

© Коллектив авторов, 2024

УДК 616.9:579.841.93

Саркисян Н.С.¹, Куличенко А.Н.¹, Калашникова М.В.¹, Ковалевич Н.И.²**Анализ уровня цитокинов у больных острым бруцеллёзом в оценке системного воспаления**¹ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Роспотребнадзора,
355035, Ставрополь, Россия, ул. Советская, д. 13-15;²ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России,
355017, Ставрополь, Россия, ул. Мира, д. 310

Введение. Проблема бруцеллёза на современном этапе обуславливает необходимость изучения патофизиологических особенностей инфекции, в том числе оценки роли про- и противовоспалительных цитокинов в патогенезе заболевания.

Цель исследования – патофизиологическая оценка развития системного воспаления при остром бруцеллёзе на основании определения уровня цитокинов в сыворотке крови.

Методика. Объект исследования – больные с диагнозом «острый бруцеллёз», ($n=22$), находившиеся на стационарном лечении в инфекционной больнице. Материалом для исследования служила сыворотка крови больных острым бруцеллёзом. Анализ уровня цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-17A, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , MCP-1, MIP-1 β , TNF- α) проводили на мультиплексном анализаторе BIO-PLEX 200 с использованием набора Bio-Plex Pro™ Human Cytokine 17-plex.

Результаты. Отмечено повышение уровня интерлейкинов: IL-1 β – $1,43 \pm 0,55$ пг/мл, IL-5 – $58,03 \pm 6,27$ пг/мл, IL-7 – $18,58 \pm 6,75$ пг/мл, IL-10 – $5,63 \pm 0,97$ пг/мл, IL-12p70 – $27,7 \pm 4,26$ пг/мл ($p \leq 0,05$) в острую фазу заболевания, а также увеличение концентрации гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) $11,7 \pm 3,27$ пг/мл, относительно референтных данных ($p \leq 0,05$). Результаты исследования свидетельствуют о повышении секреции медиаторов воспаления IL-1 β , IL-12p70, способствующих активации нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов крови, впоследствии приводящих к усиленному синтезу G-CSF. Данные цитокины являются ключевыми в инициации клеточно-опосредованного иммунного ответа при бруцеллёзной инфекции. Противовоспалительный цитокин (IL-10), продуцируемый Т-хелперами 2 типа (Th2)) стимулирует секрецию иммуноглобулина (IgE), являясь ключевым регулятором реакин-опосредованного иммунного ответа в патогенезе бруцеллёза. Увеличение продукции маркеров – IL-5, IL-7, связано с активацией адаптивного иммунного ответа при бруцеллёзе, направленной на защиту от внутриклеточного патогена.

Заключение. При бруцеллёзной инфекции наблюдается дисбаланс между про- и противовоспалительными звеньями в системе цитокинов. Полученные данные показали, что наиболее диагностически значимыми маркерами в патогенезе заболевания являются – ИЛ-1 β , IL-12p70, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF).

Ключевые слова: бруцеллёз; воспаление; провоспалительные цитокины; противовоспалительные цитокины

Для цитирования: Саркисян Н.С., Куличенко А.Н., Калашникова М.В., Ковалевич Н.И. Анализ уровня цитокинов у больных острым бруцеллёзом в оценке системного воспаления. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2024; 68(4): 38–44.

DOI: 10.25557/0031-2991.2024.04.38-44

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, проведение исследований, сбор и описание материала, подготовка иллюстративного материала – Саркисян Н.С.; концепция и дизайн исследования, редактирование статьи – Куличенко А.Н.; подготовка иллюстративного материала, анализ научной литературы – Калашникова М.В.; проведение исследований – Ковалевич Н.И. Утверждение окончательного варианта статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Саркисян Нушик Сааковна, e-mail: nyshik25@yandex.ru

Финансирование. Работа не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 11.09.2024

Принята к печати 14.11.2024

Опубликована 20.12.2024

Sarkisyan N.S.¹, Kulichenko A.N.¹, Kalashnikova M.V.¹, Kovalevich N.I.²

Analysis of cytokine concentrations in patients with acute brucellosis in the assessment of systemic inflammation

¹Stavropol Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor,

13-15 Sovetskaya st., Stavropol, 355035, Russian Federation;

²Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of Russia,

310 Mira st., Stavropol, 355017, Russian Federation

Introduction. The problem of brucellosis at the present stage necessitates studying pathophysiological features of this infection, including the assessment of the role of pro- and anti-inflammatory cytokines in its pathogenesis.

The aim of the study was a pathophysiological assessment of the development of systemic inflammation in acute brucellosis based on cytokine concentrations in the blood serum.

Methods. The study object was patients with acute brucellosis ($n=22$) admitted to the infectious diseases hospital. The study material was the blood serum from patients with acute brucellosis. Concentrations of cytokines (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-17A, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , MCP-1, MIP-1 β , and TNF- α) were measured with a BIO-PLEX 200 multiplex analyzer using a Bio-Plex Pro™ Human Cytokine 17-plex kit.

Results. Increased concentrations of interleukins (IL-1 β , 1.43 ± 0.55 pg/ml; IL-5, 58.03 ± 6.27 pg/ml; IL-7, 18.58 ± 6.75 pg/ml; IL-10, 5.63 ± 0.97 pg/ml; IL-12p70, 27.7 ± 4.26 pg/ml ($p\leq0.05$)) were noted in the acute phase of the disease, as well as an increase in the concentration of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), 11.7 ± 3.27 pg/ml, vs. reference values ($p\leq0.05$). The results of the study indicated an increased secretion of inflammatory mediators IL-1 β and IL-12p70, that promote the activation of neutrophils, monocytes, and blood lymphocytes and the ensuing increase in G-CSF synthesis. These cytokines are crucial in initiating the cell-mediated immune response during brucellosis infection. The anti-inflammatory cytokine IL-10 produced by T-helper type 2 (Th2) cells stimulates the secretion of immunoglobulin IgE being a key regulator of the reagin-mediated immune response in the pathogenesis of brucellosis. The increased production of the IL-5 and IL-7 markers is associated with the activation of the adaptive immune response in brucellosis aimed at the protection against the intracellular pathogen.

Conclusion. Brucellosis infection is associated with an imbalance between pro- and anti-inflammatory components of the cytokine system. This study showed that the most diagnostically significant markers in the pathogenesis of the disease are IL-1 β , IL-12p70, and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF).

Keywords: brucellosis; inflammation; proinflammatory cytokines; anti-inflammatory cytokines

For citation: Sarkisyan N.S., Kulichenko A.N., Kalashnikova M.V., Kovalevich N.I. Analysis of cytokine concentrations in patients with acute brucellosis in the assessment of systemic inflammation. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya*. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal). 2024; 68(4): 38–44. (In Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2024.04.38-44

Author's contribution: concept and design of the study, conducting research, collecting and describing material, preparing illustrative material – Sarkisyan N.S.; concept and design of the study, editing the article – Kulichenko A.N.; preparation of illustrative material, analysis of scientific literature – Kalashnikova M.V.; conducting research – Kovalevich N.I. Approval of the final version of the article—all co-authors.

For correspondence: Nushik S. Sarkisyan, head of the department of consulting and preventive work – clinical laboratory diagnostics doctor, candidate of medical sciences, e-mail: nyshik25@yandex.ru

Information about the authors:

Sarkisyan N.S., <https://orcid.org/0000-0003-3512-5738>Kulichenko A.N., <https://orcid.org/0000-0002-9362-3949>Kalashnikova M.V., <https://orcid.org/0009-0003-2247-0425>Kovalevich N.I., <https://orcid.org/0000-0002-3695-125X>**Financing.** The work had no sponsorship.**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 11.09.2024

Accepted 14.11.2024

Published 20.12.2024

Введение

Бруцеллёз представляет собой общий генерализованный инфекционный процесс, характеризующийся бактериемией, незавершённым фагоцитозом, внутриклеточным паразитированием, персистенцией, разви-

тием локальной и системной воспалительной реакцией, сенсибилизацией организма бруцеллами.

Для элиминации бруцелл из организма хозяина необходимо формирование адаптивного клеточного им-

мунитета, опосредованного Т-хелперами 1 типа (Th1). Образование пула CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, специфичных к бруцеллам, в первую очередь, требует распознавания патогена системой врожденного иммунитета и дальнейшей эффективной презентации антигенов эффекторным клеткам. Доказано, что несостоятельность врожденных иммунных механизмов противодействия бруцеллам сопровождается неполноценной Th1-иммунной реакцией и Т-клеточной анергией, что является одной из основных причин хронизации инфекции [1, 2].

Значительную роль в формировании иммунного ответа играют цитокины, им отводится ключевое значение в защите от бруцеллезной инфекции за счет участия как во врожденных, так и адаптивных иммунных реакциях иммунитета, сопровождающийся продукцией про- и противовоспалительных цитокинов. Бруцеллезная инфекция нарушает функцию Th1-клеток (CD8) и Th2-клеток (CD4), приводя к изменению экспрессии интерлейкинов. Прогрессирование инфекции в основном связано с цитокинами, синтезируемыми клетками Th2- типа: ФНО- α , ИНФ- γ , ИЛ-2, ИЛ-10 [3]. Продукция провоспалительных цитокинов играет основополагающую роль для сохранения *Brucella spp.* в тканях хозяина. Типичный тканевой ответ на бруцеллезную инфекцию — гранулематозное воспаление — защитная реакция макроорганизма, направленная на локализацию патогена ввиду несостоятельности фагоцитарных механизмов в отношении бруцелл [4].

Изучение инфекционного процесса посредством анализа цитокинового профиля позволит прогнозировать течение инфекции, исход заболевания и оценить эффективность фармакотерапии. Учет динамики показателей про- и противовоспалительных профилей цитокинов у больных острым бруцеллезом, даст возможность охарактеризовать реакцию иммунной системы при данной патологии.

Цель исследования — патофизиологическая оценка развития системного воспаления при остром бруцеллезе на основании определения уровня цитокинов в сыворотке крови.

Методика

Исследован клинический материал (сыворотка крови) от 22 человек с лабораторно подтвержденным диагнозом «Острый бруцеллез», поступивших в 2022 г. в инфекционное отделение, специализированное по диагностике, лечению и профпатологии бруцеллеза ГБУЗ СК «Городская клиническая больница № 2» г. Ставрополя и ГБУ Республики Дагестан «Республиканский центр инфекционных болезней, профилактики и борьбы со СПИДом им. С.М. Магоме-

дова». Образцы крови были получены при поступлении больного в стационар. Срок заболевания больных бруцеллезной инфекцией составил от 2 до 6 недель.

Критерии исключения из исследования: острые инфекционные заболевания (кроме бруцеллеза), обострение тяжелых соматических заболеваний, опухоли любой локализации, диффузные заболевания соединительной ткани.

Отбор и рандомизацию больных бруцеллезом производили в соответствии с индивидуальными регистрационными картами больных (истории болезни) с учетом классификации клинических форм бруцеллеза по Г.П. Рудневу (1955). Все больные острым бруцеллезом имели среднюю степень тяжести течения болезни, в фазе компенсации. По характеру очаговых поражений преобладала комбинированная форма (локомоторная и висцеральная) бруцеллеза.

Все обследуемые дали информированное добровольное согласие на участие в настоящих исследованиях (согласно Федеральному закону «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» от 21.11.2011 № 323-ФЗ, ред. от 30.12.2021). Клинические исследования одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России (заключение локального этического комитета № 109 от 19 мая 2022).

Преаналитический этап лабораторных исследований проводили в соответствии с существующими приказами и рекомендациями Министерства здравоохранения РФ по контролю качества лабораторных исследований. Образцы венозной крови забирали в пробирку с активатором свертывания. Обеззараживание исследуемого материала (крови) осуществляли в соответствии с СанПиНом 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».

Исследование уровня иммунологических маркеров проводили на анализаторе BIO-PLEX 200 с использованием мультиплексной панели Bio-Plex Pro™ Human Th17 Cytokine. Анализ уровня цитокинов проводился в соответствии с инструкцией к тест-системе. Необходимый объем исследуемой сыворотки, составил 50 мкл. Анализ биоматериала проводился в трех повторях, расчёт концентрации интерлейкинов осуществлялся посредством программного обеспечения производителя (Bio-Rad, США).

Для доказательства нормальности распределения данных использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Проведен расчёт доверительного интервала для среднего значения по формуле: $\Delta = \frac{\delta}{\sqrt{n}} z_{\alpha}$, где δ — стандартное отклонение; n — объем выборки; z_{α} — кван-

тиль, определяемый по таблице нормального распределения [5].

Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных показал увеличение уровня следующих интерлейкинов: IL-1 β – 1,43 $\pm$ 0,55 пг/мл, IL-5 составил 58,03 $\pm$ 6,27 пг/мл, IL-7 – 18,58 $\pm$ 6,75 пг/мл, IL-10 – 5,63 $\pm$ 0,97 пг/мл, IL-12p70 – 27,7 $\pm$ 4,26 пг/мл, а также G-CSF (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) 11,7 $\pm$ 3,27 пг/мл, относительно референтных данных ($p \leq 0,05$). Статистическая значимость различий по остальным цитокинам ($p \geq 0,05$). Данные представлены в **таблице**. Графически на **рисунке** по каждому цитокину отражен диапазон концентрации (min/max), а также среднее значение концентрации.

В ходе проведенного исследования установлено, что у 13,6 % обследуемых отмечалось повышение концентрации IL-1 β – 1,43 пг/мл (95% ДИ: 1,21 $\div$ 1,65) это связано с тем, что интерлейкин-1 β участвует в первич-

ной стадии иммунного ответа: активирует лимфоциты (Т-хелперы) и способствует трансформации В-лимфоцитов в плазматические клетки, которые, в свою очередь, участвуют в образовании антител [6]. Интерлейкин-1 β играет ключевую роль в развитии и регуляции неспецифической защиты и специфического иммунитета, одним из первых включается в ответную реакцию организма при действии патогенных микроорганизмов [7]. Основной биологической функцией провоспалительного IL-1 β является, ограничение распространения патогенного агента, его элиминация, удаление из организма. Однако при определенных условиях (интенсивная, продолжающаяся антигенная стимуляция, дефект любого звена иммунной системы, длительная персистенция возбудителя) развивается прогрессирующий патологический процесс, при котором цитокины из фактора защиты могут стать фактором «агрессии», негативно сказывающимся на течении заболевания [7]. Такие изменения можно считать закономерными при бруцеллезной инфекции, учитывая длитель-

Значения концентрации цитокинов у больных острым бруцеллезом в сравнении с референтными данными
Cytokine concentration values in patients with acute brucellosis in comparison with reference data

Исследуемый показатель	*Нормальная концентрация в диапазоне, пг/мл	Наблюдаемая концентрация, пг/мл	Доверительный интервал, (ДИ)
IL-1 β	<0,70	0,05-5,04	1,43 (1,21 $\div$ 1,65)**
IL-2	2,0-90,0	0,11-35,84	11,36 (10,09 $\div$ 12,63)
IL-4	0,06-3,0	0,74-7,65	2,06 (1,73 $\div$ 2,19)
IL-5	1,0-7,0	9,44-93,57	58,03 (55,4 $\div$ 60,25)**
IL-6	0,5-9,0	0,59-13,61	4,01 (3,71 $\div$ 4,31)
IL-7	0,60-13,0	3,77-35,18	18,58 (15,70 $\div$ 21,40)**
IL-8	0,40-116,0	2,39-72,2	24,81 (21,24 $\div$ 28,38)
IL-10	0,40-2,0	2,02-23,87	5,63 (5,23 $\div$ 6,03)**
IL-12(p70)	3,0-6,0	7,23-79,74	27,79 (26,0 $\div$ 29,57)**
IL-13	0,8-9,0	0,07-21,69	2,51 (2,09 $\div$ 2,93)
IL-17A	2,0-31,0	0,73-24,1	6,37 (5,12 $\div$ 7,62)
G-CSF	< 1,5	0,26-51,47	11,78 (10,42 $\div$ 13,14)**
GM-CSF	3,0-122	6,43-34,3	14,95 (14,41 $\div$ 15,49)
IFN- γ	7,0-124,0	0,09-11,94	2,84 (2,06 $\div$ 3,62)
MCP-1	2,0-48,0	1,46-50,94	9,76 (8,52 $\div$ 11,0)
MIP-1 β	5,0-47,0	1,19-56,82	18,97 (17,42 $\div$ 20,42)
TNF- α	6,0-98,0	2,02-118,1	22,57 (19,93 $\div$ 25,21)

Примечание. Нормальные физиологические уровни цитокинов человека с использованием цитокиновых анализов Bio-Plex Pro™. Бюллетень 6029, ред. А, США/ЕГ. ** – $p \leq 0,05$ уровень значимости доверительного интервала цитокинов.

Note. Normal physiological levels of human cytokines using Bio-Plex Pro™. Cytokine Assays Bulletin 6029 Rev A US/EG.

** – $p \leq 0,05$ significance level of the cytokine confidence interval.

ную внутриклеточную персистенцию патогенного микроорганизма.

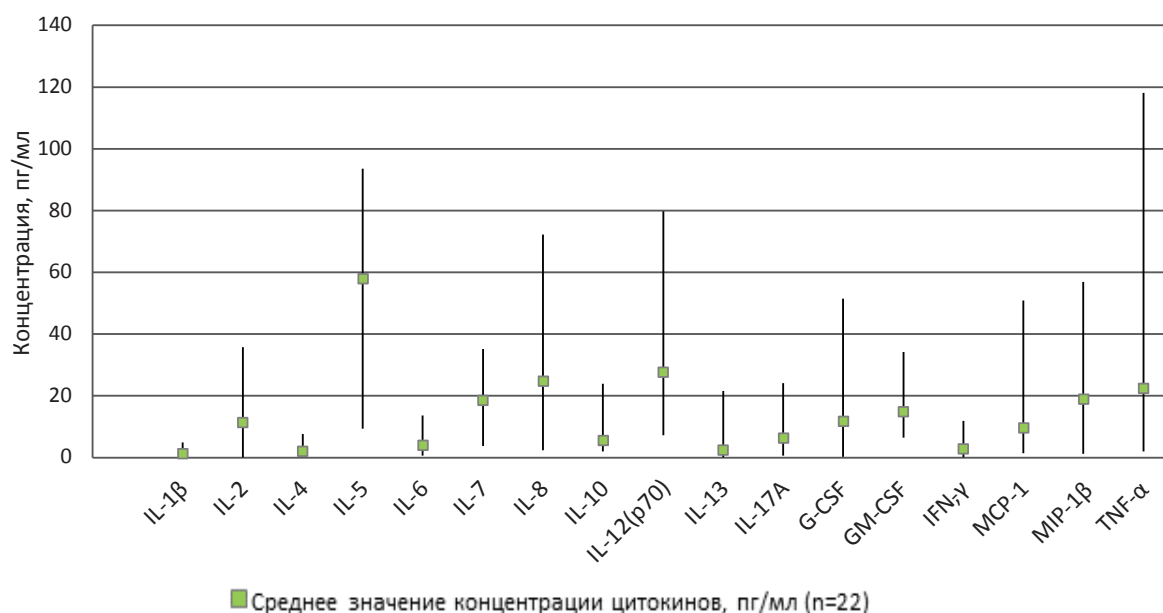
В обследуемой группе больных острым бруцеллёзом у 31,6 %, показано увеличение продукции IL-5 — 58,03 пг/мл (95% ДИ: 55,4÷60,25), что сопоставимо с данными научных исследований [8] в которых предполагается, что стимуляция IL-5 иммунных клеток представляет собой особый механизм защиты при системном воспалении. IL-5 цитокин, продуцирующийся Th2 клетками, индуцирующий пролиферацию, дифференцировку эозинофилов и активацию В-клеток [9], выполняющий ключевые патофизиологические функции посредством специфического рецептора (IL-5R), который экспрессируют преимущественно эозинофилы [10]. IL-5 снижает концентрации IL-6 и TNF- α , подавляя системную воспалительную реакцию, вызванную сепсисом [11]. Касательно бруцелллёзной инфекции в острую стадию в период эндотоксинамии, бактериемии можно сделать предположение, что повышенный синтез IL-5 — компенсаторно-защитный механизм, направленный на снижение воспалительного ответа.

Повышение синтеза IL-7 отмечалось у 18,1 % обследуемых больных с диагнозом острый бруцеллёз; в среднем концентрация данного интерлейкина составила 18,58 пг/мл (95% ДИ: 15,70÷21,40). Согласно данным литературы роль IL-7 в иммунном ответе при инфекциях, вызванных внутриклеточными бактерия-

ми, может быть опосредована механизмом усиленной секреции провоспалительных цитокинов — IL-1 β , IL-6 и TNF- α [12]. Наши исследования продемонстрировали увеличение уровня IL-1 β , значения концентраций IL-6 и TNF- α были сопоставимы с референсными данными. IL-7 — цитокин, продуцирующийся клетками стромы костного мозга, селезёнки, тимуса, кератиноцитами, дендритными и эпителиальными клетками; способствует созреванию и пролиферации предшественников В и Т-лимфоцитов и естественных клеток-киллеров [9, 13].

Кроме того, результат исследования J.A. Van Rooy и соавт. показал, что IL-7 может вызывать разрушение суставов посредством иммунной активации; под действием IL-1 и IL-6 увеличивается продукция IL-7, который индуцирует выработку протеаз хондроцитами, а именно синтез металлопротеиназы — MMP-13 приводит к усиленному высвобождению протеогликанов из хрящевого матрикса и деградации хрящевой ткани, способствуя разрушению суставов при остеоартрите и других заболеваниях опорно-двигательного аппарата [14].

Данный патофизиологический механизм, возможно, может быть ключевым в поражении костно-суставной системы у больных бруцеллёзом, ввиду особенностей патогенеза обусловленной длительной персистенцией возбудителя. Анализ основных клинических проявлений у больных острой формой бру-



Значения концентрации цитокинов у больных острым бруцеллёзом.

Values of cytokine concentration in patients with acute brucellosis.

целлѐза по данным выписок из историй болезни показал наличие лихорадки различной степени выраженности, артралгии и гепатоспленомегалии.

Усиленная секреция IL-10 — 5,63 пг/мл (95% ДИ: 5,23÷6,03), IL-12p70 — 27,79 пг/мл (95% ДИ: 26,0÷29,57) отмечалась у 26,3% обследуемых, важной особенностью IL-10 в иммуногенезе бруцеллѐза является его способность стимулировать синтез IgE, участвовать в формировании реакин-опосредованной специфической сенсибилизации организма в начальный период заболевания [4]. В поздних стадиях бруцеллѐзной инфекции увеличение продукции IL-10 способствует супрессии защитного Th1 ответа, что позволяет бруцеллам ускользать от механизмов врожденного иммунного ответа, и внутриклеточно персистировать в клетках макрофагально-моноцитарной системы, впоследствии приводя к хроническому течению инфекции. IL-10 относится к противовоспалительному иммунорегуляторному цитокину, который может подавлять иммунный ответ на *B. abortus*, влияя как на эффекторную функцию макрофагов, так и на выработку IFN- γ [15]. Концентрация другого противовоспалительного цитокина — IL-4 показала статически не значимый результат в настоящем исследовании. Сведения, касающиеся роли интерлейкина-4 при бруцеллѐзе у людей недостаточны, но имеются данные экспериментального моделирования бруцеллѐзной инфекции на биомоделях, где показано, что уровень интерлейкина-4 оставался в пределах референсных значений, что связано с преобладанием Th-1 иммунного ответа [16]. Необходимо дальнейшее исследование для более детального понимания участия IL-4 в иммунопатогенезе бруцеллѐза у людей.

IL-12 ключевой цитокин, усиливающий клеточно-опосредованный иммунный ответ, стимулирующий Th1 типа, продукцию IFN- γ и пролиферацию Т-лимфоцитов, натуральных киллеров [9]. Усиление иммунного ответа по Th1-типу имеет важное значение для защиты хозяина от внутриклеточных патогенов [17].

Полученные данные показали повышение G-CSF у больных острым бруцеллѐзом в 100 % случаев, среднее значение концентрации данного цитокина составило — 11,78 пг/мл (95% ДИ: 10,42÷13,14). При системных бактериальных инфекциях отмечается усиленная продукция и высвобождение нейтрофилов из костного мозга в кровотоки [18]. G-CSF — гемопоэтический цитокин, продуцирующийся моноцитами/макрофагами, фибробластами, эндотелиальными клетками [19], стимулирующий гранулоцитопоез, увеличивающий число нейтрофилов в периферической крови, усиливающий их фагоцитарную и хемотаксическую активность [20]. Эндотелиальные клетки распознают циркулирующие

в системном кровотоке структурные компоненты бактерий (липополисахарид — ЛПС), посредством рецептора TLR4, индуцируя повышенную продукцию G-CSF [13]. Можно предположить, что в острую фазу при эндогенной интоксикации ЛПС бруцелл инициируют запуск клеток гранулоцитопоеза, посредством стимуляции эндотелиоцитов, приводя к усиленной секреции G-CSF.

Заключение

Системный характер бруцеллѐзной инфекции, обусловлен длительной персистенцией бруцелл в инфицированных тканях, приводящей к продолжительной воспалительной альтерации. Липополисахаридные комплексы бруцелл инициируют развитие воспалительной реакции, в результате происходит запуск и активация клеточных функций, связанных с синтезом про- и противовоспалительных цитокинов. Результаты исследования свидетельствуют о повышении секреции медиаторов воспаления IL-1 β , IL-12p70, способствующих активации нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов крови, впоследствии приводящих к усиленному синтезу G-CSF. Данные цитокины являются ключевыми в инициации клеточно-опосредованного иммунного ответа при бруцеллѐзной инфекции. Противовоспалительный цитокин (IL-10), продуцируемый Т-хелперами 2 типа (Th2) стимулирует секрецию иммуноглобулина (IgE), являясь ключевым регулятором реакин-опосредованного иммунного ответа в патогенезе бруцеллѐза. Увеличение продукции маркеров — IL-5, IL-7, связано с активацией адаптивного иммунного ответа при бруцеллѐзе, направленной на защиту от внутриклеточного патогена. При бруцеллѐзе наблюдаются дефекты как в клеточном, так и гуморальном звеньях иммунитета. Ключевая роль принадлежит клеточному иммунитету и дисбалансу Th1 типа, про- и противовоспалительных цитокинов. При этом данные, касающиеся состояния разных классов цитокинов при бруцеллѐзе, малочисленны и противоречивы. Исследование уровня цитокинов при бруцеллѐзе позволяет проанализировать работу иммунной системы, оценить степень иммунологических сдвигов и дисбаланса в продукции цитокинов. Защитный иммунитет против *B. abortus* связан с синтезом провоспалительных цитокинов в ответе по Th1-типу, в связи с этим бруцеллы стремятся избежать защитного иммунного ответа этого типа и стимулируют продукцию противовоспалительного цитокина IL-10. Дальнейшее изучение цитокинового профиля в развитии и поддержании системного воспаления при остром бруцеллѐзе позволит провести оценку участия про- и противовоспалительных цитокинов в иммунопатогенезе бруцеллѐзной инфекции.

Литература

(п.п. 1-4; 8; 10-14; 17-20 см. References)

5. Урбах В.Ю. *Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях*. Акад. мед. наук СССР. М.: Медицина; 1975.
6. Саркисян Н.С., Куличенко А.Н., Ковалевич Н.И., Санникова И.В., Махиня О.В. Комплексная оценка цитокинового профиля, протеинограмм и белков острой фазы воспаления у пациентов с острым бруцеллезом. *Иммунология*. 2021; 42(5): 511–7. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-5-511-51724>
7. Нагоева М.Х., Маржохова М.Ю., Афашагова М.М. Изучение роли цитокинового профиля при бактериальных ангиах. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; (6). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=23625> (дата обращения: 05.09.2024).
9. Сташкевич Д.С., Филиппова Ю.Ю., Бурмистрова Д.С. *Актуальные вопросы иммунологии: система цитокинов, биологическое значение, генетический полиморфизм, методы определения: учебное пособие*. Челябинский государственный университет. Цицеро, 2016.
15. Бруцеллёз. *Современное состояние проблемы*. Под ред. Онищенко Г.Г., Куличенко А.Н. Ставрополь: ООО «Губерния», 2019.
16. Юнси Г.А., Василенко С.А., Фельдман Е.И., Хайретдинова З.З. Гранулоцитарный колонистимулирующий фактор: реалии и перспективы использования в клинической медицине. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2017; 7(3): 100-5.

References

1. Fernandes D.M., Baldwin C.L. Interleukin-10 downregulates protective immunity to Brucella abortus. *Infection and Immunity*. 1995; 63(3): 1130-3. <https://doi.org/10.1128/iai.63.3.1130-1133.1995>
2. Forestier C., Deleuil F., Lapaque N., Moreno E., Gorvel J.P. Brucella abortus lipopolysaccharide in murine peritoneal macrophages acts as a down-regulator of T cell activation. *Immunology*. 2000; 165(9): 5202-10. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.165.9.5202>.
3. Tang Y., Ma Ch., Sun Hu., Yang S., Yu F., Li X., et al. Serum Levels of Seven General Cytokines in Acute Brucellosis Before and After Treatment. *Infect Drug Resist*. 2021; 14: 5501-10. <https://doi.org/10.2147/IDR.S341331>
4. De Jong M.F., Tsois R.M. Brucellosis and type IV secretion. *J. Future Microbiology*. 2012; 7(1): 47-58. <https://doi.org/10.2217/fmb.11.136>
5. Urbakh V.Yu. *Statistical analysis in biological and medical research. [Statisticheskii analiz v biologicheskikh i meditsinskikh issledovaniyakh]*. Akad. med. nauk SSSR. Moscow: Meditsina, 1975. (in Russian)
6. Sarkisyan N.S., Kulichenko A.N., Kovalevich N.I., Sannikova I.V., Makhinya O.V. Comprehensive assessment of the cytokine profile, proteinograms and proteins of the acute phase of inflammation in patients with acute brucellosis. *Immunologiya*. 2021; 42(5): 511–7. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-5-511-51724> (in Russian)
7. Nagoeva M.Kh., Marzhokhova M.Yu., Afashagova M.M. Study of the role of cytokine profile in bacterial tonsillitis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015. (6). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=23625> (дата обращения: 05.09.2024). (in Russian)
8. Linch S.N., Danielson E.T., Kelly A.M., Tamakawa R.A., Lee J.J., Gold J.A. Interleukin 5 is protective during sepsis in an eosinophil-independent manner. *Amer J Respir Crit Care Med*. 2012; 186(3): 246-54. <https://doi.org/10.1164/rccm.201201-0134OC>
9. Stashkevich D.S., Filippova Yu.Yu., Burmistrova D.S. *Current issues in immunology: cytokine system, biological significance, genetic polymorphism, determination methods: Ucheb. Posobie. [Aktual'nye voprosy immunologii: sistema tsitokinov, biologicheskoe znachenie, geneticheskii polimorfizm, metody opredeleniya: uchebnoe posobie]*. Chelyabinskii gosudarstvennyi universitet. Cicero, 2016. (in Russian)
10. Varricchi G., Bagnasco D., Borriello F., Heffler E., Canonica G.W. Interleukin-5 pathway inhibition in the treatment of eosinophilic respiratory disorders: evidence and unmet needs. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2016; 16(2): 186-200. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000251>
11. Wei B., Chen Y., Zhou W., Li X., Shi L., Liao S. Interleukin IL-5 alleviates sepsis-induced acute lung injury by regulating the immune response in rats. *Bioengineered*. 2021; 12(1): 2132-9. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1930746>
12. Maeurer M.J., Trinder P., Hommel G., Walter W., Freitag K., Atkins D., et al. Interleukin-7 or interleukin-15 enhances survival of Mycobacterium tuberculosis-infected mice. *Infect Immun*. 2000; 68(5): 2962-70. <https://doi.org/10.1128/IAI.68.5.2962-2970.2000>
13. Huang J., Long Z., Jia R., Wang M., Zhu D., Liu M., et al. The broad immunomodulatory effects of IL-7 and its application in vaccines. *Frontiers in immunology*. 2021; 12: 680442. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.680442> eCollection 2021
14. Van Roon J.A., Lafeber F.P. Role of interleukin-7 in degenerative and inflammatory joint diseases. *Arthritis research & therapy*. 2008; 10(2): 107. <https://doi.org/10.1186/ar2395>
15. *Brucellosis. Current state of the problem. [Brucellyoz. Sovremennoe sostoyanie problem]*. Ed. G.G. Onishchenko, A.N. Kulichenko. Stavropol': ООО «Губерния», 2019. (in Russian)
16. Yuns G.A., Vasilenko S.A., Feldman E.I., Khayretdinova Z.Z. Granulocyte colony-stimulating factor: realities and prospects for use in clinical medicine. *Krymskii zhurnal eksperimental'noi i klinicheskoi meditsiny*. 2017; 7(3): 100-5. (in Russian)
17. Mora-Cartín R., Gutiérrez-Jiménez C., Alfaro-Alarcón A., Chaves-Olarte E., Chacón-Díaz C., Barquero-Calvo E., et al. Neutrophils dampen adaptive immunity in brucellosis. *Infect. Immun*. 2019; 87(5): e00118-19. <https://doi.org/10.1128/IAI.00118-19>
18. Hamza T., Barnett J.B., Li B. Interleukin 12 a key immunoregulatory cytokine in infection applications. *International journal of molecular sciences*. 2010; 11(3): 789-806. <https://doi.org/10.3390/ijms11030789>
19. Boettcher S., Gerosa R.C., Radpour R., Bauer J., Ampenberger F., Heikenwalder M., et al. Endothelial cells translate pathogen signals into G-CSF-driven emergency granulopoiesis. *Blood*. 2014; 124(9): 1393-403. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-04-570762>
20. Jing W., Guo X., Qin F., Li Y., Wang G., Bi Y., et al. G-CSF shifts erythropoiesis from bone marrow into spleen in the setting of systemic inflammation. *Life science alliance*. 2020. <https://doi.org/10.26508/lsa.202000737>

Сведения об авторах:

Саркисян Нушик Сааковна, канд. мед. наук, зав. отделом консультационно-профилактической работы, врач клин. лаб. диагностики, ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Роспотребнадзора;

Куличенко Александр Николаевич, доктор мед. наук, проф., акад. РАН, директор ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Роспотребнадзора;

Калашикова Мария Владимировна, врач клинической лабораторной диагностики научно-профилактической клинико-диагностической работы, ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Роспотребнадзора;

Ковалевич Надежда Игоревна, канд. мед. наук, зав. клинико-диагностической лаб., ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России.