

МИКРОБИОЛОГИЯ



https://elibrary.ru/nuhjzh

© ГАДЖИЕВ И.М., ГАДЖИЕВА И.А., 2025

Гаджиев И.М., Гаджиева И.А.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ *BRUCELLA* С ФАГОЦИТАМИ ВРОЖДЁННОГО ИММУНИТЕТА: СТРАТЕГИИ УКЛОНЕНИЯ И ПЕРСИСТЕНЦИИ (обзор)

Научно-исследовательский ветеринарный институт Министерства сельского хозяйства Азербайджанской Республики, AZ1029, Баку, Азербайджан

Бруцеллёз, хроническая зоонозная инфекция, остается глобальной проблемой здравоохранения с ярко выраженной эпидемиологической неоднородностью. Несмотря на глобальное распространение, основное бремя болезни ложится на регионы Ближнего Востока, Центральной Азии, Средиземноморья и Африки, где сохраняется стабильно высокий, а в некоторых странах (таких как Иран, Кыргызстан и Азербайджан) – экстремально высокий уровень заболеваемости, превышающий 100 случаев на 100 000 населения в год. Классические оценки ежегодной заболеваемости (~500 000 случаев) считаются существенно заниженными; по современным данным, реальное число новых случаев может достигать 1,6–2,1 миллиона и даже более, что подчеркивает масштаб эпидемиологической недооценки и недостаточность контроля. Основная проблема контроля над инфекцией обусловлена уникальной способностью возбудителя противостоять иммунному ответу, что и определяет его персистенцию и хроническое течение болезни. Широкое распространение и значительный медико-социальный ущерб, связанные с бруцеллёзом, обусловили большой интерес научного сообщества к изучению его иммунопатогенеза. Однако значительная часть полученных данных представлена в контексте фундаментальной науки и требует адаптации для решения прикладных задач эпидемиологов и инфекционистов, работающих в эндемичных очагах.

*Настоящий обзор, открывающий цикл статей, предлагает сфокусированный анализ современных данных о критическом начальном этапе инфекции. В центре внимания – стратегии противодействия *Brucella* ключевым эффекторным клеткам врождённого иммунитета: макрофагам, нейтрофилам и дендритным клеткам. Детальному разбору подвергаются механизмы, с помощью которых патоген нейтрализует их бактерицидный потенциал, формируя основу для персистенции и хронизации. На основании проведенного анализа можно утверждать, что хронизация бруцеллёза представляет собой результат не сбой иммунного ответа, а его активного и поэтапного перепрограммирования патогеном, инициируемого на уровне врожденного иммунитета. Понимание этих механизмов имеет ключевое значение для разработки новых стратегий диагностики, контроля и профилактики инфекции в условиях ее устойчивой циркуляции.*

Ключевые слова: бруцеллёз; *Brucella*; эпидемиология; врожденный иммунитет; макрофаги; нейтрофилы; дендритные клетки; патогенез; персистенция; обзор

Для цитирования: Гаджиев И.М., Гаджиева И.А. Взаимодействие *Brucella* с фагоцитами врождённого иммунитета: стратегии уклонения и персистенции (обзор). *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2025; 30; 4: 333-342.

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-333-342>

EDN: NUHJZH

Для корреспонденции: Гаджиев Ильтифат Музаффар оглу, кандидат ветеринарных наук, доцент, заместитель директора Научно-исследовательского ветеринарного института Министерства сельского хозяйства Азербайджанской Республики, AZ1029, г. Баку, р-н Низами, пос. Бильгя Шор, ул. 8-й Кондалан, e-mail: gadjiev1956@yandex.ru

Финансирование. Работа над статьей выполнена при поддержке АО «Эколаб».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарность. Авторы выражают глубокую признательность академику РАСХН, заслуженному деятелю науки Российской Федерации Александру Семёновичу Донченко за неоценимый вклад в формирование научного мировоззрения и неизменное внимание к работе.

Выражаем глубокую благодарность доктору биологических наук Мехтиеву Арифу Алиовсад оглы за ценные консультации и экспертный анализ при подготовке данной статьи.

Поступила 10.10.2025

Принята к печати 01.12.2025

Gadzhiev I.M., Gadzhieva I.A.

INTERACTION OF *BRUCELLA* WITH PHAGOCYTES OF INNATE IMMUNITY: EVASION STRATEGIES AND PERSISTENCE (review)

Veterinary Research Institute of the Ministry of Agriculture of the Republic of Azerbaijan, AZ1029, Baku, Azerbaijan

Brucellosis, a chronic zoonotic infection, remains a global public health problem with distinct epidemiological heterogeneity. Despite its worldwide distribution, the main burden of the disease falls on the regions of the Middle East, Central Asia, the Mediterranean, and Africa, where persistently high, and in some countries (such as Iran, Kyrgyzstan, and Azerbaijan), extremely high incidence rates exceeding 100 cases per 100,000 population per year are maintained. Classical estimates of annual incidence (~500,000 cases) are considered significantly underestimated; according to modern data, the actual number of new cases may reach 1.6–2.1 million or even more, highlighting the scale of epidemiological underreporting and insufficient control.

The main difficulty in combating the infection lies in the pathogen's unique ability to subvert the immune response, which underlies its persistence and the chronic course of the disease. The wide distribution and significant medical and social damage associated

with brucellosis have generated considerable interest in the scientific community in studying its immunopathogenesis. However, a significant portion of the obtained data is presented in the context of fundamental science and requires adaptation for solving applied tasks by epidemiologists and infectious disease specialists working in endemic foci.

This review, which inaugurates a series of articles, offers a focused analysis of modern data on the critical initial stage of infection. The analysis centers on *Brucella*'s strategies to counteract key effector cells of innate immunity: macrophages, neutrophils, and dendritic cells. A detailed examination is devoted to the mechanisms by which the pathogen neutralizes their bactericidal potential, forming the basis for persistence and chronicity. The conducted analysis allows us to assert that the chronicity of brucellosis results not from a failure of the immune response, but from its active and step-by-step reprogramming by the pathogen, initiated at the level of innate immunity. Understanding these mechanisms is crucial for developing new strategies for diagnosis, control, and prevention of the infection under conditions of its sustained circulation.

Key words: brucellosis; *Brucella*; epidemiology; innate immunity; macrophages; neutrophils; dendritic cells; pathogenesis; persistence; review

For citation: Gadzhiev I.M., Gadzhieva I.A. Interaction of *Brucella* with Phagocytes of Innate Immunity: Evasion Strategies and Persistence (review). *Epidemiologiya i Infektsionnye bolezni* (Epidemiology and infectious diseases). 2025; 30; 4:333-342 (in Rus.). DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-333-342>
EDN: NUHJZH

For correspondence: Ilifat M. Gadzhiev, Cand. Vet. Sci., Associate Professor, Deputy Director of the Veterinary Scientific-Research Institute of the Ministry of Agriculture of the Republic of Azerbaijan, AZ1029, Baku, Nizami district, Bilgah Shor settlement, 8th Kondalan street, Azerbaijan, e-mail: gadjiev1956@yandex.ru

Information about authors:

Gadzhiev I.M., <http://orcid.org/0009-0000-9322-0405>;

Gadzhieva I.A., <http://orcid.org/0009-0000-9675-2212>.

Funding. The work on this article was supported by JSC Ekolab.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

Acknowledgements. The authors express their deep gratitude to Alexander Semyonovich Donskoy, Academician of the Russian Academy of Agricultural Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, for his invaluable contribution to the formation of the author's scientific worldview and his unwavering attention to this work.

We express our deep gratitude to Dr. Arif A. Mekhtiev, Doctor of Biological Sciences, for his valuable consultations and expert analysis during the preparation of this article.

Received 10.10.2025

Accepted 01.12.2025

ВВЕДЕНИЕ

Бруцеллёз является широко распространённым во всём мире зоонозным заболеванием, вызываемым грамотрицательными бактериями рода *Brucella* [1, 2]. Наиболее значимыми для человека патогенами этого рода являются *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis* и *B. canis*. Бруцеллы представляют собой облигатных внутриклеточных паразитов, чей жизненный цикл и репликация неразрывно связаны с пребыванием внутри специализированных вакуолей клеток макроорганизма [1, 2]. Хотя способность бруцелл к культивированию на обогащённых искусственных средах иногда приводит к их ошибочному определению в литературе как факультативных внутриклеточных паразитов [3], в природных условиях они проявляют все характеристики облигатных паразитов, не способных к длительному существованию и активному размножению вне клеток хозяина [4]. Таким образом, основная стратегия выживания бруцелл заключается в использовании внутриклеточной ниши для репликации и последующего заражения новых клеток.

Клиническое течение бруцеллёза варьирует от острого и подострого до хронического. Для болезни характерна чрезвычайно разнообразная клиническая картина, включающая лихорадку, артралгии, потливость и утомляемость, причём симптомы часто различаются между острой фазой и хронической формой заболевания. Несмотря на низкий уровень смертности, эта инфекция опасна своими долгосрочными последствиями, включая хронические осложнения и инвалидность, что делает её серьёзной проблемой для общественного здоровья [2].

Эпидемиологическая картина бруцеллёза харак-

теризуется значительной недооценкой. Классические данные Pappas et al. (2006) [5], указывавшие на ~500 000 случаев заражения людей в год, в настоящее время считаются существенно заниженными. Более поздние исследования рисуют иную картину: по оценкам Laine et al. (2023) [6], реальная заболеваемость может достигать 1,6–2,1 миллиона случаев в год, а некоторые авторы, такие как Hull и Schumaker (2018) [7], высказывают ещё более пессимистичные прогнозы – от 5 до 12,5 миллионов новых случаев ежегодно.

Наиболее тяжелое бремя болезни ложится на регионы с ограниченными ресурсами, включая Средиземноморье [8], Ближний Восток [9], Центральную Азию [10] и ряд стран Африки [11]. К числу эндемичных стран с экстремально высокими показателями заболеваемости (превышающими 100 случаев на 100 000 населения в год) относятся Иран [12], Кыргызстан [13] и Азербайджан [14].

Таким образом, формирование полного представления о глобальном распространении бруцеллёза остаётся серьёзной проблемой. Ключевым препятствием служит неполнота и нерепрезентативность данных, на что указывает Laine C. G. (2022) [15], подчёркивая повсеместную нехватку информации, затрудняющую понимание истинных масштабов заболевания.

Наряду с эпидемиологическими сложностями, ключевой проблемой в контроле бруцеллёза остаётся низкая информированность населения о мерах профилактики. Исследование Zhang N. et al. (2019) [16] демонстрирует, что уровень осведомлённости среди работников животноводства, групп самого высокого риска, остаётся недостаточным. Хотя около 50% респондентов знакомы

с существованием бруцеллёза, их знания о его зоонозной природе, путях передачи и клинических проявлениях носят поверхностный характер. Проблема наиболее остро стоит в странах Азии и Африки, где основным источником информации служит неформальное общение, в то время как роль официальных каналов (ветеринарных и медицинских служб) и СМИ в распространении достоверных сведений остаётся минимальной [16]. Эта ситуация создаёт существенное препятствие для эффективного контроля инфекции.

Вторым фундаментальным вызовом являются проблемы в понимании самого патогенеза. Несмотря на значительное количество исследований, многогранность взаимодействия *Brucella* с организмом хозяина, включающая механизмы хронизации и сложные стратегии уклонения от иммунного ответа, остаётся до конца не изученной. Именно неполное понимание этих фундаментальных процессов, инициирующихся на уровне клеток врождённого иммунитета, тормозит разработку более эффективных средств контроля и профилактики заболевания.

Таким образом, настоящий обзор направлен на комплексный анализ и структурирование современных данных, касающихся ключевого этапа развития инфекции – взаимодействия *Brucella* с фагоцитами врождённого иммунитета. Основное внимание уделяется стратегиям, с помощью которых патоген нарушает функции нейтрофилов, макрофагов и дендритных клеток. Целью является создание целостной картины, которая будет полезна не только специалистам-иммунологам, но и практикующим врачам-инфекционистам, эпидемиологам и ветеринарным врачам, сталкивающимся с бруцеллёзом в своей работе. Представленный синтез механизмов персистенции возбудителя может послужить основой для разработки новых подходов к диагностике и контролю этого заболевания.

2. Методы поиска и анализа литературы.

Для проведения обзора литературы был проведен поиск публикаций в базах данных PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science и КиберЛенинка за период с 1990 по 2025 год. Использовались следующие ключевые слова и их комбинации на английском и русском языках: «*Brucella*», «бруцеллез», «врожденный иммунитет», «макрофаги», «нейтрофилы», «дендритные клетки», «патогенез». Критерии отбора публикаций включали оригинальные исследования и обзоры, посвященные взаимодействию *Brucella* с клетками врожденного иммунитета. Из рассмотрения были исключены статьи, не прошедшие рецензирование, а также публикации на других языках, кроме английского и русского.

3. Иммунопатогенез бруцеллёза: современные представления

Бактерии рода *Brucella* обладают выраженным тропизмом к ключевым клеткам врождённого иммунитета – нейтрофилам, макрофагам и дендритным клеткам, а также к эпителию слизистых оболочек (конъюнктивы, желудочно-кишечного и респираторного тракта) и репродуктивного тракта [17]. Этот тропизм определяет клиническую картину инфекции. У жвачных животных он приводит к преимущественному поражению плаценты, эндометрия и молочной железы, вызывая аборт и выделение возбудителя с молоком. У человека аналогичное пристрастие возбудителя к фагоцитарным

клеткам (макрофаги, моноциты), паренхиматозным органам (печень, селезёнка) и синовиальным оболочкам суставов обуславливает развитие гранулематозного воспаления и хроническое течение болезни [18].

4. Проникновение *Brucella* в организм и преодоление барьеров врождённого иммунитета

4.1. Основные пути заражения человека включают пероральный (через контаминированные продукты животного происхождения [19]) и перкутанный (при проникновении через микротравмы кожи во время контакта с инфицированными животными или их биологическим материалом [20]). Аэрогенный путь инфицирования реализуется при вдыхании контаминированной аэрозоли в условиях животноводческих хозяйств или лабораторий [21, 22]. Среди редких путей передачи особое значение имеет трансплацентарное заражение, которое у человека может приводить к самопроизвольному аборту, хотя встречается относительно нечасто [23]. У жвачных животных этот путь реализуется значительно чаще и является ключевым звеном в поддержании эпизоотической цепи [24]. К другим редким механизмам передачи относятся лактационный (через грудное молоко [25]), парентеральный (при гемотрансфузиях или трансплантации органов) и конъюнктивальный. В медицинской литературе зафиксированы единичные случаи полового пути передачи [23, 26].

4.2. Факторы вирулентности и стратегия уклонения от врождённого иммунитета

Способность *Brucella* уклоняться от врождённого иммунитета и устанавливать хроническую инфекцию является результатом координированного действия ряда высокоспециализированных молекулярных систем. Эволюционная стратегия патогена заключается в минимальной иммуностимуляции на начальном этапе, что обеспечивается следующими ключевыми факторами вирулентности:

- **Липополисахарид (LPS)** – основной компонент внешней мембраны. Его структурные модификации минимизируют распознавание рецепторами иммунной системы, ослабляя инициацию иммунного ответа [27].

- **Система секреции IV типа (T4SS)** – мультибелковый комплекс, функционирующий как молекулярный «шприц» для трансплокации эффекторных белков в цитоплазму клетки-хозяина. Эти эффекторы подавляют иммунные реакции и ремоделируют внутриклеточную среду для репликации патогена [28].

- **Двухкомпонентная система BvrR/BvrS** – ключевой регулятор экспрессии генов вирулентности, обеспечивающий контроль за адаптацией к внутриклеточным условиям [29].

- **Белки внешней мембраны (OMPs)** участвуют в адгезии, транспорте веществ и иммуномодуляции [30].

- **Пролинрацемеза А (PrpA)** – фермент, модифицирующий пептидогликан клеточной стенки, что повышает устойчивость к лизоциму. Индуцирует экспрессию противовоспалительного цитокина IL-10, подавляя иммунный ответ, а также модулирует апоптоз иммунных клеток [27, 31].

- **Белок Vtp1/TspB** – эффекторный белок, взаимодействующий с эндоплазматическим ретикуломом макрофагов. Подавляет апоптоз зараженных клеток и ингибирует созревание дендритных клеток, обеспечивая персистенцию возбудителя [32].

Совокупное действие этих механизмов обеспечиваят внутриклеточное выживание *Brucella* и создаёт условия для персистенции инфекции.

4.3. Преодоление кишечного эпителиального барьера

Ключевым этапом реализации патогенного потенциала *Brucella* является преодоление эпителиальных барьеров, что наиболее подробно изучено на примере основного пути заражения – перорального.

Пероральное внедрение – основной путь инфицирования. Ротовая полость и кишечник становятся первыми точками контакта, где *Brucella* сталкивается с защитными механизмами мукозально-ассоциированной лимфоидной ткани (MALT).

4.3.1. Реакция эпителия и стратегия уклонения патогена

Эпителиальные клетки кишечника экспрессируют Toll-подобные рецепторы (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9), распознающие молекулярные паттерны *Brucella* (PAMPs) и инициирующие выработку противомикробных пептидов и цитокинов [33]. Однако патоген эффективно противодействует этой реакции. Ключевую роль играет модифицированный липополисахарид (LPS), слабо активирующий TLR4, а также эффекторный белок системы секреции типа IV (T4SS), целенаправленно подавляющие внутриклеточные сигнальные пути (NF-κB). Это позволяет бактерии минимизировать распознавание и проникнуть вглубь ткани, не вызывая мощного защитного воспаления.

4.3.2. Основной путь инвазии: транцитоз через М-клетки

Основным путем проникновения служит транцитоз через специализированные М-клетки фолликул-ассоциированного эпителия (FAE) Пейеровых бляшек. Их особенности (микроскладки, высокий эндоцитарный потенциал) изначально облегчают транцитоз патогенов. *Brucella* с помощью системы T4SS активно стимулирует собственный захват: эффекторные белки модулируют цитоскелет клетки-хозяина и подавляют провоспалительные реакции, обеспечивая эффективное уклонение [34].

4.3.3. Альтернативные пути проникновения

Патоген также способен преодолевать барьер через энтероциты путем T4SS-опосредованного эндоцитоза (транселлюлярный путь) или нарушения целостности плотных контактов (парацеллюлярный путь) [35].

4.4. Взаимодействие с фагоцитами: от клеточного уклонения к системной иммуносупрессии

После успешного преодоления эпителиального барьера и проникновения в подлежащую лимфоидную ткань (GALT) *Brucella* взаимодействует с резидентными фагоцитами (нейтрофилами, макрофагами, дендритными клетками). Хотя большая часть бактерий уничтожается в первые 4–8 часов, субпопуляция избегает гибели [36], что знаменует собой следующий критический этап установления инфекции.

4.4.1. Первичное взаимодействие с клетками врождённого иммунитета

Критическим этапом, определяющим исход инфекции, является первоначальный контакт проникшего патогена с клетками врождённого иммунитета. Первыми на его пути оказываются нейтрофилы, дендритные клетки и макрофаги. Именно успешное преодоление их

бактерицидных систем открывает *Brucella* путь к системной диссеминации и хронизации.

4.4.2. Стратегия внутриклеточного выживания в фагоцитах

Brucella демонстрирует уникальную способность к персистенции внутри фагоцитов, активно уклоняясь от механизмов уничтожения. Используя эффекторные белки T4SS, бактерия модулирует судьбу фагосомы: предотвращает её слияние с лизосомой и инициирует ремоделирование мембраны. Это приводит к формированию специализированного внутриклеточного компартмента. Как было продемонстрировано методами 3D-микроскопии, данная вакуоль является производным эндоплазматического ретикулума (ЭПР) и сохраняет с ним структурную непрерывность [37]. Эта вакуоль, ассоциированная с ЭПР (Er-*Brucella* containing vacuole, eBCV), служит защищённой репликационной нишей, обеспечивая долговременное выживание патогена.

4.4.3. Формирование системной иммуносупрессии

Долговременная персистенция *Brucella* обеспечивается не только на клеточном, но и на системном уровне. Ключевую роль в этом играет модифицированный липополисахарид (LPS) с низкой иммуногенностью, который уклоняется от эффективного распознавания через TLR4. В результате подавляется выработка ключевых провоспалительных цитокинов – TNF-α и IL-12 – критически необходимых для активации макрофагов и формирования адекватного Th1-опосредованного иммунного ответа [38, 39]. Таким образом, перепрограммируя функцию фагоцитов, патоген создаёт условия для системной иммуносупрессии, лежащей в основе хронизации бруцеллёза.

5. Роль нейтрофилов при бруцеллёзе: от защиты к иммуносупрессии

5.1. Нейтрофилы – ключевые игроки первой линии защиты

Нейтрофилы, наряду с дендритными клетками, первыми вступают в контакт с проникшей *Brucella*. Современные данные кардинально пересматривают традиционное представление об этих клетках как об эффекторах, ответственных исключительно за фагоцитоз внеклеточных патогенов [40, 41]. Сегодня нейтрофилы рассматриваются как многофункциональные регуляторы иммунитета, чей репертуар включает синтез широкого спектра цитокинов, формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) и сложные взаимодействия с другими иммунными клетками [41, 42]. Именно этим многогранным потенциалом, в частности способностью модулировать функцию антиген-презентирующих клеток [43], обусловлена их ключевая роль в исходе инфекции.

5.2. Привлечение и активация нейтрофилов в очаг инфекции

Нейтрофилы, как самые многочисленные лейкоциты, первыми массово рекрутируются в очаг воспаления. Этот процесс представляет собой строго регулируемый каскад: резидентные иммунные клетки (макрофаги, тучные клетки) выделяют хемокины и цитокины, которые стимулируют эндотелий сосудов к экспрессии адгезивных молекул, обеспечивая точную миграцию нейтрофилов из кровотока к месту инфекции [44].

5.3. Бактерицидный арсенал нейтрофилов и

стратегии его подавления *Brucella*

Основная функция нейтрофилов – быстрая элиминация патогенов посредством мощного антимикробного арсенала. Этот арсенал включает фагоцитоз, дегрануляцию (высвобождение антимикробных пептидов и протеаз), генерацию активных форм кислорода (АФК, оксидативный взрыв), индукцию нитрозативного стресса (реактивные формы азота, РФА) и образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) – структур, состоящих из ДНК-нитей и антимикробных белков, которые обезвреживают и разрушают патогены [45, 42].

Однако *Brucella* выработала комплекс стратегий для целенаправленного подавления каждого из этих механизмов. Ключевую роль играет её модифицированный липополисахарид (LPS) [33, 38, 39]. Хотя он распознается TLR4 и обеспечивает фагоцитоз, его низкая иммуногенность не запускает мощный провоспалительный ответ. Более того, *Brucella* индуцирует экспрессию гемоксигеназы-1 (HO-1), что подавляет сборку NADPH-оксидазы и ингибирует оксидативный взрыв [46]. Попав внутрь клетки, патоген ремоделирует фагосому в специализированную вакуоль (BCV), избегая слияния с лизосомами и тем самым защищаясь от воздействия содержимого гранул [47]. Помимо этого, *Brucella* демонстрирует устойчивость к активным формам кислорода (АФК) благодаря детоксицирующим ферментам и мощной антиоксидантной системе, регулируемой фактором OxyR [48].

5.4. Стратегия «троянского коня»: использование апоптоза для распространения

Выжив внутри нейтрофила, *Brucella* не просто пассивно сохраняется, а активно меняет судьбу клетки-хозяина, индуцируя запрограммированную гибель по апоптотическому пути через активацию каспаз, включая эффекторную каспазу-3 [49]. Ключевым следствием этого процесса является экстернализация фосфатидилсерина – «сигнала съешь меня» – на поверхности нейтрофила. Это обеспечивает невоспалительный фагоцитоз инфицированных апоптотических клеток макрофагами. Таким образом, патоген использует нейтрофил в качестве «троянского коня» для безопасного проникновения в свою основную репликационную нишу – макрофаг, где демонстрирует более высокую выживаемость [50]. Массовый апоптоз инфицированных нейтрофилов одновременно ослабляет первичный иммунный барьер, облегчая системную диссеминацию возбудителя [51].

5.5. Парадоксальная роль: нейтрофилы как супрессоры Th1-иммунитета

Наиболее парадоксальным аспектом взаимодействия является способность *Brucella* превращать нейтрофилы из эффекторов защиты в активных супрессоров адаптивного иммунитета. Ключевым механизмом служит индуцированная патогеном экспрессия на поверхности нейтрофилов иммуоингибиторной молекулы PD-L1. Связываясь с рецептором PD-1 на Т-хелперах 1 типа (Th1), PD-L1 подавляет их активацию и функцию, тем самым угнетая ключевое звено защиты против внутриклеточных патогенов [52].

Убедительным доказательством этой супрессорной роли служат эксперименты, показавшие, что искусственная нейтропения при заражении *B. abortus* не усугубляет, а, напротив, улучшает контроль над инфек-

цией. Это сопровождается усилением Th1-ответа (повышение продукции IFN- γ и IL-12) [53]. Данный факт прямо указывает на то, что присутствие нейтрофилов в контексте бруцеллезной инфекции активно подавляет развитие защитного иммунитета.

5.6. Нарушение иммунорегуляторной функции нейтрофилов

Brucella не только индуцирует супрессорные функции нейтрофилов, но и активно подавляет их естественный иммунорегуляторный потенциал. В норме нейтрофилы критически важны для активации адаптивного иммунитета, взаимодействуя с дендритными клетками (ДК), Т- и В-лимфоцитами [54, 40]. Однако *Brucella* нарушает эти процессы, блокируя способность нейтрофилов выступать в качестве антиген-презентирующих клеток, секретировать ключевые стимулирующие цитокины и формировать стабильные конъюгаты с лимфоцитами. Таким образом, патоген не просто уклоняется от нейтрофилов, а целенаправленно дезактивирует их как звено связи между врожденным и адаптивным иммунитетом.

5.7. Заключение: Двойственная и парадоксальная роль нейтрофилов

Роль нейтрофилов при бруцеллёзе оказывается парадоксальной: из эффекторов врождённого иммунитета они трансформируются в основной инструмент патогена. Этот инструмент обеспечивает его выживание, распространение по механизму «троянского коня» и активную супрессию Th1-иммунитета. Создав мощный иммуносупрессивный фон и получив доступ к макрофагам, *Brucella* решает следующую критическую задачу – блокирование инициации специфического адаптивного иммунного ответа. Решение этой задачи напрямую связано со способностью патогена нарушать функцию дендритных клеток – ключевых антиген-презентирующих клеток, от которых зависит активация Т-лимфоцитов.

6. Роль дендритных клеток в иммунопатогенезе бруцеллёза

6.1. Дендритные клетки как ключевая мишень для иммуносупрессии

Дендритные клетки (ДК), являясь ключевым связующим звеном между врожденным и адаптивным иммунитетом, с самого начала становятся одной из главных мишеней *Brucella* [55, 56]. В норме переход ДК из незрелого состояния (с высокой фагоцитарной активностью) в зрелое (с высокой экспрессией МНС II и ко-стимулирующих молекул CD80/CD86) происходит при активации через паттерн-распознающие рецепторы (PRR), такие как TLR2/TLR4, связывающие липополисахарид бруцелл [57, 59]. Именно эта отложенная система инициации иммунного ответа становится главной мишенью для целенаправленных манипуляций патогена.

6.2. Молекулярные механизмы подавления функции дендритных клеток

Ключевым инструментом вмешательства служат эффекторные белки, в частности BtpB, секретируемые системой типа IV (T4SS). Проникая в цитоплазму ДК, BtpB избирательно ингибирует сигнальные пути NF- κ B и MAPK, что блокирует транскрипцию генов провоспалительных цитокинов (IL-12, TNF- α), подавляет экспрессию МНС II и снижает уровень ко-стимулирующих молекул [63]. В результате нарушает-

ся процессинг и презентация антигена, что препятствует праймингу Т-лимфоцитов.

6.3. Подавление цитотоксического иммунного ответа

Наиболее разрушительные последствия имеет подавление субпопуляции классических ДК 1-го типа (сDC1), играющих центральную роль в индукции цитотоксического ответа. Исследование Papadopoulos A. et al. (2016) показало, что *Brucella* не только преимущественно инфицирует сDC1, но и целенаправленно подавляет в них продукцию IL-12 – ключевого цитокина, необходимого для прайминга наивных CD8⁺ Т-лимфоцитов и их дифференцировки в цитотоксические Т-лимфоциты (CTL) [60]. Блокирование этого механизма, в норме обеспечивающего элиминацию внутриклеточных патогенов, является одним из ведущих факторов хронизации.

6.4. Дендритные клетки как репликационная ниша

Парадоксально, но дендритные клетки служат для *Brucella* не только мишенью для супрессии, но и уникальной репликационной нишей. Работа E. Billard et al. (2007) демонстрирует, что бруцеллы способны активно реплицироваться в ДК, причём зачастую более эффективно, чем в макрофагах, обладающих более мощным антимикробным арсеналом [64]. Этот факт принципиально меняет представление о механизмах персистенции, указывая на ДК как на защищённый резервуар для распространения инфекции.

6.5. Двойственная стратегия взаимодействия

Таким образом, стратегия *Brucella* в отношении дендритных клеток носит двойной и системный характер: патоген целенаправленно подавляет их иммуностимулирующую функцию, блокируя инициацию адаптивного иммунитета, и одновременно использует их как безопасную среду для собственного размножения и длительного выживания в организме хозяина.

7. Макрофаги как репликативная ниша и резервуар персистенции *Brucella*

7.1. Макрофаги – основная репликативная ниша патогена

Хотя *Brucella* способна проникать в нейтрофилы и дендритные клетки, именно макрофаги служат её основной репликативной нишей и резервуаром для долгосрочной персистенции [33]. Нейтрофилы используются для временного уклонения и распространения по механизму «тroyанского коня» [50], а дендритные клетки – для подавления инициации адаптивного иммунитета [32, 63]. В отличие от них, макрофаги, будучи профессиональными фагоцитами с мощным бактерицидным арсеналом [36], предоставляют патогену уникальную возможность, преодолев защитные механизмы, превратить их в защищённую среду обитания [33, 36, 47].

7.2. Стратегия внутриклеточной персистенции

Стратегия персистенции основана на избирательном выживании критической субпопуляции бактерий. На первом этапе большая часть фагоцитированных бруцелл уничтожается в фаголизосомах [36, 48]. Однако небольшая субпопуляция, используя систему секреции IV типа (T4SS), инициирует репрограммирование внутриклеточного трафика, блокируя созревание фagosомы и направляя её к эндоплазматическому ретикулуму (ЭПР) [28, 34, 47]. Ключевым итогом этого процесса является формирование специализирован-

ной репликационной вакуоли, ассоциированной с ЭПР (rBCV), которая служит идеальным «инкубатором» для размножения патогена [37]. Эта стратегия позволяет минимизировать экспозицию патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMPs) на критическом начальном этапе, обеспечивая долгосрочное резидентство [33, 51].

7.3. Фазы внутриклеточного цикла *Brucella* в макрофагах

7.3.1. Фаза проникновения и уклонения

Проникновение в макрофаг – основную нишу персистенции, может быть связано с липидными рафтами – микродоменами клеточной мембраны, обогащенными холестерином и сфинголипидами, которые служат платформами для рецепторов и регуляции фагоцитоза [47, 66]. Это инициирует формирование ранней бруцелла-содержащей вакуоли (eBCV). Её кислый pH служит ключевым сигналом для индукции генов T4SS – системы, необходимой для дальнейшего выживания [67]. Эффекторный белок, доставляемый T4SS, "перехватывает управление" транспортной системой клетки, направляя вакуоли (BCV) к эндоплазматическому ретикулуму (ЭПР), а не к лизосомам, создавая безопасную среду для долговременного скрyтия [70]. Существует гипотеза, что эффекторный белок BtpB, нарушающий сигнальные пути NF-κB и MAPK [68], может модулировать функцию липидных рафтов, способствуя более эффективному поглощению и подавлению начальной провоспалительной реакции.

Таким образом, начальный этап инфекции может быть суммирован следующим образом:

Событие: Поглощение *Brucella* макрофагом, ассоциированное с липидными рафтами, и формирование eBCV.

Результат: Создание защищенной вакуоли, путь созревания которой перепрограммирован.

Ключевой механизм: Активация системы секреции IV типа (T4SS) в ответ на кислый pH eBCV и доставка эффекторных белков, которые перенаправляют вакуоль к ЭПР и подавляют провоспалительный ответ, предотвращая слияние с лизосомами.

7.3.2. Фаза репликации

Выжившие бактерии с помощью T4SS кардинально меняют судьбу вакуоли. Вместо слияния с лизосомами она превращается в специализированную нишу, ассоциированную с эндоплазматическим ретикулумом (ЭПР) – rBCV [70, 33, 37]. Новая вакуоль приобретает маркеры ЭПР (калретикулин, кальнексин) [37] и становится защищённым «инкубатором», пригодным для активного размножения возбудителя. Для поддержания жизнедеятельности бруцелла также перестраивает метаболизм макрофага, перенаправляя питательные вещества, такие как глутамин, в свою пользу [71].

Таким образом, ключевые преобразования в этой фазе можно систематизировать следующим образом:

Событие: T4SS-опосредованное ремоделирование eBCV и её слияние с мембранами ЭПР.

Результат: Формирование специализированной репликационной вакуоли (rBCV), ассоциированной с ЭПР.

Ключевой механизм: Создание защищенной ниши, которая не только изолирует патоген от бактерицидных систем клетки, но и активно обеспечивает его ресурсами для репликации за счет перепрограммирования

метаболизма клетки-хозяина.

7.3.3. Фаза распространения

После размножения бруцелла инициирует выход из клетки, избирательно используя начальные этапы аутофагии, не доводя её до завершения [47]. Это позволяет бактерии повторно выйти в межклеточное пространство, не будучи уничтоженной. Формирование abortивной вакуоли (aBCV) является ключевым для распространения инфекции [1]. Примечательно, что на этом этапе вакуоль aBCV вновь становится положительной по маркеру LAMP1 (лизосомально-ассоциированный мембранный белок-1, основной маркер мембраны лизосом) [1], что означает намеренное возвращение в лизосомальный путь. Эта финальная манипуляция позволяет патогену безопасно покинуть клетку-хозяина, минимизируя распознавание иммунной системой. Ключевой момент заключается в том, что *Brucella* индуцирует лишь частичное слияние с лизосомами, используя их не для деградации, а в качестве "транспортного коридора" для выхода [1, 47]. Эта способность не только завершать цикл репликации, но и умело использовать и перенаправлять клеточные механизмы, подчеркивает уникальность стратегии персистенции *Brucella*.

Таким образом, завершающую фазу внутриклеточного цикла *Brucella* можно представить следующим образом:

Событие: T4SS-опосредованная индукция abortивной аутофагии репликационной вакуоли (rBCV).

Результат: Формирование аутофагосомоподобной вакуоли (aBCV) и последующий выход бактерий в межклеточное пространство.

Ключевой механизм: Целенаправленное, но незавершенное вовлечение вакуоли в путь аутофагии-лизосомального слияния, что создаёт безопасный "транспортный коридор" для диссеминации инфекции без гибели патогена.

7.4. Перепрограммирование функции макрофага

Brucella способствует поляризации макрофага в противовоспалительный M2-фенотип, создавая вокруг себя иммуносупрессивную среду, что способствует хронизации инфекции [71, 72]. Эта активная модуляция стала возможной благодаря высокой пластичности макрофагов, которые способны кардинально менять свой фенотип и функцию в ответ на сигналы микроокружения, поляризуясь в провоспалительное (M1) или противовоспалительное (M2) состояние [73]. Ключевой стратегией персистенции *Brucella* является координированное воздействие на сигнальные пути, регулирующие эту поляризацию, что реализуется по двум основным направлениям:

Подавление провоспалительного сигналинга: Эффекторный белок *Brucella* нарушает работу ключевых путей, например, NF-κB [68, 71]. NF-κB (Nuclear Factor kappa B) – это ключевой фактор транскрипции, регулирующий экспрессию провоспалительных цитокинов M1-фенотипа (TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-12), хемокинов и антимикробных пептидов [8, 33]. Его подавление блокирует развитие бактерицидного ответа.

Активация альтернативной программы: Параллельно патоген активирует путь STAT6 (Signal Transducer and Activator of Transcription 6) [72, 71]. Активация STAT6, индуцируемая цитокинами вроде IL-4, приво-

дит к его фосфорилированию, димеризации и транслокации в ядро, где он запускает экспрессию генов M2-фенотипа. Ключевыми маркерами этой активации являются аргиназа-1 (конкурирующая с индуцибельной NO-синтазой), иммуносупрессивный цитокин IL-10 и маннозный рецептор (CD206).

Таким образом, манипулируя путем STAT6, *Brucella* целенаправленно перепрограммирует макрофаг, создавая благоприятную среду для длительной персистенции [72].

7.5. Подавление апоптоза и метаболическое перепрограммирование

Для долгосрочного выживания внутри макрофага *Brucella* активно противодействует апоптозу, блокируя ключевые проапоптотические сигналы с помощью эффекторных белков, таких как BtpB, который подавляет активацию каспаз [68]. Это позволяет патогену не только сохранить свою внутриклеточную нишу, но и обеспечить условия для репликации, что является необходимым условием персистенции инфекции [51].

7.6. Формирование иммуносупрессивной ниши

Итогом многоуровневой стратегии перепрограммирования макрофага является создание уникального M2-подобного, иммуносупрессивного фенотипа. Согласованное подавление провоспалительного сигналинга (NF-κB) и активация альтернативной программы (STAT6) приводят к фундаментальному изменению функционального состояния клетки [71, 72]. Этот процесс закрепляется на метаболическом уровне через ингибирование глутаминазы. Фермент глутаминаза катализирует начальный и лимитирующий этап метаболизма глутамина, преобразуя его в глутамат. Этот процесс высвобождает аммиак (NH₃). В норме продукты этого пути могут служить источником азота для синтеза бактерицидных факторов, таких как оксид азота (NO). Однако *Brucella*, ингибируя глутаминазу, блокирует это проявление M1-фенотипа. Одновременно образовавшийся глутамат поступает в цикл трикарбоновых кислот (ЦТК) в митохондриях для генерации АТФ, обеспечивая клетку энергией [71]. *Brucella* перенастраивает метаболизм макрофага, лишая его энергии, необходимой для поддержания бактерицидного ответа, и перенаправляя ресурсы, такие как глутамин, на собственные нужды [71]. В результате формируется не просто пассивное убежище, а клетка, которая активно подавляет иммунный ответ в своем микроокружении. Именно такие перепрограммированные макрофаги составляют основу гранулематозных очагов, создавая идеальную нишу для долговременной персистенции *Brucella* и поддерживая хроническое течение инфекции [33, 69]. Исход взаимодействия *Brucella* с макрофагом определяется не тотальной элиминацией патогена, а способностью критической субпопуляции бактерий избежать уничтожения и обеспечить долговременную персистенцию. Стратегия возбудителя заключается не в преодолении макрофага как барьера, а в его активном перепрограммировании в пермиссивную внутриклеточную нишу. Достигая этого путем целенаправленной модуляции ключевых клеточных функций, *Brucella* фундаментально меняет исход встречи, создавая условия для развития и хронизации инфекционного процесса.

Таким образом, стратегический успех *Brucella* заключается не в тотальном уничтожении защитных сил, а в обеспечении выживания и размножения критической субпопуляции внутри перепрограммированных

макрофагов. Именно такие клетки, утратившие бактерицидный потенциал и активно подавляющие иммунный ответ в своём микроокружении, формируют основу гранулематозных очагов, создавая идеальную нишу для долговременной персистенции возбудителя и поддержания хронического течения инфекции [33, 69].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Brucella spp. остается серьезной проблемой для здравоохранения и ветеринарии в эндемичных регионах, нанося значительный экономический ущерб. Несмотря на постоянное совершенствование диагностики и профилактики, ключевые пробелы в понимании иммунопатогенеза, особенно на ранних этапах инфекции, затрудняют разработку полностью эффективных стратегий контроля. Успех в борьбе с бруцеллезом напрямую зависит от вакцинопрофилактики животных, что актуализирует задачу создания препаратов, сочетающих высокую эффективность с возможностью серологической дифференциации вакцинированных и инфицированных животных (принцип DIVA – Differentiating Infected from Vaccinated Animals). Хотя живые аттенуированные вакцины (такие как *B. abortus* S19 и *B. melitensis* Rev.1) считаются «золотым стандартом», их применение ограничено остаточной вирулентностью и интерференцией с серодиагностикой. В этой связи наиболее перспективным направлением представляется разработка генно-инженерных живых вакцин на основе целевых делеций генов вирулентности, обеспечивающих предсказуемую безопасность, иммуногенность и диагностическую ясность. Проблема создания вакцины против бруцеллеза для человека сохраняет свою актуальность. Существующие живые вакцины, применяемые в ветеринарии, непригодны для людей из-за риска вызвать заболевание. Разработка безопасной и эффективной человеческой вакцины для защиты групп профессионального риска остается насущной задачей глобального общественного здравоохранения. В создании таких вакцин важную роль играет глубокое понимание взаимодействия патогена с элементами врожденного и адаптивного иммунитета.

Проведенный анализ позволяет утверждать, что исход инфекции и ее переход в хроническую форму определяются сложным взаимодействием *Brucella* с клетками врожденного иммунитета. Хотя патоген использует сходные тактики уклонения (ингибирование фаголизосомального слияния, нейтрализация активных форм кислорода, манипулирование апоптозом) в различных фагоцитах, именно в макрофагах его стратегия обретает завершенность. Благодаря системе секреции IV типа (T4SS) *Brucella* формирует уникальную репликационную нишу (rBCV), ассоциированную с эндоплазматическим ретикулумом. Эта способность является краеугольным камнем патогенеза, обеспечивая не просто выживание, но и активную репликацию внутри клетки-хозяина.

Эволюционная стратегия *Brucella* направлена на тотальный контроль основных функций макрофага. Подавляя киллерные механизмы и перепрограммируя клетку, патоген превращает ее в мобильную репликационную нишу. Используя макрофаг как «троянского коня», *Brucella* обеспечивает свою диссеминацию по организму. Последующая концентрация инфицированных клеток в органах-мишенях и запускаемый хроническим

воспалением гранулематоз создают динамическое равновесие между патогеном и иммунной системой хозяина, что и лежит в основе хронизации бруцеллеза.

Следует подчеркнуть, что фагоциты врожденного иммунитета представляют собой лишь первую, но критически важную линию защиты. Полноценное понимание патогенеза бруцеллеза требует интеграции данных о взаимодействии возбудителя не только с фагоцитами, но и с другими компонентами врожденного иммунитета, а также о последующем формировании адаптивного иммунного ответа. Именно понимание того, как врожденный иммунитет формирует последующий адаптивный ответ, является ключом к рациональному конструированию следующих поколений вакцин, соответствующих принципу DIVA. Цель последующих работ в рамках данного цикла – углубленный анализ этих взаимодействий для формирования целостной модели патогенеза и разработки эффективных средств диагностики и вакцинопрофилактики.



ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Celli J. The intracellular life cycle of *Brucella* spp. *Microbiol Spectr.* 2019;7(2). 10-1128. doi: 10.1128/microbiolspec.BAI-0006-2019.
2. Martirosyan A, Moreno E, Gorvel JP. An evolutionary strategy for a stealthy intracellular *Brucella* pathogen. *Immunol Rev.* 2011;240(1):211-34. doi: 10.1111/j.1600-065X.2010.00982.x.
3. Pappas G. The changing *Brucella* ecology: novel reservoirs, new threats. *Int J Antimicrob Agents.* 2010; 36; 1: S8-S11. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.06.013.
4. Gorvel JP, Moreno E. *Brucella* intracellular life: from invasion to intracellular replication. *Vet Microbiol.* 2002; 20; 90(1-4): 281-97. doi: 10.1016/S0378-1135(02)00214-7.
5. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6(2): 91-9. doi: 10.1016/S1473-3099(06)70382-6.
6. Laine CG, Johnson VE, Scott HM, Arenas-Gamboa AM. Global estimate of human brucellosis incidence. *Emerg Infect Dis.* 2023; 29(9): 1789. doi: 10.3201/eid2909.230052.
7. Hull NC, Schumaker BA. Comparisons of brucellosis between human and veterinary medicine. *Infect Ecol Epidemiol.* 2018; 8(1): 1500846. doi: 10.1080/20008686.2018.1500846.
8. Abdeen A, Ali H, Bardenstein S, Blasco JM, Cardoso R, Corrêa De Sá MI, et al. Brucellosis in the Mediterranean countries: history, prevalence, distribution, current situation and attempts at surveillance and control. *AGRIS – International System for Agricultural Science and Technology.* 2019; 12(3): 45-58.
9. Shaqra QMA. Epidemiological aspects of brucellosis in Jordan. *Eur J Epidemiol.* 2000;16:581-4. doi: 10.1023/A:1007688925027.
10. Yespembetov BA, Syrym NS, Syzdykov MS, Kuznetsov AN, Koshemetov ZK, Mussayeva AK, et al. Impact of geographical factors on the spread of animal brucellosis in the Republic of Kazakhstan. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2019; 67: 101349. doi:10.1016/j.cimid.2019.101349.
11. Ducrotot M, Bertu WJ, Matope G, Cadmus S, Conde-Álvarez R, Gusi AM, et al. Brucellosis in Sub-Saharan Africa: Current challenges for management, diagnosis and control. *Acta Trop.* 2017; 165: 179-93. doi: 10.1016/j.actatropica.2015.10.023.
12. Dadar M, Alamian S, Zowghi E. Comprehensive study on human brucellosis seroprevalence and *Brucella* species distribution in Iran (1970-2023). *Microb Pathog.* 2025; 198: 107137. doi: 10.1016/j.micpath.2024.107137.
13. Bonfroh B, Kasymbekov J, Dürr S, Toktobaev N, Doherr MG, Schueth T, et al. Representative seroprevalences of brucellosis in humans and livestock in Kyrgyzstan. *EcoHealth.* 2012; 9: 132-8. doi:10.1007/s10393-012-0784-4.
14. Abdullayev R, Kralalik I, Ismayilova R, Ustun N, Talibzade A, Blackburn JK. Analyzing the spatial and temporal distribution of human

- brucellosis in Azerbaijan (1995–2009) using spatial and spatio-temporal statistics. *BMC Infect Dis.* 2012; 12: 1–12. doi:10.1186/1471-2334-12-185. doi: 10.1186/1471-2334-12-185.
15. Laine CG, Scott HM, Arenas-Gamboa AM. Human brucellosis: Widespread information deficiency hinders an understanding of global disease frequency. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022; 16(5): e0010404. doi:10.1371/journal.pntd.0010404.
16. Zhang N, Zhou H, Huang DS, Guan P. Brucellosis awareness and knowledge in communities worldwide: a systematic review and meta-analysis of 79 observational studies. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019; 13(5): e0007366. doi:10.1371/journal.pntd.0007366.
17. Carvalho TFA, Silva ALD, Castanheira TLL, Souza TDD, Paixão TA, Lazaro-Anton L, et al. Cell and tissue tropism of *Brucella* spp. *Infect Immun.* 2023; 91(5): e00062–23. doi: 10.1128/iai.00062–23.
18. Köse Ş, Senger SS, Akkoçlu G, Kuzucu L, Ulu Y, Ersan G, et al. Clinical manifestations, complications, and treatment of brucellosis: evaluation of 72 cases. *Turk J Med Sci.* 2014; 44(2): 220–3. doi: 10.3906/sag-1112-34.
19. Dadar M, Fakhri Y, Shahali Y, Khaneghah AM. Contamination of milk and dairy products by *Brucella* species: A global systematic review and meta-analysis. *Food Res Int.* 2020; 128: 108775. doi: 10.1016/j.foodres.2019.108775
20. Korkmaz P, Kartal ED. Skin manifestations associated with brucellosis. *EMJ Dermatol.* 2016; 4(1): 119–125. doi: 10.33590/emjdermatol/10312753
21. Pereira CR, Cotrim de Almeida JVF, Cardoso de Oliveira IR, Faria de Oliveira L, Pereira LJ, Zangerônimo MG, et al. Occupational exposure to *Brucella* spp.: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020; 14(5): e0008164. doi: 10.1371/journal.pntd.0008164.
22. Ollé-Goig JE, Canela-Soler J. An outbreak of *Brucella melitensis* infection by airborne transmission among laboratory workers. *Am J Public Health.* 1987; 77(3): 335–8. doi: 10.2105/ajph.77.3.335
23. Huy TXN. Exploring the impact of brucellosis on maternal and child health: transmission mechanisms, patient effects, and current trends in drug use and resistance: a scoping review. *Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci.* 2024; 13(1): 108. doi: 10.1186/s43088-024-00569-8.
24. Şevik M. Zoonotic abortifacient agents in bovine abortion: diagnostic assessment of 125 cases (2015–2017). *Vet Med Sci.* 2025; 11(3): e70354. doi: 10.1002/vms3.70354.
25. Enright FM. The pathogenesis and pathobiology of *Brucella* infection in domestic animals. In: Nielsen K, Duncan JR, editors. *Animal brucellosis*. Boca Raton (FL): CRC Press; 1990.
26. Tuon FF, Gondolfo RB, Cerchiari N. Human-to-human transmission of *Brucella* – a systematic review. *Trop Med Int Health.* 2017; 22(5): 539–46. doi: 10.1111/tmi.12856.
27. Zhang H., Wang Y., Wang Y., Yi J., Deng X., Ma Z., et al. Expression of cytokine and apoptosis-related genes in murine macrophages and dendritic cells stimulated with *Brucella melitensis* recombinant proteins. *Vet Microbiol.* 2022; 265: 105–112. doi: 10.21203/rs.3.rs-1151478/v1.
28. Zheng M, Lin R, Zhu J, Dong Q, Chen J, Jiang P, et al. Effector proteins of type IV secretion system: weapons of *Brucella* used to fight against host immunity. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2024; 19(2): 145–53. doi: 10.2174/1574888X1866623022124529.
29. Rivas-Solano O, Van der Henst M, Castillo-Zeledón A, Suárez-Esquivel M, Muñoz-Vargas L, Capitan-Barrios Z, et al. The regulon of *Brucella abortus* two-component system BvrR/BvrS reveals the coordination of metabolic pathways required for intracellular life. *PLoS One.* 2022; 17(9): e0274397. doi: 10.1371/journal.pone.0274397
30. Zhang L, Bai J, Li L, Jia Y, Qiu X, Luo Y, et al. The role of outer membrane protein 16 in *Brucella* pathogenesis, vaccine development, and diagnostic applications. *Vet Sci.* 2025; 12(7): 605. doi: 10.3390/vetsci12070605.
31. Spera JM, Ugalde JE, Mucci J, Comerchi DJ, Ugalde RA. A B lymphocyte mitogen is a *Brucella abortus* virulence factor required for persistent infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103(44): 16514–9. doi: 10.1073/pnas.0603362103.
32. Salcedo SP, Marchesini MI, Lelouard H, Fugier E, Jolly G, Balor S, et al. *Brucella* control of dendritic cell maturation is dependent on the TIR-containing protein Btp1. *PLoS Pathog.* 2008; 4(2): e21. doi: 10.1371/journal.ppat.0040021.
33. de Figueiredo P, Ficht TA, Rice-Ficht A, Rossetti CA, Adams LG. Pathogenesis and immunobiology of brucellosis: review of *Brucella*–Host Interactions. *Am J Pathol.* 2015; 185(6): 1505–17. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.03.003.
34. Backert S, Meyer TF. Type IV secretion systems and their effectors in bacterial pathogenesis. *Curr Opin Microbiol.* 2006; 9(2): 207–17. doi: 10.1016/j.mib.2006.02.008.
35. Ferrero MC, Fossati CA, Rumbo M, Baldi PC. *Brucella* invasion of human intestinal epithelial cells elicits a weak proinflammatory response but a significant CCL20 secretion. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2012; 66(1): 45–57. doi: 10.1111/j.1574-695X.2012.00985.x.
36. Huy TX, Nguyen TT, Kim H, Reyes AW, Kim S. *Brucella* phagocytosis mediated by pathogen-host interactions and their intracellular survival. *Microorganisms.* 2022; 10(10): 2003. doi: 10.3390/microorganisms10102003.
37. Sedzicki J, Tschon T, Low SH, Willemart K, Goldie KN, Letesson JJ, Stahlberg H, Dehio C. 3D correlative electron microscopy reveals continuity of *Brucella*-containing vacuoles with the endoplasmic reticulum. *J Cell Sci.* 2018; 131(4): jcs210799. doi: 10.1242/jcs.210799.
38. Lapaque N, Moriyon I, Moreno E, Gorvel JP. *Brucella* lipopolysaccharide acts as a virulence factor. *Curr Opin Microbiol.* 2005; 8(1): 60–6. doi: 10.1016/j.mib.2004.12.003.
39. Smith JA. *Brucella* lipopolysaccharide and pathogenicity: the core of the matter. *Virulence.* 2018; 9(1): 379–382. doi:10.1080/21505594.2017.1395544.
40. Deniset JF, Kubes P. Recent advances in understanding neutrophils. *F1000Res.* 2016; 5: 2912. doi:10.12688/f1000research.9691.1.
41. Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* 2011; 11(8): 519–31. doi:10.1038/nri3024.
42. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004; 303(5663): 1532–5. doi: 10.1126/science.1092385.
43. van Gisbergen KP, Sanchez-Hernandez M, Geijtenbeek TB, van Kooyk Y. Neutrophils mediate immune modulation of dendritic cells through glycosylation-dependent interactions between Mac-1 and DC-SIGN. *J Exp Med.* 2005; 201(8): 1281–92. doi:10.1084/jem.20041276.
44. Marshall JS. Mast-cell responses to pathogens. *Nat Rev Immunol.* 2004; 4(10): 787–99. doi: 10.1038/nri1460.
45. Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol.* (2013); 13: 159–75. doi: 10.1038/nri3399.
46. Hu H, Tian M, Yin Y, Zuo D, Guan X, Ding C, Yu S. *Brucella* induces heme oxygenase-1 expression to promote its infection. *Transbound Emerg Dis.* 2022 Sep; 69(5): 2697–711. doi: 10.1111/tbed.14424
47. Jiao H, Zhou Z, Li B, Xiao Y, Li M, Zeng H, et al. The mechanism of facultative intracellular parasitism of *Brucella*. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(7): 3673. doi: 10.3390/ijms22073673.
48. Zhai Y, Wang H, Zhang G, Li B, Diao Z, Chen L, et al. Transcription factor OxyR regulates peroxidase levels to enhance *Brucella*'s defense against oxidative stress. *Vet Microbiol.* 2025;110673. doi: 10.1016/j.vetmic.2025.110673.
49. Barquero-Calvo E, Mora-Carín R, Arce-Gorvel V, de Diego JL, Chacón-Díaz C, Chaves-Olarte E, et al. *Brucella abortus* induces the premature death of human neutrophils through the action of its lipopolysaccharide. *PLoS Pathog.* 2015; 11(5): e1004853. doi: 10.1371/journal.ppat.1004853.
50. Gutiérrez-Jiménez C, Mora-Carín R, Altamirano-Silva P, Chacón-Díaz C, Chaves-Olarte E, Moreno E, et al. Neutrophils as Trojan horse vehicles for *Brucella abortus* macrophage infection. *Front Immunol.* 2019; 10: 1012. doi: 10.3389/fimmu.2019.01012.
51. Barquero-Calvo E, Chaves-Olarte E, Weiss DS, Guzman-Verri C, Chacon-Diaz C, Rucavado A, et al. *Brucella abortus* uses a stealthy strategy to avoid activation of the innate immune system during the onset of infection. *PLoS One.* 2007; 2(7): e631. doi: 10.1371/journal.pone.0000631.
52. de Kleijn S, et al. IFN- γ -stimulated neutrophils suppress lymphocyte proliferation through expression of PD-L1. *PLoS One.* 2013; 8(8): e72249. doi: 10.1371/journal.pone.0072249.
53. Barquero-Calvo E, Martirosyan A, Ordoñez-Rueda D, Arce-Gorvel V, Alfaro-Alarcón A, Lepidi H, et al. Neutrophils exert a suppressive effect on Th1 responses to intracellular pathogen *Brucella abortus*. *PLoS Pathog.* 2013; 9(2): e1003167. doi: 10.1371/journal.ppat.1003167.
54. Leliefeld PH, Koenderman L, Pillay J. How neutrophils shape adaptive immune responses. *Front Immunol.* 2015; 6: 471. doi: 10.3389/

fimmu.2015.00471.

55. Zanna MY, Yasmin AR, Omar AR, Arshad SS, Mariatulqabiah AR, Nur-Fazila SH, et al. Review of dendritic cells, their role in clinical immunology, and distribution in various animal species. *Int J Mol Sci*. 2021; 28; 22(15): 8044. doi.org/10.3390/ijms22158044
56. Moll H. Dendritic cells and host resistance to infection. *Cell Microbiol*. 2003; 5(8): 493-500. doi: 10.1046/j.1462-5822.2003.00291.x.
57. Oliveira SC, de Oliveira FS, Macedo GC, de Almeida LA, Carvalho NB. The role of innate immune receptors in the control of *Brucella abortus* infection: toll-like receptors and beyond. *Microbes Infect*. 2008; 10(9): 1005-9. doi: 10.1016/j.micinf.2008.07.005.
58. Liu J, Zhang X, Cheng Y, Cao X. Dendritic cell migration in inflammation and immunity. *Cell Mol Immunol*. 2021; 18(11): 2461-2471. doi: 10.1038/s41423-021-00726-4.
59. Cabeza-Cabrerizo M, Cardoso A, Minutti CM, Pereira da Costa M, Reis e Sousa C. Dendritic cells revisited. *Annu Rev Immunol*. 2021; 39: 131-166. doi: 10.1146/annurev-immunol-061020-053707.
60. Papadopoulos A, Gagnaire A, Degos C, De Chastellier C, Gorvel JP. *Brucella* discriminates between mouse dendritic cell subsets upon in vitro infection. *Virulence*. 2016; 7(1): 33-44. doi: 10.1080/21505594.2015.1108516.
61. Avila-Calderon ED, Flores-Romo L, Sharon W, et al. Dendritic cells and *Brucella* spp. interaction: the sentinel host and the stealthy pathogen. *Folia Microbiol (Praha)*. 2020; 65(1): 1-16. doi:10.1007/s12223-019-00691-6.
62. Yang ZJ, Wang BY, Wang TT, Liu F, Guo YX. Functions of dendritic cells and its association with intestinal diseases. *Cells*. 2021; 10(3): 583. doi: 10.3390/cells10030583.
63. Salcedo SP, Marchesini MI, Degos C, Terwagne M, Von Bargen K, Lepidi H, et al. BtpB, a novel *Brucella* TIR-containing effector protein with immune modulatory functions. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013; 3:28. doi.org/10.3389/fcimb.2013.00028
64. Billard E, Dornand J, Gross A. *Brucella suis* prevents human dendritic cell maturation and antigen presentation through regulation of tumor necrosis factor alpha secretion. *Infect Immun*. 2007; 75(10): 4980-9. doi: 10.1128/IAI.00637-07.
65. Ross E. A., Devitt A., Johnson J. R. Macrophages: the good, the bad, and the glutony. *Front Immunol*. 2021; 12:708186. doi: 10.3389/fimmu.2021.708186.
66. Lafont F, van der Goot FG. Bacterial invasion via lipid rafts. *Cell Microbiol*. 2005; 7(5): 613-20. doi: 10.1111/j.1462-5822.2005.00515.x.
67. Boschiroli ML, Ouahrani-Bettache S, Foulongne V, Michaux-Charachon S, Bourg G, Allardet-Servent A, et al. The *Brucella suis* virB operon is induced intracellularly in macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; 99(3): 1544-9. doi: 10.1073/pnas.032514299.
68. Li J, Zhang G, Zhi F, Zhai Y, Zhou D, Chen H, et al. BtpB inhibits innate inflammatory responses in goat alveolar macrophages through the TLR/NF- κ B pathway and NLRP3 inflammasome during *Brucella* infection. *Microb Pathog*. 2022; 166: 105536. doi: 10.1016/j.micpath.2022.105536.
69. Guo X, Zeng H, Li M, Xiao Y, Gu G, Song Z, et al. The mechanism of chronic intracellular infection with *Brucella* spp. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023; 13: 1129172. doi: 10.3389/fcimb.2023.1129172.
70. Celli J, de Chastellier C, Franchini DM, Pizarro-Cerda J, Moreno E, Gorvel JP. *Brucella* evades macrophage killing via VirB-dependent sustained interactions with the endoplasmic reticulum. *J Exp Med*. 2003; 198(4): 545-56. doi: 10.1084/jem.20030088.
71. Zhao T, Zhang Z, Li Y, Sun Z, Liu L, Deng X, et al. *Brucella abortus* modulates macrophage polarization and inflammatory response by targeting glutaminases through the NF- κ B signaling pathway. *Front Immunol*. 2023; 14: 1180837. doi: 10.3389/fimmu.2023.1180837.
72. Wang Y, Xi J, Yi J, Meng C, Zhao X, Sun Z, et al. *Brucella* induces M1 to M2 polarization of macrophages through STAT6 signaling pathway to promote bacterial intracellular survival. *Res Vet Sci*. 2022; 145: 91-101. doi: 10.1016/j.rvsc.2022.02.006.
73. Mantovani A, Biswas SK, Galdiero MR, Sica A, Locati M. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. *J Pathol*. 2013; 229(2): 176-85. doi: 10.1002/path.4133.

РЕУТЕРИ ЭКОЛАБ



покупайте
на маркетплейсах

**ПОДДЕРЖИВАЕТ ЗДОРОВЫЙ
БАЛАНС МИКРОФЛОРЫ**

**СНИЖАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ
ЯЗВЫ И ГАСТРИТА**

**ПОМОГАЕТ
УЛУЧШИТЬ ПИЩЕВАРЕНИЕ**



**МОЖНО
ИСПОЛЬЗОВАТЬ
В КАЧЕСТВЕ
ЗАКВАСКИ**

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА.
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ