

ПЕРСПЕКТИВА ОЦЕНКИ АНТИГЕНРЕАКТИВНОСТИ ЛИМФОЦИТОВ *IN VITRO* ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО БРУЦЕЛЛЕЗА

М.В. Костюченко¹, Д.Г. Пономаренко¹, Е.Л. Ракитина¹, О.В. Логвиненко¹,
И.В. Санникова², Д.А. Дейнека², О.Г. Голубь³

¹ ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, г. Ставрополь, Россия

² ФГБОУ ВПО Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Ставрополь, Россия

³ ГБУЗ СК Городская клиническая больница г. Ставрополя, г. Ставрополь, Россия

Резюме. Бруцеллез остается одной из наиболее актуальных опасных инфекций в регионах с развитым животноводством. Исключительный полиморфизм симптомов, многообразие форм болезни, малая информативность результатов рутинного лабораторного общеклинического обследования нередко приводят к диагностическим ошибкам на догоспитальном этапе. Усовершенствование комплекса лабораторной диагностики бруцеллезной инфекции требует разработки современных дополнительных методов верификации, основанных на клеточных факторах иммунитета как ведущих в иммуногенезе и патогенезе бруцеллеза. Учитывая ведущую роль клеточного иммунитета в формировании защиты от большинства бактериальных особо опасных инфекций, изучение клеточной реакции в ответ на антигенную стимуляцию следует считать наиболее информативным (маркерным) и объективным при оценке иммунологической перестройки организма при болезни или вакцинации. Перспективными показателями специфической клеточной антигенреактивности могут выступать следующие маркеры (рецепторы) активации лимфоцитов: CD25 — высокоаффинный рецептор интерлейкина 2 (IL-2Ra), маркер ранней активации Т-лимфоцитов; HLA-DR — антиген главного комплекса гистосовместимости класса II, экспрессия маркера ассоциирована не только с поздней, но и с длительной активацией лимфоцитов; CD95 (Fas, APO-1) — рецептор индукции апоптоза («клеточной смерти»), маркер «поздней» активации (представлен преимущественно на CD4⁺ лимфоцитах) и Fas L (CD178) — рецептор индукции апоптоза, экспрессируется в основном на CD8⁺ клетках. Цель работы — оценить возможность и перспективность применения технологии проточной цитофлуориметрии и клеточных тестов *in vitro* для диагностики острого бруцеллеза. В исследовании участвовало 35 человек с диагнозом «острый бруцеллез» и 12 человек — не больные, не переболевшие бруцеллезом, не вакцинированные против бруцеллеза (контрольная группа). Материалом исследования послужила венозная кровь. Определяли количество лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы CD25, HLA-DR, CD95, CD95L (CD178) при активации специфическим антигеном. Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием приложений Microsoft Excel 2010. В ходе исследования установлено, что интенсивность антиген-стимулированной активации лимфоцитов *in vitro* можно использовать в качестве маркера острой бруцеллезной инфекции у человека. Наиболее перспективными показателями активации лимфоцитов *in vitro*, можно считать рецепторы к IL-2 (CD25)

Адрес для переписки:

Костюченко Марина Владимировна
355035, Россия, г. Ставрополь, ул. Советская, 13–15,
ФКУЗ Ставропольский противочумный институт
Роспотребнадзора.
Тел.: 8 (906) 442-67-27 (моб.). Тел./факс: 8 (8652) 26-03-12.
E-mail: marina.costyucheno@yandex.ru

Contacts:

Marina V. Kostyuchenko
355035, Russian Federation, Stavropol, Sovetskaya str., 13–15,
Stavropol Plague Control Research Institute.
Phone: +7 (906) 442-67-27 (mobile). Phone/fax: 8 (8652) 469-79-20.
E-mail: marina.costyucheno@yandex.ru

Библиографическое описание:

Костюченко М.В., Пономаренко Д.Г., Ракитина Е.Л., Логвиненко О.В., Санникова И.В., Дейнека Д.А., Голубь О.Г. Перспектива оценки антигенреактивности лимфоцитов *in vitro* для диагностики острого бруцеллеза // Инфекция и иммунитет. 2017. Т. 7, № 1. С. 91–96. doi: 10.15789/2220-7619-2017-1-91-96

© Костюченко М.В. и соавт., 2017

Citation:

Kostyuchenko M.V., Ponomarenko D.G., Rakitina E.L., Logvinenko O.V., Sannikova I.V., Dejneka D.A., Golub O.G. Perspective of *in vitro* lymphocytes antigenicity evaluation for the diagnostics of acute brucellosis // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 91–96. doi: 10.15789/2220-7619-2017-1-91-96

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-2017-1-91-96>

и маркеры апоптоза — CD95, CD95L (CD178). Таким образом, проведенные исследования указывают на возможность и реальную перспективу использования технологии проточной цитофлуориметрии и клеточных тестов *in vitro* для диагностики острого бруцеллеза.

Ключевые слова: бруцеллез, проточная цитофлуориметрия, антигенреактивность лимфоцитов, диагностика острого бруцеллеза, тест антигенной стимуляции клеток, маркеры активации лимфоцитов.

PERSPECTIVE OF *IN VITRO* LYMPHOCYTES ANTIGENICITY EVALUATION FOR THE DIAGNOSTICS OF ACUTE BRUCELLOSIS

Kostyuchenko M.V.^a, Ponomarenko D.G.^a, Rakitina E.L.^a, Logvinenko O.V.^a, Sannikova I.V.^b, Dejneka D.A.^b, Golub O.G.^c

^a Stavropol Plague Control Research Institute, Stavropol, Russian Federation

^b Stavropol State Medical University of Minzdrav of Russia, Stavropol, Russian Federation

^c City Clinical Hospital of Stavropol, Stavropol, Russian Federation

Abstract. The brucellosis remains to one of the most urgent dangerous infections in regions with developed livestock production. An exclusive polymorphism of symptoms, variety of forms of a disease, small informational content of results of routine laboratory all-clinical inspection, quite often leads to diagnostic mistakes at a pre-hospital stage. Improvement of a complex of laboratory diagnosis of a brucellosis infection demands development of the modern padding methods of verification based on cell-like factors of immunity as leaders in an immunogenesis and a pathogenesis of a brucellosis. Considering the leading role of cell-like immunity in formation of protection against the majority of bacteriemic especially dangerous infections, studying of cell-like reaction in response to antigenic stimulation, it is necessary to consider the most informative (marker) and objective at assessment of immunologic reorganization of an organism at a disease or vaccination. The following markers (receptors) of activation of lymphocytes can act as perspective indexes of a specific cell-like antigenreactivity: CD25 — a high-affine receptor of interleukin 2 (IL-2Ra), a marker of early activation of T-lymphocytes; HLA-DR — an antigen of the main complex of a histocompatibility of a class II, an expression of a marker is associated not only with late, but also long-lived activation of lymphocytes; CD95 (Fas, APO-1) — a receptor of an induction of an apoptosis (“cell death”), a marker of “late” activation (CD4⁺ lymphocytes is presented mainly) and Fas L (CD178) — a receptor of an induction of an apoptosis, expresses generally on CD8⁺ cages. The work purpose — to estimate an opportunity and prospects of use of technology of a flowing cytofluorometry and the *in vitro* cell tests for diagnosis of a acute brucellosis. 35 people with the diagnosis “Acute brucellosis” and 12 people — not the patients who did not have a brucellosis, are not vaccinated against a brucellosis (control group) participated in a research. Blue blood served as material of a research. Defined quantity of the lymphocytes expressing receptors of CD25, HLA-DR, CD95, CD95L (CD178) at activation by a specific antigen. The received results processed statistically with use of Microsoft Excel 2010. During the research it is established that intensity an antigen-stimulated activation of lymphocytes of *in vitro*, it is possible to use as a marker of a acute brucellosis infection at the person. The most perspective indexes of activation of lymphocytes of *in vitro*, it is possible to consider receptors to IL-2 (CD25) and apoptosis markers — CD95, CD95L (CD178). Thus, the conducted researches indicate an opportunity and the actual prospect of use of technology of a flowing cytofluorometry and cell-like *in vitro* tests for diagnostics of a acute brucellosis.

Key words: brucellosis, flow cytometry, antigennegative lymphocytes, diagnostics of acute brucellosis, the test antigen stimulation of cells, markers of lymphocyte activation.

Бруцеллез остается одной из наиболее актуальных опасных инфекций в регионах с развитым животноводством [2]. Исключительный полиморфизм симптомов, многообразие форм болезни, малая информативность результатов рутинного общеклинического лабораторного обследования нередко приводит к диагностическим ошибкам на догоспитальном этапе [5]. Следует отметить ограниченные диагностические возможности традиционно используемых методов бактериологической, серологической диагностики и молекулярно-генетических исследований [3, 6, 7, 10].

Известно, что более чем в 70% случаев диагноз «бруцеллез» бактериологически не под-

тверждается, при этом доля таких случаев может существенно увеличиваться за счет больных, до начала обследования получавших антибактериальную терапию [3].

Диагностическая информативность (чувствительность, специфичность) серологических методов варьирует в диапазоне от 65 до 95%, при этом в эндемичных регионах она может быть ниже. Необходимо учитывать, что высокие титры антител почти всегда указывают на наличие бруцеллезной инфекции, однако антитела в низких титрах или их полное отсутствие не исключают возможности заболевания.

В литературе описано достаточное количество случаев, демонстрирующих ненадежность

стандартных серологических тестов для диагностики бруцеллеза. Приводятся результаты клинического наблюдения, в которых бруцеллез был серонегативным во все периоды исследования, при этом из крови больных были выделены культуры бруцелл [7, 8, 9, 15].

Следует иметь в виду, что серологические методы диагностики могут давать ложноположительные результаты при инфекциях, вызванных *Vibrio cholerae*, *Francisella tularensis*, *Yersinia enterocolitica* 0-9, *Salmonella typhimurium* и патогенными эшерихиями.

Недостаточная эффективность существующих методов диагностики бруцеллеза в последующем могут привести к назначению неадекватной этиотропной и патогенетической терапии, что инициирует хронизацию бруцеллезного процесса с высоким риском формирования необратимых органических поражений и инвалидности у больных.

Усовершенствование комплекса лабораторной диагностики бруцеллезной инфекции требует разработки современных дополнительных методов верификации, основанных на клеточных факторах иммунитета, как ведущих в иммуногенезе и патогенезе бруцеллеза [12].

Учитывая ведущую роль клеточного иммунитета в формировании защиты от большинства бактериальных особо опасных инфекций, изучение клеточной реакции в ответ на антигенную стимуляцию следует считать наиболее информативным (маркерным) и объективным при оценке иммунологической перестройки организма при болезни или вакцинации [1].

В настоящее время в лабораторную практику внедрена технология проточной цитофлуориметрии, которая обладает рядом неоспоримых преимуществ — высокая точность, воспроизводимость измерений, надежность и достоверность результатов, возможность анализировать минимальные концентрации клеток и растворенных аналитов в образце, высокая скорость проведения анализа, применение компьютерной техники при регистрации, обработке, накоплении и хранении информации, обеспечение внутреннего и внешнего лабораторного контроля качества исследований [5].

По данным ряда авторов перспективными показателями специфической клеточной антигенреактивности могут выступать следующие маркеры (рецепторы) активации лимфоцитов: CD25 — высокоаффинный рецептор интерлейкина 2 (IL-2R α), маркер ранней активации Т-лимфоцитов; HLA-DR — антиген главного комплекса гистосовместимости класса II, экспрессия маркера ассоциирована не только с поздней, но и длительной активацией лимфоцитов; CD95 (Fas, APO-1) — рецептор индукции апоптоза («клеточной смерти»), маркер «позд-

ней» активации (представлен преимущественно на CD4⁺ лимфоцитах) и Fas L (CD178) — рецептор индукции апоптоза, экспрессируется в основном на CD8⁺ клетках [11, 13, 14].

Цель работы — оценить возможность и перспективность применения технологии проточной цитофлуориметрии и клеточных тестов *in vitro* для диагностики острого бруцеллеза.

Материалы и методы

Обследовали 35 человек с диагнозом «Острый бруцеллез» и 12 человек — не больные, не переболевшие бруцеллезом, не вакцинированные против бруцеллеза (контрольная группа).

Исследования проводили с помощью проточного цитофлуориметра (FACS Calibur, США), используя моноклональные антитела к поверхностным антигенам клеток крови человека (Beckman Coulter, США). Определяли количество лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы CD25, HLA-DR, CD95, CD95L (CD178) при активации специфическим антигеном. Постановку реакции для выявления маркеров активации лимфоцитов *in vitro* осуществляли в течение 24 ч после взятия крови. В качестве специфического антигена использовали бруцеллин (ФГУП «НПО Микроген», Россия), для выявления уровня спонтанной активации использовали стерильный 0,9% раствор NaCl (далее — физ. раствор). Обеззараживание исследуемого материала от больных острым бруцеллезом осуществляли в соответствии с СП 1.3.3118-13 «Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности)».

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием пакета компьютерных программ Microsoft Excel. Определяли основные характеристики описательной статистики: среднее (M), ошибку среднего (m). Достоверность различия средних рассчитывали по критерию Стьюдента (t) для коэффициентов вариации, уровень значимости P выбран менее 0,05.

Результаты

При анализе интенсивности экспрессии рецептора IL-2R α лимфоцитами установлено, что у обследуемых контрольной группы фоновые (без активации) значения в среднем составляли 10,42±1,19%, при активации физ. раствором — 11,12±1,15%, бруцеллином — 12,41±0,98%. В группе больных острым бруцеллезом уровень экспрессии маркера CD25, без активации, составил в среднем 14,71±1,02%, при инкубации с физ. раствором — 13,28±0,99%. Уровень экспрессии лимфоцитами CD25 при стимуляции бруцеллином, статистически значимо увели-

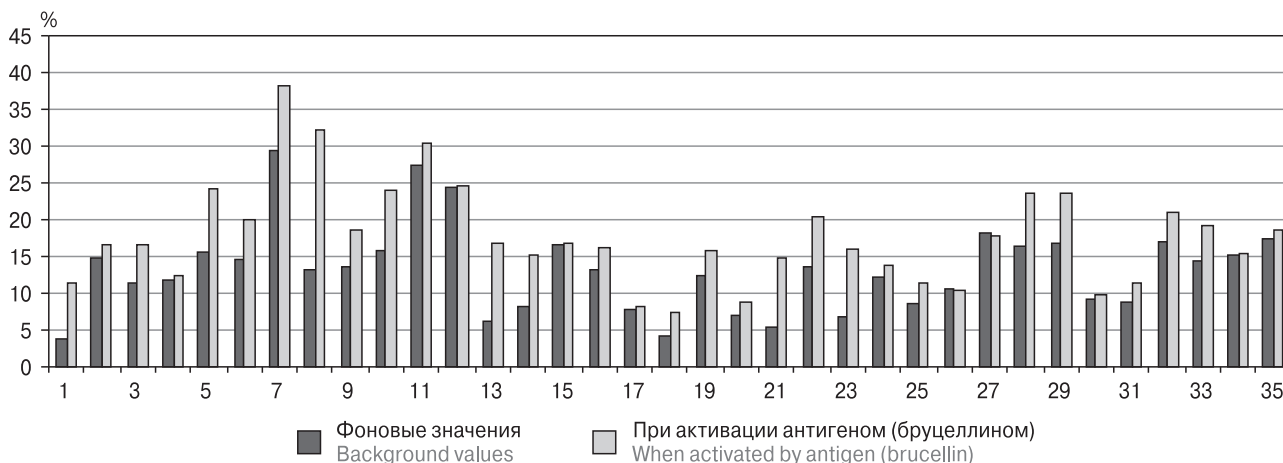


Рисунок 1. Значение интенсивности экспрессии лимфоцитами маркера CD25 у больных острым бруцеллезом (n = 35) при антигенспецифической активации

Figure 1. The value of the intensity of expression of lymphocyte marker CD25 in patients with acute brucellosis (n = 35) with the antigen-specific activation

чился в сравнении с фоновыми значениями и при активации физ. раствором, составив в среднем $17,81 \pm 1,16\%$ ($p \leq 0,05$).

Увеличение интенсивности экспрессии лимфоцитами CD25, более чем на 10% от фоновых (исходных) значений, выявлено у 74,3% (26 человек) обследуемых с острым бруцеллезом (рис. 1).

Оценка уровня экспрессии маркера поздней активации лимфоцитов — HLA-DR — показала, что в контрольной группе фоновые значения составили в среднем $24,93 \pm 2,27\%$, при активации физ. раствором — $25,53 \pm 2,40\%$, бруцеллином — $25,90 \pm 2,49\%$. В группе больных острым бруцеллезом фоновые значения интенсивности экспрессии антигена HLA-DR составили $34,12 \pm 3,02\%$, при стимуляции физ. раствором — $35,74 \pm 2,23\%$, бруцеллином — $41,33 \pm 2,28\%$.

Повышение уровня экспрессии маркеров «поздней активации» более чем на 10% установлено у 54,3% (19 человек) больных острым бруцеллезом.

Анализ активности экспрессии рецептора индукции апоптоза — CD95 — позволил установить, что у людей не больных, не переболевших бруцеллезом, не вакцинированных против бруцеллеза, фоновое количество CD95⁺ лимфоцитов в среднем составило $10,11 \pm 0,71\%$, при инкубации с физ. раствором — $9,72 \pm 0,50\%$, с бруцеллином — $10,04 \pm 0,56\%$. У больных острым бруцеллезом исследуемый показатель (фоновое значение) составил — $22,51 \pm 2,03\%$, при активации физ. раствором $23,76 \pm 1,61\%$. При инкубации лимфоцитов с бруцеллином уровень CD95⁺ лимфоцитов статистически значимо увеличился в среднем до $30,62 \pm 1,60\%$ ($p \leq 0,01$), при

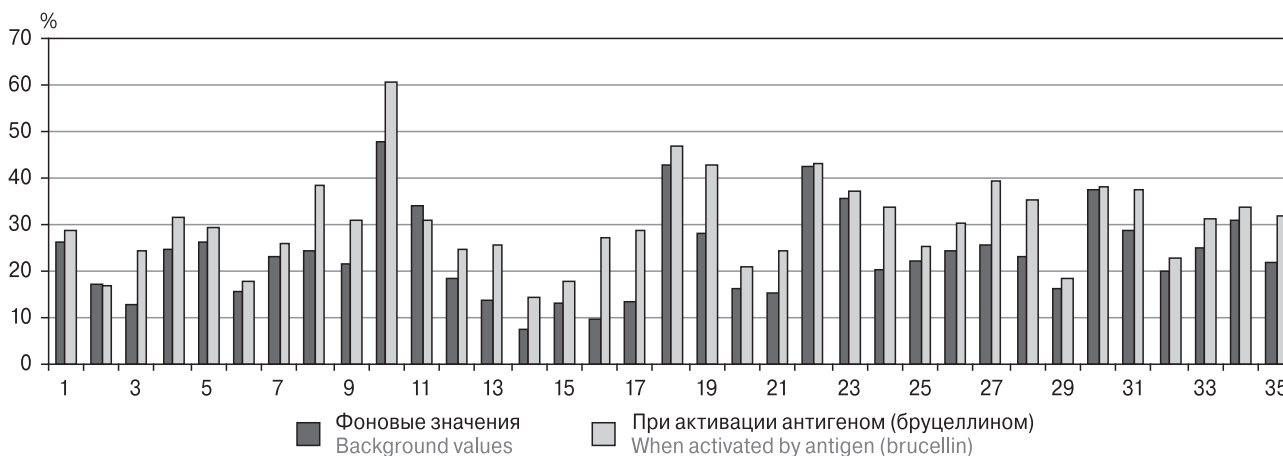


Рисунок 2. Значение интенсивности экспрессии лимфоцитами маркера CD95 у больных острым бруцеллезом (n = 35) при антигенспецифической активации

Figure 2. The value of the intensity of expression of lymphocyte marker CD95 in patients with acute brucellosis (n = 35) with the antigen-specific activation

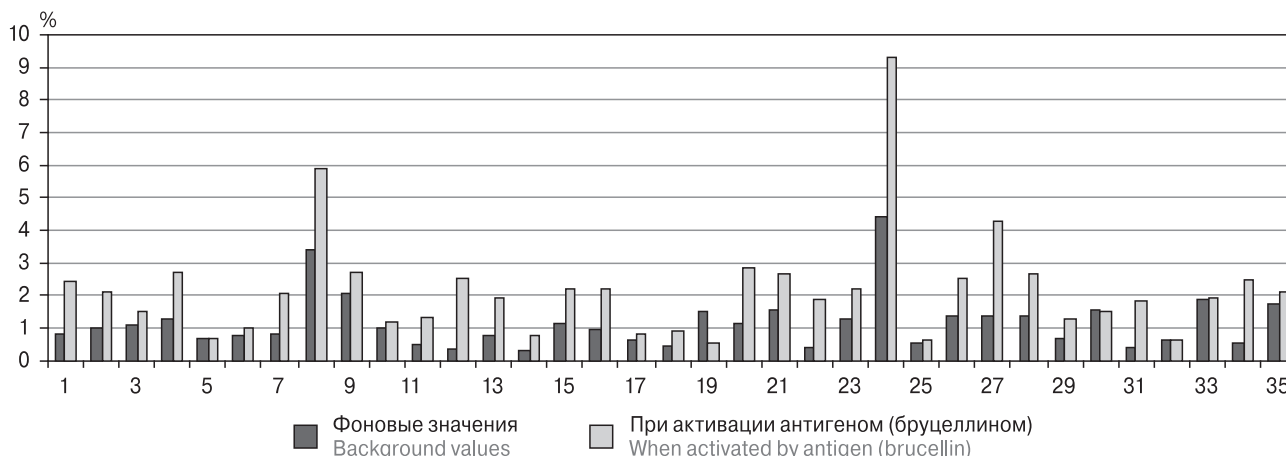


Рисунок 3. Значение интенсивности экспрессии лимфоцитами маркера CD95L (CD178) у больных острым бруцеллезом (n = 35) при антигенспецифической активации

Figure 3. The value of the intensity of expression of lymphocyte marker CD95L (CD178) in patients with acute brucellosis (n = 35) with the antigen-specific activation

этом повышение уровня экспрессии «рецептора смерти», более чем на 10%, зафиксировано у 77,14% (27 человек) обследуемых с острым бруцеллезом (рис. 2).

Исследования интенсивности экспрессии рецептора CD178 показали, что в контрольной группе фоновый уровень CD178⁺ лимфоцитов в крови составил в среднем $0,65 \pm 0,07\%$, при активации физ. раствором — $0,51 \pm 0,03\%$, бруцеллином — $0,61 \pm 0,04\%$. В группе больных острым бруцеллезом фоновое количество CD178⁺ лимфоцитов составило в среднем $1,15 \pm 0,17\%$, при стимуляции клеток физ. раствором — $1,18 \pm 0,14\%$. При активации лимфоцитов бруцеллином количество лимфоцитов, экспрессирующих CD178, статистически достоверно увеличилось в среднем до $2,20 \pm 0,21\%$ ($p \leq 0,05$) (рис. 3).

Также установлено, что у 85,7% (30 человек) больных острым бруцеллезом, повышение интенсивности экспрессии CD178 наблюдалось более чем на 10%.

Таким образом, проведенные исследования указывают на возможность и реальную перспективу использования технологии проточной цитофлуориметрии и клеточных тестов *in vitro* для диагностики острого бруцеллеза.

Установлено, что интенсивность антиген-стимулированной активации лимфоцитов *in vitro*, можно использовать в качестве маркера острой бруцеллезной инфекции у человека. Наиболее перспективными показателями активации лимфоцитов *in vitro*, можно считать рецепторы к IL-2 (CD25) и маркеры апоптоза — CD95, CD95L (CD178).

Список литературы/References

1. Богачева Н.В., Дармов И.В., Кучеренко А.С. Оценка иммунореактивности лиц, вакцинированных чумной, сибирезвезной, бруцеллезной, туляремийной живыми сухими вакцинами и противоботулиническим трианатоксином, в зависимости от уровня иммунологической нагрузки // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013. № 6 (73). С. 79–84. [Bogacheva N.V., Darmov I.V., Kucherenko A.S. Evaluation of immunoreactivity of persons vaccinated with plague, anthrax, brucellosis, tularemia live dry vaccines and protivobotulinicheskoy tributacion, depending on the level of immunological load. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*, 2013, no. 6 (73), pp. 79–84. (In Russ.)]
2. Лямкин Г.И., Пономаренко Д.Г., Худолеев А.А., Вилинская С.В., Зайцев А.А., Куличенко А.Н. Эпидемическая ситуация по бруцеллезу в Российской Федерации и государствах — участниках Содружества Независимых Государств // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2016. № 1. С. 68–74. [Lyamkin G.I., Ponomarenko D.G., Khudoleev A.A., Vilinska S.V., Zaitsev A.A., Kulichenko A.N. The epidemic situation on brucellosis in the Russian Federation and the States — participants of the Commonwealth of Independent States. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie = Infectious Diseases: News, Opinions, Training*, 2016, no. 1, pp. 68–74. (In Russ.)]
3. Малов В.А. Терапевтические маски бруцеллеза // Фарматека. 2011. № 4. С. 22–28. [Malov V.A. Therapeutic mask of brucellosis. *Farmateka = Pharmateca*, 2011, no. 4, pp. 22–28. (In Russ.)]
4. Саркисян Н.С., Пономаренко Д.Г., Логвиненко О.В., Ракитина Е.Л., Костюченко М.В., Куличенко А.Н. Интенсивность специфической сенсибилизации и иммунный статус у больных бруцеллезом // Медицинская иммунология. 2016. Т. 18, № 4. С. 365–372. [Sarkisian N.S., Ponomarenko D.G., Logvinenko O.V., Rakitina E.L., Kostyuchenko M.V., Kulichenko A.N. The intensity of specific sensitization and immune status in patients with brucellosis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2016, vol. 18, no. 4, pp. 365–372. doi: 10.15789/1563-0625-2016-4-365-372 (In Russ.)]

5. Хайдуков С.В., Зурочка А.В. Возможности проточной цитофлюориметрии в диагностике инфекционных заболеваний. Часть 1 // Инфекция и иммунитет. 2011. Т. 1, № 1. С. 59–66. [Khaidukov S.V., Zurochka A.V. Opportunities of flow cytometry in diagnostics of infectious diseases. Part 1. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2011, vol. 1, no. 1, pp. 59–66. doi: 10.15789/2220-7619-2011-1-59-66 (In Russ.)]
6. Чистякова Н.В., Коновалова М.А., Бокерия О.А., Малов В.А., Шептулин А.А. Трудности диагностики бруцеллеза в клинике внутренних болезней // Клиническая медицина. 2004. № 6. С. 67–68. [Chistyakova N.V., Konovalova M.A., Bokeriya O.A., Malov V.A., Sheptulin A.A. Difficulties in the diagnosis of brucellosis at the clinic of internal diseases. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*, 2004, no. 6, pp. 67–68. (In Russ.)]
7. Corbel M.J. Brucellosis: an overview. *Emerg. Infect. Dis.*, 1997, no. 3, pp. 213–221. doi: 10.3201/eid0302.970219
8. Naha K., Dasari S., Pandit V., Seshadri S. A rare case of seronegative culture-proven infection with *Brucella suis*. *Australas Med. J.*, 2012, vol. 5, no. 7, pp. 340–343. doi: 10.4066/AMJ.2012.1177
9. Potasman I., Even L., Banai M., Cohen E., Angel D., Jaffe M. Brucellosis: an unusual diagnosis for a seronegative patient with abscesses, osteomyelitis, and ulcerative colitis. *Rev. Infect. Dis.*, 1991, vol. 13, pp. 1039–1042.
10. Queipo-Ortuno M.I., Colmenero J.D., Baeza G., Morata P. Comparison between LightCycler Real-Time Polymerase Chain Reaction (PCR) assay with serum and PCR-enzyme-linked immunosorbent assay with whole blood samples for the diagnosis of human brucellosis. *Clin. Infect. Dis.*, 2005, vol. 40, pp. 260–264. doi: 10.1086/426818
11. Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25⁺ CD4⁺ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *J. Nat. Immunol.*, 2005, vol. 6, no. 4, pp. 345–352. doi: 10.1038/ni1178
12. Skendros P., Boura P. Immunity to brucellosis. *Rev. Sci. Tech.*, 2013, vol. 32, no. 1, pp. 137–147.
13. Skendros P., Sarantopoulos A., Tselios K., Boura P. Chronic brucellosis patients retain low frequency of CD4⁺ T-lymphocytes expressing CD25 and CD28 after *Escherichia coli* LPS stimulation of PHA-cultured PBMCs. *J. Clin. Dev. Immunol.*, 2008, vol. 2008: 327346. doi: 10.1155/2008/327346
14. Starska K., Głowacka E., Kulig A., Lewy-Trenda I., Bryś M., Lewkowicz P. Prognostic value of the immunological phenomena and relationship with clinicopathological characteristics of the tumor—the expression of the early CD69⁺, CD71⁺ and the late CD25⁺, CD26⁺, HLA/DR⁺ activation markers on T CD4⁺ and CD8⁺ lymphocytes in squamous cell laryngeal carcinoma. Part II. *J. Folia Histochem. Cytobiol.*, 2011, vol. 49, no. 4, pp. 593–603. doi: 10.5603/FHC.2011.0082
15. Tekin-Koruk S., Duygu F., GURSOY B., Karaagac L., Bayraktar M. A rare case of seronegative neurobrucellosis. *Ann. Saudi Med.*, 2010, vol. 30, no. 5, pp. 412–414. doi: 10.4103/0256-4947.67084

Авторы:

Костюченко М.В., научный сотрудник сектора иммунологии и патоморфологии особо опасных инфекционных заболеваний ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, г. Ставрополь, Россия;

Пономаренко Д.Г., к.б.н., зав. лабораторией бруцеллеза ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, г. Ставрополь, Россия;

Ракитина Е.Л., к.м.н., ведущий научный сотрудник сектора иммунологии и патоморфологии особо опасных инфекционных заболеваний ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, г. Ставрополь, Россия;

Логвиненко О.В., к.б.н., зав. сектором иммунологии и патоморфологии особо опасных инфекционных заболеваний ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, г. Ставрополь, Россия;

Санникова И.В., профессор кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии иммунологии и патоморфологии особо опасных инфекционных заболеваний ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет МЗ РФ; Главный внештатный инфекционист МЗ Ставропольского края, г. Ставрополь, Россия;

Дейнека Д.А., ассистент кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Ставрополь, Россия;

Голубь О.Г., зав. отделением диагностики, лечения и экспертизы профпатологии бруцеллеза ГБУЗ СК Городская клиническая больница № 2, г. Ставрополь, Россия.

Authors:

Kostyuchenko M.V., Researcher, Department of Immunology and Pathomorphology Dangerous Infectious Diseases, Stavropol Plague Control Research Institute, Stavropol, Russian Federation;

Ponomarenko D.G., PhD, MD (Biology), Head of the Laboratory of Brucellosis, Stavropol Plague Control Research Institute, Stavropol, Russian Federation;

Rakitina E.L., PhD (Medicine), Leading Researcher, Department of Immunology and Pathomorphology of Especially Dangerous Infectious Diseases, Stavropol Plague Control Research Institute, Stavropol, Russian Federation;

Logvinenko O.V., PhD, MD (Biology), Head of the Department of Immunology and Pathomorphology of Especially Dangerous Infectious Diseases, Stavropol Plague Control Research Institute, Stavropol, Russian Federation;

Sannikova I.V., Professor of the Department of Infectious Diseases and Phthisiology, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation; The Chief Infectious Diseases Specialist of the Stavropol Region, Stavropol, Russian Federation;

Dejneka D.A., Assistant Professor, Department of Infectious Diseases and Phthisiology, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation;

Golub O.G., Head of the Department of Diagnostic, Treatment and Examination of Pathology of Brucellosis, City Clinical Hospital No. 2, Stavropol, Russian Federation.