

ГЕМАТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Саркисян Н.С.¹, Куличенко А.Н.¹, Ковалевич Н.И.¹, Санникова И.В.², Голубь О.Г.³

АГРЕГАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ БРУЦЕЛЛЁЗОМ

¹ ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, 355035, г. Ставрополь, Россия;

² ЧУ Центр образовательной и клинической гастроэнтерологии, гепатологии и панкреатологии, 355012, г. Ставрополь, Россия;

³ ГБУЗ СК «Городская клиническая больница № 2» г. Ставрополя, 355018, г. Ставрополь, Россия

Введение. Состояние агрегационной активности тромбоцитов является одним из важных направлений изучения нарушений функций сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, в том числе при реакциях воспаления. Многие аспекты процесса агрегации и его регуляции при бруцеллезной инфекции остаются неизученными, что требует соответствующих исследований.

Цель работы - изучение агрегационной активности тромбоцитов у больных острым бруцеллезом и выявление патофизиологической связи с возможным развитием дисфункции эндотелия сосудов.

Материал и методы. Проведено исследование клинического материала (плазма/сыворотка крови) от 57 человек с лабораторно подтвержденным диагнозом острый бруцеллез, 34 донора составили группу контроля (не переболевшие бруцеллезом и не вакцинированные против этой инфекции). Всем обследуемым турбидиметрическим методом по Борну и О'Брайену определяли агрегацию тромбоцитов с учетом степени и скорости агрегации богатой тромбоцитами плазмы по кривым светопропускания под влиянием индукторов (АДФ, коллагена, ристоцетина).

Результаты. В группе больных бруцеллезом установлено статистически значимое снижение степени агрегации, индуцированной АДФ, коллагеном и ристоцетином, относительно контрольной группы. При анализе концентрации маркеров эндотелиальной дисфункции в группе больных было выявлено повышение уровня эндотелина-1, окиси азота и её метаболитов в сравнении с группой контроля.

Заключение. Угнетение агрегационной активности тромбоцитов с индукторами (АДФ, коллаген, ристоцетин), имеющими разные механизмы действия, у больных острым бруцеллезом может быть связано с защитной реакцией, препятствующей тромбообразованию, но ведущей к развитию тромбоцитопатии с нарушением реакции высвобождения компонентов из гранул тромбоцитов и функциональной способности тромбоцитов (в частности, агрегации), на фоне нормального количества тромбоцитов, приводящей к нарушению функций эндотелия. В ходе проведенного исследования показана патофизиологическая связь снижения агрегации тромбоцитов с развитием дисфункции эндотелия при бруцеллезе.

Ключевые слова: бруцеллез; эндотелий; агрегация тромбоцитов; индукторы агрегации.

Для цитирования: Саркисян Н.С., Куличенко А.Н., Ковалевич Н.И., Санникова И.В., Голубь О.Г. Агрегационная активность тромбоцитов у больных острым бруцеллезом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68 (12): 735-740.
DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-12-735-740>

Для корреспонденции: Саркисян Нушик Сааковна, канд. мед. наук, зав. отделом консультационно-профилактической работы, врач клинической лабораторной диагностики; e-mail: nyshik25@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Поступила 20.06.2023

Принята к печати 25.09.2023

Опубликовано 00.12.2023

Sarkisyan N. S.¹, Kulichenko A. N.¹, Kovalevich N.I.¹, Sannikova I.V.², Golub O.G.³

PLATELET AGGREGATION ACTIVITY IN PATIENTS WITH ACUTE BRUCELLOSIS

¹Stavropol Plague Control Research Institute, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 355035, Stavropol, Russian Federation;

²CHU Center for Educational and Clinical Gastroenterology, Hepatology and Pancreatology, 355012, Stavropol, Russian Federation;

³GBUZ SK «City Clinical Hospital № 2» of Stavropol, 355018, Stavropol, Russian Federation

Introduction. The state of platelet aggregation activity is one of the important areas of study of dysfunctions of the vascular-platelet hemostasis, including during inflammatory reactions. Many aspects of the aggregation process and its regulation during brucellosis infection remain unexplored, which requires appropriate research.

The purpose of the work is to study the aggregation activity of platelets in patients with acute brucellosis and to identify the pathophysiological connection with the possible development of vascular endothelial dysfunction.

Material and methods. A study of clinical material (plasma/serum) from 57 people with a laboratory-confirmed diagnosis of "Acute brucellosis" was carried out; 34 donors formed a control group (who had not had brucellosis and were not vaccinated against this infection). For all subjects, platelet aggregation was determined using the turbidimetric method according to Born and O'Brien, taking into account the degree and rate of aggregation of platelet-rich plasma according to light transmission curves under the influence of inducers (ADP, collagen, ristocetin).

Results. In the group of patients with brucellosis, a statistically significant decrease in the degree of aggregation induced by ADP, collagen and ristocetin was established relative to the control group. When analyzing the concentration of markers of endothelial dysfunction in the group of patients, an increase in the level of endothelin-1, nitric oxide and its metabolites was revealed in comparison with the control group.

Conclusion. Inhibition of platelet aggregation activity with inducers (ADP, collagen, ristocetin), which have different mechanisms of action, in patients with acute brucellosis may be associated with a protective reaction that prevents thrombus formation, but leads to the development of thrombocytopeny with a violation of the reaction of release of components from platelet granules and the functional ability of platelets (in particular, aggregation), against the background of a normal platelet count, leading to dysfunction of the endothelium. The study demonstrated a pathophysiological connection between a decrease in platelet aggregation and the development of endothelial dysfunction in brucellosis.

Key words: brucellosis, endothelium; platelet aggregation; aggregation inducers.

For citation: Sarkisyan N.S., Kulichenko A.N., Kovalevich N.I., Sannikova I.V., Golub O.G. Platelet aggregation activity in patients with acute brucellosis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68 (12): 735-740 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-12-735-740>

For correspondence: Sarkisyan Nushik Saakovna, PhD, head of the Department of consulting and preventive work, doctor of clinical laboratory diagnostics; e-mail: nyshik25@yandex.ru

Information about authors:

Sarkisyan N.S., <https://orcid.org/0000-0003-3512-5738>;

Kulichenko A.N., <http://orcid.org/0000-0002-9362-3949>;

Kovalevich N.I., <http://orcid.org/0000-0002-3695-125X>;

Sannikova I.V., <http://orcid.org/0000-0002-2840-1848>.

Conflict of interest. The authors declare absence of conflict of interest.

Financing. The study had no sponsor support.

Received 20.06.2023

Accepted 25.09.2023

Published 00.12.2023

Введение. Актуальность проблемы бруцеллёзной инфекции на современном этапе обуславливает необходимость изучения особенностей патогенеза болезни, в том числе изменений в системе тромбоциты - эндотелий сосудов, что может сыграть свою роль в совершенствовании схем терапии, прогнозировании течения заболевания. Тромбоциты, выполняющие как гемостатическую, так и иммунорегуляторную роль, активно участвуют в воспалительных и иммунных реакциях [1, 2], в частности за счет наличия Toll-подобных рецепторов (TLR) и гликопротеинов, взаимодействующих с бактериальными клетками [3]. В нормальных условиях циркулирующие в крови тромбоциты практически не взаимодействуют с сосудистой стенкой, которая изнутри покрыта монослоем эндотелиальных клеток. Однако при повреждении стенки сосуда (действие экзо- и эндотоксинов) тромбоциты вступают в контакт с эндотелием и прикрепляются (адгезируют) к компонентам субэндотелиального матрикса сосуда под влиянием определённых биологически активных веществ (индукторов), что ведет к слипанию (агрегации) кровяных пластинок. Главные субстраты адгезии - присутствующие в субэндотелии коллаген и фактор Виллебранда [4].

Тромбоциты при активации секретируют из гранул разнообразные вещества и вступают во взаимодействие с белками плазмы и клеток крови, их активация связана с многочисленными рецепторами и сложными сигнальными каскадами. Обилие мембранных рецепторов тромбоцитов, содержание значительного количества гранул и их роль в процессе гемостаза определяют широкий круг патологии тромбоцитарного звена гемостаза и его клиническую значимость. Иммуногемостаз рассматривается как первая линия неспецифической защиты макроорганизма при повреждении эндотелия [5, 6]. Генерализованная реакция, индуцированная провоспалительными цитокинами, форменными элементами крови, в частности, тромбоцитами, плазменными

системами гуморальной регуляции и сосудистым эндотелием, формирует системный воспалительный ответ [8, 9]. Системные инфекции связаны с активацией и агрегацией тромбоцитов, приводящие к тромбоцитопении и активации системы свертывания крови [7].

Исследование агрегационной активности тромбоцитов является одним из наиболее востребованных скрининговых методов оценки тромбоцитарного звена гемостаза [12 - 14, 16].

В качестве индукторов агрегации тромбоцитов используют адреналин, аденозиндифосфат (АДФ), коллаген, ристоцетин. Аденозиндифосфат (АДФ) стимулирует пуриновые рецепторы тромбоцитов, которые повышают проницаемость клеточных мембран для ионов кальция, что, в свою очередь, ведёт к активации гликопротеинов IIb/IIIa и повышению их способности связывания с фибриногеном. В результате запускается процесс агрегации. Действие коллагена на тромбоциты ведет к их рецепторной активации, адгезии и агрегации. Ристоцетин - антибиотик, который стимулирует взаимодействие фактора фон Виллебранда с тромбоцитарным гликопротеином GP-Ib (обеспечение адгезии тромбоцитов к эндотелию). Фактор Виллебранда может также выступать в качестве лиганда для тромбоцитарного интегрина (GPIIb/IIIa), тем самым способствуя агрегации тромбоцитов [15].

Патофизиологический механизм сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза при бруцеллёзной инфекции изучен недостаточно. Тромбоцитопении, тромбоцитопатии могут протекать у больных бруцеллёзом как бессимптомно, так и с разной степенью выраженности геморрагического синдрома. Обычно эти изменения нестойки и купируются на фоне лечения, тяжелая тромбоцитопения при бруцеллёзе встречается редко. Липополисахаридные комплексы бруцелл инициируют развитие воспаления, в результате происходит запуск и активация клеточных реакций, связанных

с синтезом провоспалительных цитокинов, повышающих проницаемость сосудов, ведущих к дисфункции эндотелия и, как следствие, к нарушениям в системе микроциркуляции [10, 11]. Проблема эндотелиальной дисфункции привлекает в настоящее время внимание многих исследователей, поскольку дисфункция эндотелия является одним из предикторов нарушения микроциркуляции.

Целью настоящего исследования было изучение агрегационной активности тромбоцитов у больных острым бруцеллёзом и выявление патофизиологической связи с возможным развитием дисфункции эндотелия сосудов.

Материал и методы. Исследовали клинический материал (плазма/сыворотка крови) от 57 человек с лабораторно подтвержденным диагнозом острый бруцеллёз, поступивших в инфекционное отделение, специализированное по диагностике, лечению и профпатологии бруцеллёза ГБУЗ СК «Городская клиническая больница № 2» г. Ставрополя; РГБ ЛПУ «Карачаево-Черкесская Республиканская клиническая больница». В контрольную группу были включены 34 человека, не переболевшие бруцеллёзом и не вакцинированные против этой инфекции.

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

Отбор и рандомизацию больных бруцеллёзом производили в соответствии с индивидуальными регистрационными картами больных (истории болезни) с учетом классификации клинических форм бруцеллёза по Г.П. Рудневу (1955). Все больные острым бруцеллёзом имели среднюю степень тяжести течения болезни, в фазе компенсации.

Среди обследованных преобладали мужчины (70%), при этом различие показателей в зависимости от пола в обследуемых группах не имело статистической значимости, в связи с чем, мы сочли возможным объединить их в группу без учета половой принадлежности. Возраст обследованных - от 18 до 69 лет.

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 г.). Клинические исследования одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России (заключение локального этического комитета № 109 от 19 мая 2022 г.).

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

Турбидиметрическим методом по Борну и О'Брайену, основанном на регистрации изменений оптической плотности, с использованием лазерного анализатора агрегации тромбоцитов АЛАТ2-«БИОЛА» (Россия) и

набора реагентов АГРЕНАМ («НПО РЕНАМ», Россия), исследовали индуцированную агрегацию тромбоцитов в обогащенной тромбоцитами плазме (ОТП), которую получали при центрифугировании крови при 150-200 g в течение 10 минут на лабораторной центрифуге Hettich Eba 20 (Andreas Hettich GmbH & Co.KG, Франция) [17]. Калибровку осуществляли по бедной тромбоцитами плазме ($<10 \times 10^9/\text{л}$), получаемой при центрифугировании крови при 2500 g в течение 15 минут.

Приготовленные рабочих растворов индукторов агрегации (аденозиндифосфата (АДФ), коллагена и ристоцетина) осуществляли с использованием тест-реагентов НПО «РЕНАМ» (Россия). Запись кривых агрегации осуществляли в соответствии с параметрами программного обеспечения AGGR, версия 4.0 (НПФ «Биола», Россия). Оценивали степень агрегации клеток (в %) по кривой светопропускания и скорость агрегации по кривой среднего размера агрегатов (в отн. ед./мин.).

Определение концентрации эндотелина-1, окиси азота и её метаболитов (нитритов и нитратов $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$) выполняли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов Endothelin 1 - ELISA (R&D systems, США), Total NO Nitrate/Nitrite (R&D systems, США). Оптическую плотность реакционной смеси регистрировали с применением фотометра для микропланшет ELx808 производства BioTek Instruments (США).

Для статистического анализа использовали t-критерий Стьюдента, уровень достоверности принимали равным при $p \leq 0,05$. Результаты представлены как среднее \pm стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). Для доказательства нормальности распределения данных использовали критерий Колмогорова-Смирнова.

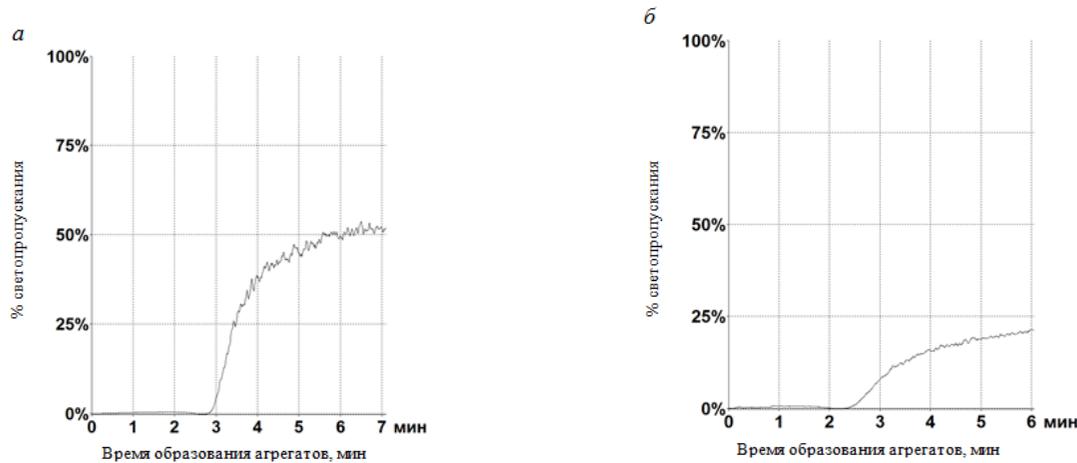
Результаты и обсуждение. При исследовании спонтанной агрегации тромбоцитов не было выявлено различий между контрольной группой и группой больных бруцеллёзом. На агрегатограмме регистрировали двойную волну агрегации при внесении в обследуемую плазму индуктора АДФ. Первая фаза (первичная волна) обусловлена эффектом добавленного экзогенного АДФ, вторая фаза (вторичная волна агрегации) - реакцией высвобождения собственных агонистов, содержащихся в гранулах тромбоцитов. Степень агрегации тромбоцитов и реакции высвобождения (выброса содержимого гранул) зависит от природы агрегирующего агента и его дозы. Небольшие количества индуктора (0,1 мг/мл) вызывают обратимую агрегацию, переходящую в дезагрегацию. При более высоких его концентрациях (1 мг/мл) первая фаза агрегации сменяется второй, которая необратима и связана с реакцией высвобождения.

При исследовании АДФ-индуцированной агрегации в группе больных бруцеллёзом было установлено статистически значимое снижение степени агрегации по кривой светопропускания ($43,1 \pm 2,26$ %) относительно группы контроля ($66,7 \pm 1,16$ %, $p < 0,05$) и повышение скорости агрегации тромбоцитов по кривой среднего размера агрегатов ($8,58 \pm 0,60$ отн. ед./мин) по сравнению с контрольными значениями ($3,37 \pm 0,11$ отн. ед./мин). У больных бруцеллёзом высвобождение АДФ из плотных гранул тромбоцитов (вторичная волна) свидетельствует о низкой активации специфических рецепторов тромбоцитов вследствие воздействия антиген-

ных детерминант бруцелл.

Коллаген-индуцированная агрегация тромбоцитов имеет достаточно выраженную латентную фазу, во время которой происходит активация фосфолипазы С. Добавление данного реагента (коллагена) способствует активации, адгезии и агрегации тромбоцитов за счёт стимуляции их мембранных рецепторов, что приводит к высвобождению внутриклеточных сигнальных молекул (G-белки, внутриклеточный кальций, циклические нуклеотиды, фосфолипаза С); продолжительность этой

фазы составила 2-3 минуты. У больных бруцеллёзом отмечалось статистически значимое снижение степени агрегации по кривой светопропускания ($23,0 \pm 3,05$ %) относительно контрольной группы ($64,7 \pm 0,95$ %; $p < 0,05$). Выявлено повышение скорости агрегации тромбоцитов по кривой среднего размера агрегатов ($2,65 \pm 0,24$ отн. ед./мин) относительно данных контроля ($1,89 \pm 0,07$ отн. ед./мин, $p < 0,05$), что отражает выраженность эндотелиальной дисфункции. Данные отражены на рисунке, а, б.



Коллаген-индуцированная агрегация. Степень агрегации по кривой светопропускания,%. а – донор группы контроля, б – больной бруцеллёзом.

Определение агрегации тромбоцитов с ристоцетином применяется для количественной оценки фактора Виллебранда - гликопротеина, который синтезируется мегакариоцитами и эндотелиальными клетками. Синтезируемый мегакариоцитами фактор Виллебранда попадает в тромбоциты, где содержится в α -гранулах и секретируется из них при активации тромбоцитов. В ходе проведенного исследования у больных острым бруцеллёзом выявлено статистически значимое снижение степени агрегации тромбоцитов по кривой

светопропускания ($31,5 \pm 3,0$ %) относительно контрольной группы ($66,3 \pm 1,6$ %, $p < 0,05$). В то же время отмечалось повышение скорости агрегации тромбоцитов по кривой среднего размера агрегатов ($6,70 \pm 0,45$ отн. ед./мин) относительно данных контроля ($2,19 \pm 0,09$ отн. ед./мин, $p < 0,05$). Фактор Виллебранда способствует адгезии тромбоцитов к коллагену сосудистой стенки. Ристоцетин-индуцированная агрегация тромбоцитов свидетельствует о выраженности ряда тромбоцитопатий. Полученные результаты представлены в таблице.

Показатели агрегации тромбоцитов с АДФ, ристоцетином и коллагеном в обследуемых группах

Показатель	Группы обследуемых					
	Контрольная группа (n=34)			Больные бруцеллёзом (n=57)		
	АДФ, 1 мг/мл	Коллаген, 2 мг/мл	Ристоцетин, 15 мг/мл	АДФ, 1 мг/мл	Коллаген, 2 мг/мл	Ристоцетин, 15 мг/мл
Степень агрегации по кривой светопропускания, %	$66,7 \pm 1,16$	$64,7 \pm 0,95$	$66,3 \pm 1,60$	$43,1 \pm 2,26$ ($p \leq 0,05$)	$23,0 \pm 3,05$ ($p \leq 0,05$)	$31,5 \pm 3,0$ ($p \leq 0,05$)
Скорость агрегации по кривой среднего размера агрегатов, отн. ед./мин	$3,37 \pm 0,11$	$1,89 \pm 0,07$	$2,19 \pm 0,09$	$8,58 \pm 0,60$ ($p \leq 0,05$)	$2,65 \pm 0,24$ ($p \leq 0,05$)	$6,70 \pm 0,45$ ($p \leq 0,05$)

Примечание. *p* - достигнутый уровень значимости критерия различий по сравнению с контрольной группой.

При анализе концентрации маркеров эндотелиальной дисфункции в исследуемых группах было выявлено повышение уровня эндотелина-1, который составил $3,89 \pm 0,24$ пг/мл по сравнению со значением в контрольной группе $2,03 \pm 0,66$ пг/мл. Уровень стабильных метаболитов окиси азота (нитриты) в сыворот-

ке больных острым бруцеллёзом составил $207,4 \pm 11,0$ мкмоль/л, уровень нитратов - $170,9 \pm 10,2$ мкмоль/л, что значительно выше по сравнению с группой контроля ($92,6 \pm 12,3$ и $59,8 \pm 10,1$ мкмоль/л соответственно; $p \leq 0,05$). Результаты проведенных исследований указывают на повышение синтеза эндотелиального оксида

азота и эндотелина-1. Выявленные изменения способствуют ослаблению барьерных свойств эндотелия, что сопряжено с системной воспалительной реакцией, возможно, приводящей к микрососудистым осложнениям при бруцеллезной инфекции. Важная роль в регуляции сосудистого тонуса и адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов отводится оксиду азота (NO) - нестабильной молекуле, которая синтезируется в эндотелии, обладает свойствами сильного оксиданта и вызывает повреждение клеток и тканей. Оксидантный стресс, синтез мощных вазоконстрикторов (эндотелин-1) являются главными факторами воспаления, повреждающими эндотелий. Вследствие незавершенного фагоцитоза бруцелл макрофагами развиваются бактериемия и эндотоксинемия, оказывающие токсическое действие сначала на клетки крови, которые являются первичной мишенью эндотоксина, затем на эндотелий (вторичную мишень), что приводит к его дисфункции. Эндотелиальная дисфункция ведет к сдвигам регуляции гомеостаза и проницаемости сосудистой стенки, и, как следствие, к нарушению микроциркуляции.

Заключение. Угнетение агрегационной активности тромбоцитов у больных острым бруцеллезом, возможно, связано с развитием защитной реакции, препятствующей тромбообразованию, но ведущей к развитию тромбоцитопатии с нарушением реакции высвобождения компонентов из гранул тромбоцитов.

Тромбоциты, наряду с нейтрофилами и моноцитами, являются одними из клеток, с которыми сталкиваются бактерии во время внеклеточной фазы. При этом происходит их активация, адгезия, агрегация с другими тромбоцитами за счёт высвобождения из гранул низкомолекулярных веществ (АДФ, фактор Виллебранда и др.). Угнетение агрегационной активности тромбоцитов приводит к направленной стабилизации процессов плазменно-коагуляционного звена гемостаза, препятствующих снижению свертывания крови. При этом отмечается повышение концентрации эндотелина-1, окиси азота и её метаболитов, ведущих к развитию эндотелиальной дисфункции и нарушению микроциркуляции.

АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов позволяет оценить основные этапы агрегации тромбоцитов (фазу индуцированной агрегации - увеличение числа и размера агрегатов; фазу высвобождения и фазу дезагрегации с последующей стабилизацией - уменьшение числа и размера агрегатов). Показатели коллаген- и ристоцетин-индуцированной агрегации свидетельствуют о нарушенном функциональном состоянии эндотелия.

Дефект высвобождения компонентов из гранул (тромбоксан А2, АДФ, фактор Виллебранда и др.) сопровождается нарушением агрегации тромбоцитов *in vitro* в присутствии АДФ, ристоцетина, коллагена. Механизм развития дефекта высвобождения не полностью ясен, но причиной может служить нарушение рецепторной передачи сигнала от мембранных рецепторных структур тромбоцита, что приводит к невозможности в достаточном объеме высвободить содержимое гранул при активации клеток.

Длительно протекающая инфекция вследствие персистенции возбудителя бруцеллеза способствует нарушению гемостаза, гемодинамики, развитию продуктивного воспаления, что приводит к полиорганным поражениям. Эндотелий играет существенную роль

в поддержании общего гомеостаза, он синтезирует биологически активные вещества, контролирующие сосудистый тонус, свертывающую и противосвертывающую системы. Липополисахаридный эндотоксин (ЛПС) грамотрицательных микроорганизмов при бактериемии повреждает эндотелий, что приводит к синтезу прокоагулянтных веществ (тканевого фактора, фактора фон Виллебранда, фактора 5, эндотелина) [15], цитокинов, веществ, повышающих проницаемость сосудов, ведущих к нарушениям в системе микроциркуляции, и трофического обеспечения тканей и органов. Активация тромбоцитов и их взаимодействие с эндотелиальными клетками являются ключевым патогенетическим фактором системного воспалительного ответа, сопровождающегося микрореологическими нарушениями. Выявлена патофизиологическая связь снижения агрегационной активности тромбоцитов с развитием эндотелиальной дисфункции. Но, несмотря на нормальное содержание тромбоцитов ($265,0 \pm 9,5 \cdot 10^9/\text{л}$), у больных бруцеллезом развивается тромбоцитопатия с нарушением функциональной активности тромбоцитов (в частности, агрегации), что клинически проявляется склонностью к образованию микроангиопатий - петехий, эритем.

Комплексная диагностика тромбоцитопатий основывается на данных клинического анализа крови (определение количества тромбоцитов и тромбоцитарных индексов), изучение агрегационной способности тромбоцитов с АДФ, ристоцетином, коллагеном, показателей коагулограммы. Таким образом, анализ индуцированной агрегации тромбоцитов при бруцеллезной инфекции позволяет количественно оценить нарушения сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, коррелирующие с интенсивностью системного воспалительного ответа и, возможно, разработать в перспективе методы прогнозирования течения заболевания. Безусловно, необходимо дальнейшее изучение последствий изменения уровня окиси азота и её метаболитов, а также эндотелина-1 для более глубокого понимания участия этих показателей в патогенезе бруцеллеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abdulkadir Küçükbayrak, Tekin Taş, Mehmet Tosun, Gülali Aktaş, Aytakin Alçelik, İsmail Necati et al. Could thrombocyte parameters be an inflammatory marker in the brucellosis? *Med. Glas (Zenica)*. 2013; 10(1): 35-9.
2. Herter J. M., Rossaint J., Zarbock A. Platelets in inflammation and immunity. *J. Thromb. Haemost.* 2014;12(11):1764-75. DOI: 10.1111/jth.12730.
3. Свиридова С.П., Сомонова О.В., Кашия Ш.Р., Обухова О.А., Сотников А.В. Роль тромбоцитов в воспалении и иммунитете. *Исследования и практика в медицине*. 2018; 5(3): 40-52. DOI: 10.17709/240922312018534.
4. Савченко А.П., Медведев И.Н. Механизмы функционирования тромбоцитарного гемостаза. *Фундаментальные исследования*. 2009; 10: 28-30.
5. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13(1): 34-45. DOI: 10.1038/nri3345.
6. Marshall J.C. Why have clinical trials in sepsis failed? *Trends Mol. Med.* 2014; 20(4):195-203. DOI: 10.1016/j.molmed.2014.01.007.
7. Kristin Jahn, Thomas P Kohler, Lena-Sophie Swiatek, Sergej Wiebe, Sven Hammerschmidt. Platelets, Bacterial Adhesins and the Pneumococcus. *J. Cells*. 2022; 11(7): 1121. DOI: 10.3390/cells11071121.
8. Абдуллаев Р.Ю., Каминская Г.О., Комиссарова О.Г. Сдвиги в системе гемостаза - компонент синдрома системного воспалительного

- ного ответа при туберкулезе. *Врач.* 2012; 2: 24-8.
9. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г. Особенности синдрома системного воспалительного ответа и нутритивного статуса у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом 1-го и 2-го типов. *Журнал Туберкулез и болезни легких.* 2017; 95(3): 32-9. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-32-40.
 10. Paul de Figueiredo, Thomas A Ficht, Allison Rice-Ficht, Carlos A Rossetti, L Garry Adams. 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.
 11. Baldi P.C. Giambartolomei G.H. Immunopathology of *Brucella* infection. *Recent Pat. Antiinfect. Drug. Discov.* 2013; 8(1): 18-26. DOI: 10.2174/1574891X11308010005.
 12. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. Издание 3-е. М.: Ньюдиамед-АО; 2008.
 13. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М.-Тверь: Триада; 2005.
 14. Кочетов А.Г., Лянг О.В., Политидис Р.Р., Огурцов П.П., Джашпуев А.Д. Стандартизация оценки турбидиметрического метода исследования агрегационной активности тромбоцитов. *Вестник РУДН, серия Медицина.* 2012; 2: 122-8.
 15. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. СПб: Издательство Санкт-Петербургского государственного медицинского университета; 2003.
 16. Савченко А.П., Зайцев В.В., Макурина О.Н. Физиологические основы диагностики агрегации тромбоцитов у биологических объектов. *Вестник Здоровье и образование в XXI веке.* 2017; 19(1): 14-8.
 17. Козловский В.И., Ковтун О.М., Сероухова О.П., Детковская, И.Н., Козловский И.В. Методы исследования и клиническое значение агрегации тромбоцитов. Фокус на спонтанную агрегацию. *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* 2013; 12 (4): 79- 91.
 4. Savchenko A.P., Medvedev I.N. Functioning mechanisms of platelet hemostasis. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2009; 10: 28-30. (in Russian)
 5. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13(1): 34-45. DOI: 10.1038/nri3345.
 6. Marshall J.C. Why have clinical trials in sepsis failed? *Trends Mol. Med.* 2014; 20(4):195-203. DOI: 10.1016/j.molmed.2014.01.007.
 7. Kristin Jahn, Thomas P Kohler, Lena-Sophie Swiatek, Sergej Wiebe, Sven Hammerschmidt. Platelets, Bacterial Adhesins and the Pneumococcus. *J. Cells.* 2022; 11(7): 1121. DOI: 10.3390/cells11071121.
 8. Abdullaev R.Yu., Kaminskaya G.O., Komissarova O.G. Shifts in the hemostasis system are a component of the systemic inflammatory response syndrome in tuberculosis. *Vrach.* 2012; 2: 24-8. (in Russian)
 9. Kaminskaya G.O., Abdullaev R. Yu., Komissarova O.G. Features of the systemic inflammatory response syndrome and nutritional status in patients with pulmonary tuberculosis with concomitant diabetes mellitus of the 1st and 2nd types. *Zhurnal Tuberkulez I bolezni legkikh.* 2017; 95(3): 32-9. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-32-40. (in Russian)
 10. Paul de Figueiredo, Thomas A Ficht, Allison Rice-Ficht, Carlos A Rossetti, L Garry Adams. 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.
 11. Baldi P.C. Giambartolomei G.H. Immunopathology of *Brucella* infection. *Recent. Pat. Antiinfect. Drug. Discov.* 2013; 8(1): 18-26. DOI: 10.2174/1574891X11308010005.
 12. Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnosis and controlled therapy of hemostasis disorders. 3rd ed. Moscow: N'yumed-AO; 2008. (in Russian)
 13. Dolgov V.V., Svirin P.V. Laboratory diagnosis of hemostasis disorders [Laboratornaya diagnostika narusheniy gemostaza]. Moscow-Tver': Triada; 2005. (in Russian)
 14. Kochetov A.G., Lyang O.V., Politidis R.R., Ogurtsov P.P., Dzhappuev A.D. Standardization of the assessment of the turbidimetric method for studying the aggregation activity of platelets. *Vestnik Rossiyskogo Universiteta Druzhby narodov (seriya Meditsina).* 2012; 2: 122-8. (in Russian)
 15. Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Endothelial dysfunction. Causes, mechanisms, pharmacological correction [Disfunktsiya endoteliya. Prichiny, mekhanizmy, farmakologicheskaya korrektsiya]. St.Petersburg: Pervyi Sankt-Peterburgskiy gosudarstvennyi meditsinskiy universitet imeni akad. I.P. Pavlova; 2003. (in Russian)
 16. Savchenko A.P., Zaitsev V.V., Makurina O.N. Physiological bases for the diagnosis of platelet aggregation in biological objects. *Zdorov'e I obrazovanie v XXI veke.* 2017; 19(1): 14-8. (in Russian)
 17. Kozlovsky V.I., Kovtun O.M., Seroukhova O.P., Etkovskaya I.N., Kozlovsky I.V. Research methods and clinical significance of platelet aggregation, focus on spontaneous aggregation. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2013; 12 (4): 79-91. (in Russian)

REFERENCES

1. Abdulkadir Küçükbayrak, Tekin Taş, Mehmet Tosun, Gülali Aktaş, AYTEKİN AÇELİK, İSMAİL NECATİ et al. Could thrombocyte parameters be an inflammatory marker in the brucellosis? *Med. Glas (Zenica).* 2013; 10(1): 35-9.
2. Herter J. M., Rossaint J., Zarbock A. Platelets in inflammation and immunity. *J. Thromb. Haemost.* 2014; 12(11):1764-75. DOI: 10.1111/jth.12730.
3. Sviridova S.P., Somonova O.V., Kashiya Sh.R., Obukhova O.A., Sotnikov A.V. The role of platelets in inflammation and immunity. *Issledovaniya i praktika v meditsine.* 2018; 5(3): 40-52. DOI: 10.17709/240922312018534. (in Russian)