-host interactions. *Am J Pathol*. 2015; 185 (6): 1505–17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.03.003>
13. Malov V.A. Therapeutic masks for brucellosis. *Farmateka [Pharmateca]*. 2011; (4): 22–8. (in Russian)
14. Sauret J.M., Vilisova N. Human brucellosis. *J Am Board Fam Pract*. 2002; 15 (5): 401–6.
15. Kleinman C.L., et al. ChIP-seq analysis of the LuxR-type regulator VjbR reveals novel insights into the *Brucella* virulence gene expression network. *Nucleic Acids Res*. 2017; 45 (10): 5757–69.
16. Guzman-Verri C., et al. The two-component system BvrR/BvrS essential for *Brucella abortus* virulence regulates the expression of membrane proteins with counterparts in members of the Rhizobiaceae. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 99: 12 375–80.
17. Döhmer P.H., et al. Identification of a type IV secretion substrate of *Brucella abortus* that participates in the early stages of intracellular survival. *Cell Microbiol*. 2014; 16 (3): 396–410.
18. Byndloss M.X., et al. How bacterial pathogens use type III and type IV secretion systems to facilitate their transmission. *Curr Opin Microbiol*. 2017; 35: 1–7.
19. Ke Y., Wang Y., Li W., Chen Z. Type IV secretion system of *Brucella* spp. and its effectors. *Front Cell Infect Microbiol*. 2015; 5: 72.
20. Mary C., Fouillen A., Bessette B., et al. Interaction via the N terminus of the type IV secretion system (T4SS) protein VirB6 with VirB10 is required for VirB2 and VirB5 incorporation into T-pili and for T4SS function. *J Biol Chem*. 2018; 293 (35) 13 415–426.
21. Kulakov Yu.K. Molecular aspects of *Brucella* persistence. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya [Molecular Genetics, Microbiology, Virology]*. 2016; (1): 3–8. (in Russian)
22. Gorchakova N.G. Features of the parasitic system of brucellosis. *Nauchno-issledovatel'skie publikatsii [Research Publications]*. 2017; (4): 14–27. (in Russian)
23. Olsen S.C., et al. Advancement of knowledge of *Brucella* over the past 50 years. *Vet Pathol*. 2014; 51 (6): 1076–89.
24. 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) e1004853.
25. Celli J., et al. *Brucella* evades macrophage killing via VirB-dependent sustained interactions with the endoplasmic reticulum. *J Exp Med*. 2003; 198: 545–56.
26. Myeni S., Child R., Ng T.W., et al. *Brucella* modulates secretory trafficking via multiple type IV secretion effector proteins. *J PLoS Pathog*. 2013; 9: e100356.
27. Xavier M.N., et al. Pathogenesis of *Brucella* spp. *Open Vet Sci J*. 2010; 4: 109–18.
28. Roop R.M., et al. Survival of the fittest: how *Brucella* strains adapt to their intracellular niche in the host. *Med Microbiol Immunol*. 2009; 198 (4): 221–38.
29. Herrou J., et al. Periplasmic protein EipA determines envelope stress resistance and virulence in *Brucella abortus*. *Mol Microbiol*. 2019; 111 (3): 637–61.
30. Herrou J., Willett J.W., Fiebig A., et al. *Brucella* periplasmic protein EipB is a molecular determinant of cell envelope integrity and virulence. *J Bacteriol*. 2019; 201 (12): e0013419. DOI: <https://doi.org/10.1128/JB.00134-19>
31. Poester F.P., Samartino L.E., Santos R.L. Pathogenesis and pathobiology of brucellosis in livestock. *Rev Sci Tech*. 2013; 32 (1): 105–15.
32. Altamirano-Silva P., Meza-Torres J., Castillo-Zeledón A., et al. *Brucella abortus* senses the intracellular environment through the BvrR/BvrS two-component system, which allows *B. abortus* to adapt to its replicative niche. *Infect Immun*. 2018; 86 (4): 713–7.
33. Forestier C., et al. *Brucella abortus* lipopolysaccharide in murine peritoneal macrophages acts as a down-regulator of T cell activation. *Immunology*. 2000; 165 (9): 5202–10.
34. Logvinenko O.V., Rakitina E.L., Ponomarenko D.G., Kostyuchenko M.V., Sarkisyan N.S., Berdnikova T.V. Features of immunological parameters of blood in patients with various forms of brucellosis. *Infektsiya i immunitet [Infection and Immunity]*. 2013; 3 (3): 275–8. (in Russian)
35. Zheng R., et al. Meta-analysis of the changes of peripheral blood T cell subsets in patients with brucellosis. *J Immunol Res*. 2018; 2018: 8439813.
36. Zhelezonkova G.F. Regulatory T-lymphocytes in the immune response to infection. *Zhurnal infektologii [Journal of Infectology]*. 2011; (1): 6–13.
37. Bahador A., et al. Frequencies of CD4+ T regulatory cells and their CD25high and FoxP3high subsets augment in peripheral blood of patients with acute and chronic brucellosis. *Osong Public Health Res Perspect*. 2014; 5 (3): 161–8.
38. Shevach E., et al. Control of T cell activation by CD4+CD25+ suppressor T cells. *Immunol Rev*. 2001; 182: 58–67.
39. De P., et al. Structural determinants in a glucose-containing lipopolysaccharide from *Mycobacterium tuberculosis* critical for inducing a subset of protective T cells. *J Biol Chem*. 2018; 293 (25): 9706–17.
40. Kilic S.S., et al. Gamma/delta T cells in patients with acute brucellosis. *Clin Exp Med*. 2009; 9 (2): 101–4.
41. Liautaud J., et al. Identification and isolation of *Brucella suis* virulence genes involved in resistance to the human innate immune system. *Infect Immun*. 2007; 75 (11): 5167–74.
42. De Long M.F., Tsolis R.M. Brucellosis and type IV secretion. *Future Microbiol*. 2012; 7 (1): 47–58.
43. Dornand J., et al. Impairment of intramacrophagic *Brucella suis* multiplication by human natural killer cells through a contact-dependent mechanism. *Infect Immun*. 2004; 72 (4): 2303–11.

44. Gao Ning, et al. Regulatory role of natural killer (NK) cells on antibody responses to *Brucella abortus*. *Innate Immun.* 2011; 17 (2): 152–63.
45. 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 (4): 1025–35.
46. Rakitina E.L., Logvinenko O.V., Ponomarenko D.G., Kostyuchenko M.V., Borzdova I.Yu., Golub O.G. Analysis of the content of NKT-lymphocytes in patients with acute and chronic brucellosis. In: Actual problems of diseases common to humans and animals: materials of the II All-Russian Scientific-Practical Conference. 2017: 273–5. (in Russian)
47. Ponomarenko D.G., Logvinenko O.V., Sarkisian N.S., Rakitina C.L., Golub O.G., Kulichenko A.N. A new approach to Brucellosis allergodiagnosics. *Infektsiya i immunitet [Infection and Immunity]*. 2013; 3 (1): 89–92. (in Russian)
48. Sarkisian N.S., Ponomarenko D.G., Logvinenko V.O., Rakitina E.L., Kostyuchenko M.V., Kulichenko A.N. Intensity of specific sensitization and immune profile in patients with *Brucellosis*. *Meditsinskaya immunologiya [Medical Immunology (Russia)]*. 2016; 18 (4): 365–72. (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2016-4-365-372>