

# Антибиотикотерапия бруцеллёза. Современное состояние и перспективы совершенствования

И. А. ЩИПЕЛЕВА, \*Е. И. МАРКОВСКАЯ, О. Ф. КРЕТЕНЧУК

ФКУЗ Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

## Antibiotic Therapy of Brucellosis. Current State and Prospects for Improvement

IRINA A. SHCHIPLEVA, \*E. I. MARKOVSKAYA, O. F. KRETENCHUK

Rostov-on-Don Plague Control Research Institute of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Rostov-on-Don, Russian Federation

### Резюме

Бруцеллёз человека — особо опасная социально значимая инфекция, по-прежнему представляющая серьёзную угрозу для здоровья населения, в связи с широким спектром клинических проявлений, тяжёлым течением и развитием серьёзных осложнений инфекции, приводящих к инвалидизации, что в свою очередь приносит значительный ущерб экономике. Вопросы лечения остаются дискуссионной проблемой, так как способность возбудителя к внутриклеточному паразитированию осложняет проведение эффективной антибиотикотерапии. В обзоре представлены данные об активности *in vitro* и эффективности при использовании в качестве средств монотерапии тетрациклинов, рифампицина, фторхинолонов, аминогликозидов, карбапенемов, макролидов, цефалоспоринов, хлорамфеникола и триметоприма/сульфаметоксазола. Приведены данные об эффективности использования антибактериальных препаратов в различных комбинациях, о включении в схему лечения иммуномодуляторов. Рассмотрена информация о перспективных современных разработках, способствующих лучшему проникновению антибактериальных препаратов в фагоцитарные клетки. Представлены некоторые результаты поиска источников новых средств антибактериальной терапии бруцеллёза.

**Ключевые слова:** *Brucella*; бруцеллёз; антибиотики; лечение; резистентность

**Для цитирования:** Щипелева И. А., Марковская Е. И., Кретенчук О. Ф. Антибиотикотерапия бруцеллёза. Современное состояние и перспективы совершенствования. *Антибиотики и химиотер.* 2022; 67: 3–4: 77–84. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-3-4-77-84.

### Abstract

Human brucellosis is a particularly dangerous socially significant infection that still poses a serious threat to public health due to a wide range of clinical manifestations, severe course, and the development of serious complications of infection that may lead to disability, which, in turn, causes significant damage to the economy. Treatment issues remain debatable, since the pathogen's ability to cause intracellular parasitism complicates effective antibiotic therapy. The review presents the data on *in vitro* activity and efficacy when using tetracyclines, rifampicin, fluoroquinolones, aminoglycosides, carbapenems, macrolides, cephalosporins, chloramphenicol, and trimethoprim/sulfamethoxazole as monotherapy agents. The data on the effectiveness of the use of antibacterial drugs in various combinations, and the inclusion of immunomodulators in the treatment regimen are presented. Information concerning promising modern developments that facilitate better penetration of antibacterial drugs into phagocytic cells is considered. Some results of searching for sources of new means of antibacterial therapy of brucellosis are presented.

**Keywords:** *Brucella*; brucellosis; antibiotics; treatment; resistance.

**For citation:** Shchipeleva I. A., Markovskaya E. I., Kretenchuk O. F. Antibiotic therapy of brucellosis. Current state and prospects for improvement. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2022; 67: 3–4: 77–84. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-3-4-77-84.

Бруцеллёз — общая для человека и животных болезнь, характеризующаяся неспецифической клинической картиной с системным пора-

жением опорно-двигательного аппарата, нервной, сердечно-сосудистой, мочеполовой систем и других органов. Затяжное, склонное к хрониче-

© Коллектив авторов, 2022

\*Адрес для корреспонденции: ул. М. Горького, д. 117/40, Ростовский-наДону противочумный институт, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация, 344002.  
E-mail: markovskaya2014@yandex.ru

© Team of Authors, 2022

\*Correspondence to: 117/40 M. Gorkogo st., Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, 344002 Russian Federation. E-mail: markovskaya2014@yandex

зации течение бруцеллёза, связанное с несвоевременной диагностикой и неадекватным лечением, зачастую приводит человека к инвалидности. В мире ежегодно регистрируется свыше 500 тыс. случаев заболеваний людей бруцеллёзом в более чем 170 странах [1, 2]. Возбудители бруцеллёза (*Brucella* spp.) обладают высокой инвазивностью, что обусловлено его способностью проникать через неповреждённые слизистые покровы [3]. Основным путями заражения людей бруцеллёзом являются непосредственный контакт с инфицированными животными или употребление в пищу сырых мясных и молочных продуктов, контаминированных бруцеллами. Однако в литературе описаны случаи инфицирования человека половым путём, а также факты заражения бруцеллёзом при переливании крови или пересадке костного мозга [4]. Значимым обстоятельством в патогенезе инфекции является способность возбудителей выживать и размножаться в фагоцитарных и нефагоцитарных клетках хозяина [3]. Внутриклеточное паразитирование обеспечивает возбудителям бруцеллёза защиту от обычных форм лекарственных веществ и иммунной системы организма, что заметно снижает эффективность лечения [5].

Способность возбудителей бруцеллёза длительно персистировать в окружающей среде; возможность быстрой передачи различными путями, включая аэрозольный; высокая степень инвазивности при невысокой заражающей дозе (10–100 микробных клеток); сложности этиотропной терапии бруцеллёза дают основания считать их вероятными агентами биотерроризма (категории B) [6].

Всё вышеперечисленное определяет актуальность разработки новых и совершенствования имеющихся средств и методов лечения бруцеллёза и, в частности, антибиотикотерапии.

Цель обзора — анализ и обобщение данных литературы об экспериментальной чувствительности возбудителей бруцеллёза к различным антибактериальным препаратам; их эффективности при лечении бруцеллёза в качестве средств монотерапии и в различных комбинациях, включая комбинации с различными иммуномодуляторами; о современных перспективных разработках, направленных на поиск возможностей обеспечения лучшего проникновения антибактериальных препаратов в фагоцитарные клетки; и поиске источников новых средств этиотропной терапии бруцеллёза.

Клинические исследования разных лет и результаты научных экспериментов представляют достаточно широкий спектр данных об имеющемся опыте и перспективности применения различных антибиотиков (тетрациклинов, рифампицина, аминогликозидов, фторхинолонов,

бета-лактамов, макролидов, хлорамфеникола и триметоприма/сульфаметоксазола) в качестве средств противобруцеллёзной монотерапии и в различных комбинациях.

Согласно многочисленным данным изучения чувствительности бруцелл к антибиотикам *in vitro*, показано, что наибольшую антибактериальную активность проявляют препараты группы тетрациклинов (тетрациклин, доксициклин, миноциклин) [7, 8]. Тигециклин, структурно сходный с тетрациклинами препарат, относящийся к классу глицилциклинов, продемонстрировал в исследованиях ряда учёных активность *in vitro* в отношении *Brucella melitensis* и *B. abortus* [9, 10]. Также установлена высокая чувствительность возбудителей бруцеллёза к рифампицину, триметоприму/сульфаметоксазолу [11], к аминогликозидам [8, 12]. Большое количество работ *in vitro* посвящены оценке перспектив использования хинолонов, в том числе их фторированных производных II–IV поколений. При этом были получены неоднозначные, иногда противоречивые сведения об активности этих препаратов в отношении возбудителей бруцеллёза [8, 13–17]. Представители группы бета-лактамов также не были обойдены вниманием учёных. Установлено, что пенициллины, в том числе полусинтетические и ингибиторозащищённые, не обладают выраженными антимикробными свойствами в отношении возбудителей бруцеллёза в экспериментах *in vitro* [18–20]. К цефалоспорином третьего поколения чувствительность была несколько выше [21]. В сравнении с цефалоспорином, у карбапенемов (меропенем, имипенем) в отношении возбудителей бруцеллёза регистрировали более высокую активность, сходную с таковой у тетрациклина и рифампицина [11, 15].

Таким образом, показано, что возбудители бруцеллёза, в целом, проявляют достаточно высокую чувствительность к антибактериальным препаратам, однако в литературе достаточно примеров о регистрирующихся случаях появления устойчивости возбудителей к средствам антибиотикотерапии. Так, имеются данные об устойчивости изолятов бруцелл к триметоприму/сульфаметоксазолу [22]. Тестирование *in vitro* антимикробной восприимчивости изолятов *B. melitensis* у людей из Внутренней Монголии Китая выявило резистентность к триметоприму/сульфаметоксазолу у 7% изученных культур возбудителей [8]. В настоящее время зарегистрирована чёткая тенденция к появлению большого процента изолятов либо устойчивых к рифампицину, либо проявляющих к нему промежуточную чувствительность [7, 8, 12, 20, 22–24].

Определение антибиотикочувствительности бруцелл является основным условием при выборе антибактериального средства для лечения

бруцеллёза. Тем не менее, необходимо учитывать, что данные о чувствительности возбудителей бруцеллёза к антибактериальным препаратам, полученные *in vitro*, не всегда коррелируют с эффективностью этиотропной терапии инфекционного заболевания. Причинами этого распространённого в медицине явления, в том числе, является преимущественно внутриклеточная локализация возбудителей бруцеллёза, затрудняющая доставку антибиотика к чувствительным бактериальным мишеням [2], а также его способность к биоплёнкообразованию [25].

Среди современных антибиотиков тетрациклинового ряда, являющихся самыми доступными и удобными в применении препаратами, наиболее перспективными для лечения бруцеллёза признаны доксициклин и метациклин [2, 26], так как их применение обеспечивает не только высокую эффективность, но и наименьшую частоту последующих рецидивов. Имеются данные о том, что тигециклин может применяться в качестве средства монотерапии бруцеллёза, обеспечивая возможность сокращения продолжительности лечения [27]. Также эффективным средством антибактериальной терапии при бруцеллёзе является рифампицин [26].

Высокую степень эффективности тетрациклинов и рифампицина в отношении внутриклеточных возбудителей бруцеллёза исследователи связывают с их хорошей активностью в кислой среде макрофагов [28]. Целесообразность использования триметоприма/сульфаметоксазола была подтверждена положительными результатами лечения, отсутствием осложнений и побочных реакций у пациентов, в том числе детского возраста [29]. Описаны данные об отсутствии эффективности применения в качестве средства лечения бруцеллёза активных в отношении бруцелл *in vitro* цефалоспоринов третьего поколения, в частности цефтриаксона. Авторы подчёркивают возможность рецидива в случае монотерапии этим препаратом [21].

В экспериментах О. В. Малецкой с соавт. [30] по восстановлению исследуемых цитохимических показателей периферической крови до исходного уровня и данным бактериологического анализа подтверждена эффективность антибактериальной терапии бруцеллёза меропенемом. Карбапенемы рекомендованы авторами в случае неэффективности других препаратов для терапии бруцеллёза у госпитализированных больных. Фторхинолоны, несмотря на свою активность в отношении внутриклеточных возбудителей, оказались недостаточно эффективны для эрадикации бруцелл и предотвращения развития рецидива бруцеллёза человека, вызванного *B. elizabethis* [31, 32]. Даже подтверждённая *in vitro* активность фторхинолонов не всегда кор-

релировала с результатами лечения бруцеллёза этими препаратами [19, 33, 34]. В экспериментах на мышинной модели бруцеллёза была доказана неэффективность монотерапии ципрофлоксацином, офлоксацином, пефлоксацином и левофлоксацином в сравнении с эффективным доксициклином [35, 36]. Достаточно дискуссионным остаётся вопрос о целесообразности применения для лечения бруцеллёза макролидов [19]. Несмотря на недостаточную эффективность эритромицина, ряд исследователей рекомендует применять его в качестве альтернативного препарата в лечении бруцеллёза особенно у маленьких детей и беременных женщин [37].

Перспективность применения азитромицина при бруцеллёзе доказана в экспериментах *in vitro* и в опытах на животных [15, 38]. Так, установлено, что лечение экспериментальной бруцеллёзной инфекции азитромицином характеризовалось восстановлением исследуемых цитохимических показателей периферической крови до исходного уровня [30]. Результаты других исследователей, напротив, свидетельствуют о недостаточной эффективности азитромицина при лечении бруцеллёза [39], что авторы связывают со сниженной концентрацией препарата в кислой среде макрофагов.

В связи с необходимостью проведения длительных курсов антибиотикотерапии при лечении бруцеллёза крайне важное значение имеет возможность появления побочных реакций на антибиотик. Так, установлено, что продолжительное применение хлорамфеникола, проявлявшего активность в экспериментах *in vitro*, но не обеспечившего полной санации организма от инфекционного агента, оказывало очень серьёзное токсическое воздействие на костный мозг [40]. Известно, что длительные курсы аминогликозидами могут сопровождаться ото-, нефро- и нейротоксичностью. Имеются данные о негативных побочных последствиях антибруцеллёзной монотерапии рифампицином, таких как острый интерстициальный нефрит [41] и др.

Многочисленными исследованиями установлено, что использование в качестве стратегии лечения монотерапии достаточно часто приводит к рецидивам [2]. При этом показано, что даже продление сроков монотерапии не обеспечивает положительного результата [28].

Стремление к снижению затрат и исключению неудобств длительных госпитализаций, связанных с необходимостью парентерального введения препаратов, стимулируют исследования, направленные на сокращение курсов антибактериальной терапии бруцеллёза [42, 43]. Конечная цель этих усилий состоит в том, чтобы посредством коротких курсов достичь показателей излечения, сопоставимых с теми, которые на-

блюдаются при использовании традиционных методов лечения.

С целью преодоления устойчивости возбудителя, снижения риска возникновения рецидивов и предотвращения осложнений, связанных с длительной антибиотикотерапией, в клинической практике применяется достаточно большой спектр разнообразных схем лечения бруцеллёза [44]. Ещё в 1986 г. ВОЗ выпустила рекомендации, действующие до настоящего времени, по применению доксициклина в сочетании с рифампицином или стрептомицином для лечения бруцеллёза человека [19]. Рядом исследователей показано, что комбинация доксициклина с рифампицином обеспечивает наибольшую терапевтическую эффективность при лечении бруцеллёза [32, 45]. Другие считают, что у больных острым бруцеллёзом данную комбинацию превосходит сочетание доксициклина или тетрациклина со стрептомицином [46–50]. Также установлено, что комплекс доксициклина и гентамицина является эффективной и хорошо переносимой терапией инфекции [27, 51]. Кроме вышеперечисленных схем, в настоящее время в терапии бруцеллёза используются сочетания других антибактериальных препаратов, таких как рифампицин с фторхинолонами или рифампицин с ко-тримоксазолом, доксициклин с соединением сульфаметоксазол/тобрамицин [3, 52–55].

М. Akova с соавт. [33] свидетельствуют о том, что эффективность комбинации офлоксацина с рифампицином в одинаковых условиях не уступала сочетанию доксициклина с рифампицином. По данным О. Karabay с соавт. [56], сочетанное применение офлоксацина с рифампицином при совпадающей степени эффективности имеет преимущества в более короткой продолжительности лечения, чем лечение доксициклином в сочетании с рифампицином. Однако стоимость курса офлоксацина с рифампицином выше, чем курса доксициклина с рифампицином. Поэтому, в случае ограниченных ресурсов, препаратами выбора между этими двумя схемами, по мнению авторов исследования, является комбинация доксициклина с рифампицином. Рядом авторов показано, что клинический ответ на сочетание ципрофлоксацина с рифампицином не отличается от эффективности доксициклина со стрептомицином, но с учётом стоимости указанных курсов классическое применение доксициклина со стрептомицином, по-прежнему, признано комбинацией препаратов первой линии. В качестве альтернативных методов второй линии названы сочетания доксициклина с рифампицином или офлоксацина с рифампицином [57, 58]. Также в случае невозможности использования вышеперечисленных препаратов предложено включать в комбини-

рованные схемы лечения цефалоспорины третьего поколения [55].

Исследования, посвящённые изучению синергических комбинаций антибактериальных препаратов, предназначенных для лечения бруцеллёза, осуществлялись рядом учёных. Так, S. Kilic с соавт. [59] сообщили о выраженной синергидной активности комплекса рифампицина с тетрациклином и рифампицина с триметопримом/сульфаметоксазолом. Также синергизм был обнаружен данными авторами у комбинаций ципрофлоксацина с триметопримом/сульфаметоксазолом, моксифлоксацина с тетрациклином и тетрациклина с триметопримом/сульфаметоксазолом. Антагонизм был зарегистрирован для нескольких штаммов при использовании тетрациклина со стрептомицином. В. Ozhak-Baysan с соавт. [9] показали, что синергизмом обладала только комбинация стрептомицина с рифампицином. Комбинации же рифампицина с доксициклином, стрептомицина с доксициклином, гентамицина с доксициклином, рифампицина с триметопримом/сульфаметоксазолом проявляли антагонистическую или индифферентную активность. Для полноценной интерпретации этих, иногда противоречивых данных, необходима дальнейшая работа, включающая рандомизированные контролируемые клинические испытания.

Применение различных вариантов лечения бруцеллёза с использованием двух или трёх антибактериальных препаратов не дают однозначных результатов в пользу того либо иного метода. В тоже время, высказываются мнения, что трёхлекарственная терапия превосходит по эффективности профилактики рецидивов двухлекарственную; но уступает ей в краткосрочности лечения [44, 60].

В настоящее время работы по совершенствованию антибактериальной терапии бруцеллёза развиваются в нескольких направлениях [28]. Усилия учёных направлены на создание новых антибиотиков и (или) поиск способов обеспечения проникновения имеющихся препаратов в макрофаги; разработку методов, повышающих активность антибактериальных препаратов в кислой внутриклеточной среде; поиск новых эффективных комбинаций антибактериальных препаратов, которые позволят надёжно предотвратить хронизацию болезни и появление рецидивов; подбор адекватной длительности лечения; подбор схем терапии, включающих недорогие препараты с пероральным способом применения; разработку методов оценки антибиотикочувствительности возбудителей бруцеллёза, способных максимально точно предсказать эффективность препаратов.

Санация организма хозяина от внутриклеточных патогенов, таких как возбудители бруцеллёза, осложнена, так как большинство антибак-



териальных препаратов, хотя и обладают высокой активностью *in vitro*, испытывают затруднение при преодолении клеточных мембран фагоцитарных клеток. Эта проблема, наряду с обеспокоенностью в связи с нарастающей множественной антибиотикорезистентностью бактерий, делает крайне актуальным направлением использования в лечении инфекционных болезней наноантибиотиков. Таким образом, важнейшим направлением совершенствования методов лечения бруцеллёза является поиск возможностей продления периода высвобождения антибиотиков с целью уменьшения их дозировки и снижения токсического влияния, а также разработка методов доставки лекарственных средств внутрь фагоцитарной клетки.

Предпринимаются попытки по изучению возможности инкапсулировать, инкорпорировать или даже конъюгировать биологически активные молекулы в различные семейства наноносителей, таких как липосомы или наночастицы, для внутриклеточной доставки антибиотиков и, следовательно, для лечения инфекций [61]. С целью повышения эффективности антибактериальной терапии предлагается использовать липосомальные комплексы. Так, при лечении экспериментального бруцеллёза доксициклином его включение в липосомы обеспечивает возможность замены инъекционного способа введения препарата пероральным. Применение азитромицина в липосомальной форме позволяет, не снижая терапевтической эффективности, уменьшить дозу антибиотика в два раза [62].

Установлено, что липосомальные формы меропенема и азитромицина имеют преимущество перед их свободными формами при лечении экспериментальной бруцеллёзной инфекции. Так, липосомальные антибактериальные препараты как при парентеральном, так и при пероральном пути их введения в организм позволяют достигать терапевтического эффекта в два раза меньшей дозе, чем доза свободного препарата [63]. На сегодняшний день уже накоплена информация, доказывающая перспективность использования нескольких классов антимикробных наночастиц и наноразмерных носителей при лечении инфекционных болезней [64]. Например, для усиления способности гентамицина проникать в фагоцитарную клетку предложено использование биоактивного гидрофобного носителя, обеспечивающего длительное высвобождение препарата [65, 66]. Установлено, что микроинкапсулированный гентамицин способен более эффективно бороться с внутриклеточными возбудителями бруцеллёза [67]. Применение макромолекулярных наноконструкций стрептомицина и доксициклина с анионными гомо-сополимерами и блок-сополимерами обеспечило улучшение показателей

эффективности терапии бруцеллёза по сравнению со свободными препаратами [68]. В опытах *in vivo* применение доксициклин-инкапсулированных твёрдых липидных наночастиц оказывало положительное воздействие на лечение хронического бруцеллёза и было рекомендовано для лечения бруцеллёза и предотвращения его рецидивов [69]. Применение наночастиц, нагруженных рифампицином, было эффективным в эксперименте на инфицированных бруцеллами мышинных фагоцитарных клетках [70]. Осуществляются работы по поиску новых терапевтических мишеней для лечения бруцеллёза [71]. Экспериментально доказано, что модификация кислой внутриклеточной среды фагоцитарных клеток, в которых находятся бруцеллы, может обеспечить повышение эффективности антибиотиков [27].

Представляют интерес результаты изучения влияния иммуномодуляторов на терапевтическую активность антибиотиков при лечении бруцеллёза. В частности, доказана возможность повышения эффективности этиотропной терапии инфекции посредством иммунокорректирующих препаратов глутоксима, ликопида и полиоксидония [72]. При лечении экспериментальной бруцеллёзной инфекции азитромицином или пefлоксацином установлено, что пероральное введение в организм биопробных животных липосомальных форм иммуномодуляторов (левамизола или ликопида) более эффективно, чем обработка их свободными формами [73]. Также в экспериментах *in vivo* показано, что лечение включёнными в общую липосомальную везикулу данными антибактериальными препаратами и иммуномодулятором (левамизолом или ликопидом), повышает эффективность этиотропной терапии, в сравнении с лечением свободными формами аналогичных препаратов при пероральном пути их введения в организм биопробных животных [74]. Хорошие результаты продемонстрировал левамизол (антигельминтное средство, обладающее также свойствами иммуномодулятора), включённый в схему классической антибактериальной терапии при лечении хронического бруцеллёза [75]. При бруцеллёзной инфекции мышей отмечен терапевтический эффект, обусловленный применением в качестве иммуномодулятора линолевой кислоты [76].

Актуальным направлением совершенствования антибиотикотерапии бруцеллёза является поиск источников для создания новых антибактериальных препаратов. Так, отобран ряд растений, обладающих антибруцеллёзной активностью (*Salvia sclarea*, *Oliveria decumbens*, *Ferulago angulata*, *Vitex pseudo-negundo*, *Teucrium polium* и *Crocus sativus*). Синергидный эффект отмечен при комбинированном применении доксициклина или тетрациклина с экстрактом оливеры декум-

бенс [77]. Обнадёживающие результаты получены при оценке антибруцеллальной активности женьшеня. Так, показано, что различные фракции женьшеня ингибируют адгезию и проникновение возбудителей бруцелллёза в клетки [78], а также подавляют фагоцитарную активность и внутриклеточную репликацию бруцелл [79, 80]. Описаны и другие перспективные для борьбы с бруцелллёзом растения, которые содержат биологически активные ингредиенты (флавоны, флавоноиды, антоцианы и танины). К таким представителям относятся *Teucrium polium*, *Scrophularia deserti*, *Alhagi*, эвкалипт, чеснок и корни барбариса [81].

В современном мире — мире прогресса, передовых инновационных технологий и молекулярного конструирования, инфекционные болезни продолжают оставаться одной из самых больших проблем здравоохранения во всех странах. И даже, казалось бы, такие известные болезни, как бруцелллёз, не отступают и требуют к

себе неусыпного внимания. По-прежнему актуальными остаются жизненно важные вопросы совершенствования средств и методов лечения и профилактики этой особо опасной болезни.

### Дополнительная информация

Статья ранее не была опубликована, а также не представлена для рассмотрения и публикации в другом журнале.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке данной статьи.

**Вклад авторов.** Шипелева И. А. — подбор литературы для написания текста рукописи, разработка концепции статьи и интерпретации данных, написание и коррекция текста рукописи. Марковская Е. М. — участие в разработке концепции статьи и интерпретации данных, написание и коррекция текста рукописи. Кретенчук О. Ф. — участие в написании и коррекции текста рукописи.

## Литература/References

1. Pappas G., Papadimitriou P., Akritidis N., Christou L., Tsianos E. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6 (2): 91–99. doi: 10.1016/S1473-3099(06)70382-6.
2. Бруцеллёз. Современное состояние проблемы. Под ред. Г. Г. Онищенко, А. Н. Куличенко. Ставрополь: ООО «Губерния»; 2019. [Brucellosis. The current state of the problem. G.G. Onishchenko, A.N. Kulichenko. Stavropol: ООО «Guberniya»; 2019. (in Russian)]
3. Glowacka P., Rakowska D., Naylor K., Niemcewicz M., Bielańska-Drózd A. Brucella — virulence factors, pathogenesis and treatment. *Pol J Microbiol.* 2018; 67 (2): 151–161. doi: 10.21307/pjm-2018-029.
4. МУК 4.2.3010-12 Порядок организации и проведения лабораторной диагностики бруцелллёза для лабораторий территориального, регионального и федерального уровней. М.: 2012. [МУК 4.2.3010-12 Poryadok organizatsii i provedeniya laboratornoi diagnostiki brutselleza dlya laboratorii territorial'nogo, regional'nogo i federal'nogo urovnei. Moscow: 2012. (in Russian)]
5. Figueiredo P.D., Ficht T.A., Rice-Ficht A., Rossetti C.A., Adams L.G. Pathogenesis and immunobiology of brucellosis: review of Brucella-host interactions. *J Pathol.* 2015; 185 (6): 1505–17. doi: 10.1016/j.jpath.2015.03.003.
6. Bossi P., Tegnelli A., Baka A., Van Loock F., Hendriks J., Werner A. et al. Bichat guidelines for the clinical management of brucellosis and bio-terrorism-related brucellosis. *Euro Surveill.* 2004; 15 (9 (12)): E15–16. doi: 10.2807/esm.09.12.00506-en.
7. Сыздыков М.С., Кузнецов А.Н., Дүйсенова А.К., Шевцов А.Б. Фенотипические свойства и чувствительность к антибактериальным препаратам клинических изолятов бруцелл, выделенных в Казахстане. *Вестник КазНМУ.* 2016; 3: 32–35. [Syzydykov M.S., Kuznetsov A.N., Duisenova A.K., Shevtsov A.B. Fenotipicheskie svoistva i chuvstvitel'nost' k antibakterial'nym preparatam klinicheskikh izolyatov brutsell, vydelennykh v Kazakhstane. *Vestnik KazNMU.* 2016; 3: 32–35.]
8. Liu Z.G., Di D.D., Wang M., Liu R.H., Zhao H.Y., Piao D.R. et al. In vitro antimicrobial susceptibility testing of human *Brucella melitensis* isolates from Ulaanqab of Inner Mongolia, China. *BMC Infect Dis.* 2018; 18 (1): 43. doi: 10.1186/s12879-018-2947-6.
9. Ozhak-Baysan B., Ongut G., Ogunc D., Gunseren F., Sepin-Ozen N., Ozturk F. et al. Evaluation of in vitro activities of tigecycline and various antibiotics against *Brucella* spp. *Polish journal of microbiology.* 2010; 59 (1): 55–60. doi: 10.33073/pjm-2010-008.
10. Bayram Y., Korkoca H., Aypak C., Parlak M., Cikman A., Kilic S. et al. Antimicrobial susceptibilities of *Brucella* isolates from various clinical specimens. *Int J Med Sci.* 2011; 8 (3): 198–202. doi: 10.7150/ijms.8.198.
11. Gutiérrez A.A., Díez Enciso M., Peña García P., Campos Bueno A. In vitro activity of N-formimidoyl thienamycin against 98 clinical isolates of *Brucella melitensis* compared with those of cefoxitin, rifampin, tetracycline, and co-trimoxazole. *Antimicrob Agents Chemother.* 1982; 21 (3): 501–3. doi: 10.1128/AAC.21.3.501.
12. Shevtsov A., Syzydykov M., Kuznetsov A., Shustov A., Shevtsova E., Berdimuratova K. et al. Antimicrobial susceptibility of *Brucella melitensis* in Kazakhstan. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2017; 6: 130. doi: 10.1186/s13756-017-0293-x.
13. Garcia-Rodriguez J.A., Garcia-Sanchez J.E., Trujillano I. Lack of effective bactericidal activity of new quinolones against *Brucella* spp. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991; 35: 756–759. doi: 10.1128/AAC.35.4.756.
14. Rubinstein E., Lang R., Shasha B., Hagar B., Diamantstein L., Joseph G. et al. In vitro susceptibility *Brucella melitensis* to antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991; 35 (9): 1925–1927. doi: 10.1128/AAC.35.9.1925.
15. Малецкая О.В. Эффективность некоторых новых антибиотиков при лечении экспериментального бруцелллёза. *Антибиотики и химиотер.* 2002; 47 (11): 4–7. [Maletskaya O.V. Effektivnost' nekotorykh novykh antibiotikov pri lechenii eksperimental'nogo brutselleza. *Antibiotiki i khimioter.* 2002; 47 (11): 4–7. (in Russian)]
16. Kocagöz S., Akova M., Altun B., Gür D., Haşcelik G. In vitro activities of new quinolones against *Brucella melitensis* isolated in a tertiary-care hospital in Turkey. *Clin Microbiol Infect.* 2002; 8 (4): 240–242. doi: 10.1046/j.1469-0691.2002.00416.x.
17. López-Merino A., Contreras-Rodríguez A., Migranas-Ortiz R., Orrantia-Gradiñ R., Hernández-Oliva G.M., Gutiérrez-Rubio A.T. et al. Susceptibility of Mexican brucella isolates to moxifloxacin, ciprofloxacin and other antimicrobials used in the treatment of human brucellosis. *Scand J Infect Dis.* 2004; 36 (9): 636–638. doi: 10.1080/00365540410020767.
18. Mc Devitt D.G. Ampicillin in the treatment of brucellosis. A controlled therapeutic trial. *Br J Ind Med.* 1970; 27: 67–71.
19. Turkmani A., Ioannidis A., Christidou A., Psaroulaki A., Loukaides E., Tselentis Y. In vitro susceptibility of *Brucella melitensis* isolates to eleven antibiotics. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2006; 5(1): 24. doi: 10.1186/1476-0711-5-24.
20. Alamian Saeed, Dadar Maryam, Etemadi Avshar, Davoud Afshar, Alamian Mohammad Mehdi. Antimicrobial susceptibility of *Brucella* spp. isolated from Iranian patients between 2016 and 2018. *Iran J Microbiol.* 2019; 11 (5): 363–367. doi: 10.18502/ijm.v11i5.1953.
21. Lang R., Dagan R., Potasman I., Einhorn M., Raz R. Failure of ceftriaxone in the treatment of acute brucellosis. *Clin Infect Dis.* 1992; 14 (2): 506–509. doi: 10.1093/clinids/14.2.506.
22. Baykam N., Esenin N., Ergonul O., Eren S., Chelikbas A.K., Dokuzoguz B. In vitro antimicrobial susceptibility of *Brucella* species. *Intern J Antimicrob Agents.* 2004; 23 (4): 405–407. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2003.09.024.
23. Marianelli C., Ciuchini E., Tarantino M., Pasquali P., Adone R. Genetic bases of the rifampin resistance phenotype in *Brucella* spp. *J Clin Microbiol.* 2005; 42 (12): 5439–5443. doi: 10.1128/JCM.42.12.5439-5443.2004.
24. Meng F., Pan X., Tong W. Rifampicin versus streptomycin for brucellosis treatment in humans: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* [serial online]. 2018; 3 (2): e0191993. doi: 10.1371/journal.pone.0191993.
25. Godefroid M., Svensson M.V., Cambier P., Uzureau S., Mirabella A., De Bolle X. et al. *Brucella melitensis* 16M produces a mannann and other extracellular matrix components typical of a biofilm FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2010; 59 (3): 364–377. doi: 10.1111/j.1574-695X.2010.00689.x.
26. Nunan T.O., Eykyn S.J., Jones N.F. Brucellosis with mesangial IgA nephropathy: successful treatment with doxycycline and rifampicin. *Br Med J (Clin Res Ed.)*. 1984; 288 (6433): 1802. doi: 10.1136/bmj.288.6433.1802.
27. Pappas G., Solera J., Akritidis N., Tsianos E. New approaches to the antibiotic treatment of brucellosis. *Intern J Antimicrob Agents.* 2005; 26 (2): 101–105. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2005.06.001.

28. *Ranjbar M.* Treatment of brucellosis. Additional information is available at the end of the chapter. 2015; 171–184. doi: 10.5772/61093.
29. *Gómez-Reino F.J., Mateo I., Fuentes A., Gómez-Reino J.J.* Brucellar arthritis in children and its successful treatment with trimethoprim-sulphamethoxazole (co-trimoxazole). *Ann Rheum Dis.* 1986; 45 (3): 256–258. doi: 10.1136/ard.45.3.256.
30. Патент РФ на изобретение №2206898, 20.06.03. Малецкая О.В., Логвиненко О.В., Лямкин Г.И., Ляпустина Л.В., Соколова И.А. Способ контроля эффективности антибиотика при лечении бруцеллёза. Доступно по: javascript:load\_article(37914988). Ссылка активна на 12.06.2020. [Patent RUS №2206898, 20.06.03. Maletskaia O.V., Logvinenko O.V., Ljamkin G.I., Ljapustina L.V., Sokolova I.A. Method for control of antibiotic efficiency in treatment of brucellosis. Dostupno po: javascriptload\_article(37914988). Ssylka aktivna na 12.06.2020. (in Russian)]
31. *Al-Sibai M.B., Halim M.A., El-Shaker M.M., Khan B.A., Qadri S.M.* Efficacy of ciprofloxacin for treatment of *Brucella melitensis* infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992; 36 (1): 150–152. doi: 10.1128/AAC.36.1.150.
32. *Еренчина Э.Р., Эйсмонт А.Р., Утешева Н.М.* Этиотропная терапия острого бруцеллёза и эрадикация бруцелл. Вестник Казахского национального медицинского университета. 2015; 2: 237–240. [Erenchina E.R., Eismont A.R., Utesheva N.M. Etiotropnaya terapiya ostrogo brutselleza i eradikatsiya brutsell. Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo Meditsinskogo Universiteta. 2015; 2: 237–40.
33. *Akova M., Uzun O., Akalin H.E., Hayran M., Unal S., Gür D.* Quinolones in treatment of human brucellosis: comparative trial of ofloxacin-rifampin versus doxycycline-rifampin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993; 37 (9): 1831–1834. doi: 10.1128/AAC.37.9.1831.
34. *Pappas G., Christou L., Akritidis N., Tsiannos E.V.* Quinolones for brucellosis: treating old diseases with new drugs. *Clin Microbiol Infect.* 2006; 12 (9): 823–825. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01442.x.
35. *Lang R., Shasha B., Rubinstein E.* Therapy of experimental murine brucellosis with streptomycin alone and in combination with ciprofloxacin, doxycycline, and rifampin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993; 37 (11): 2333–2336. doi: 10.1128/aac.37.11.2333.
36. *Artan C., Özbal Y.* Comparison of the effectiveness of doxycycline and levofloxacin in an experimental model of mouse brucellosis. *Nobel medicus.* 2011; 7 (1): 56–60.
37. *Felek S., Demirdag K., Kalkan A., Akbulut A.* Therapeutic effects of rifampin and erythromycin in experimental murine brucellosis. *Clin Microbiol Infect.* 2000; 6 (2): 111–114. doi: 10.1046/j.1469-0691.2000.00016-4.x.
38. *Qadri S.M., Halim M.A., Ueno Y., Abumustafa E.M., Postle A.G.* Antibacterial activity of azithromycin against *Brucella melitensis*. *Chemotherapy.* 1995; 41 (4): 253–256. doi: 10.1159/000239353.
39. *Solera J., Beato J.L., Martínez-Alfaro E., Segura J.C., de Tomas E. et al.* Azithromycin and gentamicin therapy for the treatment of humans with brucellosis. *Clin Infect Dis.* 2001; 32: 506–509. doi: 10.1086/318503.
40. *Rizzo-Naudi J., Griscti-Soler N., Ganado W.* Human brucellosis: an evaluation of antibiotics in the treatment of brucellosis. *Postgrad Med J.* 1967; 43: 520–526. doi: 10.1136/pgmj.43.502.520.
41. *Salih S.B., Kharal M., Qahtani M., Dahneem L., Nohair S.* Acute interstitial nephritis induced by intermittent use of rifampicin in patient with brucellosis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2008; 19 (3): 450–452.
42. *Abramson O., Abu-Rashid M., Gorodischer R., Yagupsky P.* Failure of short antimicrobial treatments for human brucellosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997; 41 (7): 1621–1622. doi: 10.1128/AAC.41.7.1621.
43. *Masoomeh Sofian M., Velayati A.A., Aghakhani A., McFarland W., Farazi A.A., Banifazl M. et al.* Comparison of two durations of triple-drug therapy in patients with uncomplicated brucellosis: A randomized controlled trial. *Scandinavian J Infect Dis.* 2014; 46 (8): 573–577. doi: 10.3109/00365548.2014.918275.
44. *Solis J., del Pozo G., Solers J.* Treatment of human brucellosis — a review of data from clinical trials. In book: Updates on brucellosis, Publisher: Intech, Ed. Manal Mohammad Baddou. 2015; 185–99. doi: 10.5772/61223.
45. *Taghvaei M.R., Nozadi M.S., Hassani M.* Comparison between doxycycline-rifampin-amikacin and doxycycline-rifampin regimens in the treatment of brucellosis. *Indian J Med Sci.* 2011; 65 (10): 436–443.
46. *Ariza J., Gudiol F., Pallarés R., Rufi G., Fernández-Viladrich P.* Comparative trial of rifampin-doxycycline versus tetracycline-streptomycin in the therapy of human brucellosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985; 28 (4): 548–551. doi: 10.1128/AAC.28.4.548.
47. *Colmenero J.D., Fernández-Gallardo L.C., Agúndez J.A., Sedeño J., Benítez J., Valverde E.* Possible implications of doxycycline-rifampin interaction for treatment of brucellosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994; 38 (12): 2798–2802. doi: 10.1128/AAC.38.12.2798.
48. *Solera J., Rodríguez-Zapata M., Geijo P., Largo J., Paulino J., Sáez L. et al.* Doxycycline — rifampin versus doxycycline — streptomycin in treatment of human brucellosis due to *Brucella melitensis*. The GECMEI Group. Grupo de Estudio de Castilla-la Mancha de Enfermedades Infecciosas. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995; 39 (9): 2061–2067. doi: 10.1128/aac.39.9.2061.
49. *Cisneros J.M., Viciano P., Colmenero J., Pachón J., Martínez C., Alarcón A.* Multicenter prospective study of treatment of *Brucella melitensis* brucellosis with doxycycline for 6 weeks plus streptomycin for 2 weeks. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 34 (5): 881–883. doi: 10.1128/AAC.34.5.881.
50. *Mani S.S.R., Gunasekaran K., Iyyadurai R., Prakash J.A.J., Veeraraghavan B., Mishra A.K. et al.* Clinical spectrum, susceptibility profile, treatment and outcome of culture-confirmed brucellosis from South India. *Indian J Med Microbiol.* 2018; 36 (2): 289–292. doi: 10.4103/ijmm.IJMM\_18\_236.
51. *Solera J., Espinosa A., Martínez-Alfaro E., Sánchez L., Geijo P., Navarro E. et al.* Treatment of human brucellosis with doxycycline and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997; 41 (1): 80–84. doi: 10.1128/AAC.41.1.80.
52. *Skalsky K., Yahav D., Bishara J., Pitlik S., Leibovici L., Paul M.* Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2008; 336 (7646): 701–704. doi: 10.1136/bmj.39497.500903.25.
53. *Unwar G.K., Kilic A.U., Doganay M.* Current therapeutic strategy in osteoarticular brucellosis. *North Clin Istanbul.* 2019; 6 (4): 415–420. doi: 10.14744/nci.2019.05658.
54. *Llorens-Terol J., Busquets R.M.* Brucellosis treated with rifampicin. *Arch Dis Child [serial online].* 1980; 55 (6): 486–488. doi: 10.1136/adc.55.6.486.
55. *Liu Z., Shen T., Wei D., Yu Y., Huang D., Guan P.* Analysis of the epidemiological, clinical characteristics, treatment and prognosis of human brucellosis during 2014–2018 in Huludao, China. *Infect Drug Resist.* 2020; 13: 435–445. doi: 10.2147/IDR.S236326.
56. *Karabay O., Sencan I., Kayas D., Sahin I.* Ofloxacin plus rifampicin versus doxycycline plus rifampicin in the treatment of brucellosis: a randomized clinical trial. *BMC Infect Dis.* 2004; 4 (1): 18. doi: 10.1186/1471-2334-4-18.
57. *Alp E., Koc R.K., Durak A.C., Yildiz O., Aygen B., Sumerkan B. et al.* Doxycycline plus streptomycin versus ciprofloxacin plus rifampicin in spinal brucellosis. *BMC Infect Dis.* 2006; 6 (1): 72. doi: 10.1186/1471-2334-6-72.
58. *Hashemi S.H., Gachkar L., Keramat F., Mamani M., Hajilooi M., Janbakhsh A. et al.* Comparison of doxycycline-streptomycin, doxycycline-rifampin, and ofloxacin-rifampin in the treatment of brucellosis: a randomized clinical trial. *Int J Infect Dis.* 2012; 16 (4): 247–251. doi: 10.1016/j.ijid.2011.12.003.
59. *Kilic S., Dizbay M., Hizel K., Arman D.* In vitro synergistic activity of antibiotic combinations against *Brucella melitensis* using E-test methodology. *Braz J Microbiol.* 2008; 39 (2): 233–237. doi: 10.1590/S1517-83822008000200006.
60. *Alavi S.M., Alavi L.* Treatment of brucellosis: a systematic review of research over the past twenty years. *Caspian J Intern Med.* 2013; 4 (2): 636–641.
61. *Abed N., Couvreur P.* Nanocarriers for antibiotics: a promising solution to treat intracellular bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2014; 43 (6): 485–496. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.02.009.
62. *Исмаилова Г.К., Жилченко Е.Б., Ефременко Д.В., Головченко Т.В., Малецкая О.В., Одинец А.В. и др.* Эффективность применения липосомальных форм антибиотиков при лечении некоторых инфекционных заболеваний в эксперименте. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2007; 1 (21): 69–72. [Ismailova G.K., Zhilchenko E.B., Efremenko D.V., Golovchenko T.V., Maletskaia O.V., Odinets A.V. et al. Efficiency of liposomal antibiotics in treatment of experimental infectious diseases. Journal Volgograd State Medical University. 2007; 1 (21): 69–72. (in Russian)]
63. *Малецкая О.В., Таран Т.В., Ефременко В.И., Лямкин Г.И., Мусетова Е.Н., Умнов А.В. и др.* Новые подходы к лечению бруцеллёза. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2003; 6: 34–36. [Maletskaia O.V., Taran T.V., Yefremenko V.I., Lyamkin G.I., Missetova Ye.N., Umnov A.V. et al. New approaches to treating brucellosis Epidemiology and Infectious Diseases. 2003; 6: 34–36. (in Russian)].
64. *Ха А.А., Квон У.А.* «Nanoantibiotics»: a new paradigm for treating infectious diseases using nanomaterials in the antibiotics resistant era. *J Control Release.* 2011; 156 (2): 128–145. doi: 10.1016/j.jconrel.2011.07.002.
65. *Lecaro M.C., Blanco-Prieto M.J., Campanero M.A., Salman H., Gamazo C.* Poly (D,L-lactide-coglycolide) particles containing gentamicin: pharmacokinetics and pharmacodynamics in *Brucella melitensis*-infected mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51 (4): 1185–1190. doi: 10.1128/AAC.00809-06.
66. *Imbuluzqueta E., Elizondo E., Gamazo C., Moreno-Calvo E., Veciana J., Ventosa N. et al.* Novel bioactive hydrophobic gentamicin carriers for the treatment of intracellular bacterial infections. *Acta Biomater.* 2011; 7 (4): 1599–1608. doi: 10.1016/j.actbio.2010.11.031.
67. *Prior S., Gander B., Lecaro C., Irache J.M., Gamazo C.* Gentamicin-loaded microspheres for reducing the intracellular *Brucella abortus* load in infected monocytes. *Antimicrob Chemother.* 2004; 53 (6): 981–988. doi: 10.1093/jac/dkh227.
68. *Seleem M.N., Jain N., Pothayee N., Ranjan A., Riffle J.S., Sriranganathan N.* Targeting *Brucella melitensis* with polymeric nanoparticles containing streptomycin and doxycycline. *FEMS Microbiol Lett.* 2009; 294 (1): 24–31. doi: 10.1111/j.1574-6968.2009.01530.x.
69. *Hosseini S.M., Farmany A., Abbasalipourkabir R., Asl S.S., Nourian A., Arabestani M.R.* Doxycycline-encapsulated solid lipid nanoparticles for the enhanced antibacterial potential to treat the chronic brucellosis and preventing its relapse: *in vivo* study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2019; 18 (1): 33. doi: 10.1186/s12941-019-0333-x.



70. Bodaghabadi N., Hajjgholami S., Vaise Malekshahi Z., Entezari M., Najafi F., Shirzad H. et al. Preparation and evaluation of rifampicin and co-trimoxazole-loaded nanocarrier against *Brucella melitensis*. Infection. Iran Biomed J. 2018; 22 (4): 275–282. doi: 10.22034/ibj.22.4.275.
71. Smith J.A., Khan M., Magnani D.D., Harms J.S., Durward M., Radhakrishnan G.K. Brucella induces an expanded protein response via TcpB, which supports intracellular replication in macrophages. PLoS Path [serial online]. 2013; 9 (12): e1003785. doi: 10.1371/journal.ppat.1003785.
72. Малецкая О.В. Влияние иммуномодулирующих препаратов на эффективность этиотропной терапии при экспериментальном хроническом бруцеллёзе. Иммунология. 2003; 24 (3): 182–184. [Maletskaya O.V. The influence of immune-modulating drugs on the efficiency of etiotropic therapy in an experimental chronic brucellosis. Immunology. 2003; 24 (3): 182–184. (in Russian)].
73. Патент РФ на изобретение №2239416/ 10.10.04. Малецкая О.В., Ефременко В.И., Таран Т.В., Лямкин Г.И., Ляпустина Л.В., Соколова И.А. Способ лечения бруцеллёза. Доступно по: javascript:load\_article(37929353). Ссылка активна на 12.06.2020. [Patent RUS №2239416/ 10.10.04. Maletskaya O.V., Taran T.V., Efremenko V.I., Ljamkin G.I., Sokolova I.A., Ljapustina L.V. Method for treatment of brucellosis. Dostupno po: javascript:load\_article(37929353). Ssylka aktivna na 12.06.2020. (in Russian)]
74. Патент РФ на изобретение №2234311/ 20.08.04. Малецкая О.В., Таран Т.В., Ефременко В.И., Лямкин Г.И., Соколова И.А., Ляпустина Л.В. Способ лечения бруцеллёза. Доступно по: javascript:load\_article(37929353). Ссылка активна на 12.06.2020. [Patent RUS №2234311/ 20.08.04. Maletskaya O.V., Taran T.V., Efremenko V.I., Ljamkin G.I., Sokolova I.A., Ljapustina L.V. Method for treatment of brucellosis. Dostupno po: javascript:load\_article(37929353). Ssylka aktivna na 12.06.2020. (in Russian)]
75. Irmak H., Buzgan T., Karahocagil M.K., Evirgen O., Akdeniz H., Demiröz A.P. The effect of levamisole combined with the classical treatment in chronic brucellosis. Tohoku J Exp Med. 2003; 201 (4): 221–228. doi: 10.1620/tjem.201.221.
76. Reyes A.W.B., Vu S.H., Huy T.X.N., Min W., Lee H.J., Chang H.H. et al. The modulatory effect of linoleic acid during *Brucella abortus* 544 infection in a murine macrophage RAW264.7 cell and a murine model BALB/c mice. Microb Pathog. 2018; 119: 255–259.
77. Motamedi H., Darabpour E., Gholipour M., Seyyed Nejad S.M. In vitro assay for the anti-Brucella activity of medicinal plants against tetracycline-resistant *Brucella melitensis*. J Zhejiang Univ Sci B. 2010; 11 (7): 506–511. doi: 10.1631/jzus.B0900365.
78. Arayan S.T., Simborio H.L., Reyes A.W., Hop H.T., Min W., Li H.J. The effect of red ginseng-a saponin fraction (RGSF-a) on phagocytosis and intracellular signaling in Brucella abortus infected RAW 264.7 cells. FEMS Microbiology Letters [serial online]. 2015 June; 362 (11). doi: 10.1093/femsle/fnv070.
79. Reyes A.W., Simborio H.L., Hop H.T., Arayan L.T., Min W.G., Lee H.J. et al. Inhibiting effect of red ginseng acid polysaccharide from Korean red ginseng on phagocytic activity and intracellular replication of Brucella abortus in raw 264.7 cells. J Vet Sci. 2016; 17 (3): 315–321. doi: 10.4142/jvs.2016.17.3.315.
80. Huy T.X., Reyes A.W., Hop H.T., Arayan L.T., Min W., Li H.J. Intracellular modulation of ginsenoside Rg3 trafficking inhibits the uptake of abortus Brucella and intracellular survival within raw 264.7 cells. J Microbiol Biotechnol. 2017; 27 (3): 616–623. doi: 10.4014/jmb.1609.09060.
81. Naghdi N., Hassanzadazar H., Delpisheh A. The most important medicinal plants for the treatment of brucellosis. J Prev Epidemiol. 2016; 1 (2): e30.

## Информация об авторах

Щипелева Ирина Александровна — к. б. н., начальник научного отдела — учёный секретарь, ФКУЗ Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-6263-8155. eLIBRARY SPIN-код: 4067-8591, Scopus Author ID: 22958485500

Марковская Елена Ивановна — к. м. н., старший научный сотрудник, ФКУЗ Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-5360-951X

Кретенчук Оксана Фёдоровна — к. б. н., старший научный сотрудник, ФКУЗ Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-5299-0243, eLIBRARY SPIN-код: 6275-4113.

## About the authors

Irina A. Shchipeleva — Ph. D. in biology, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-6263-8155. eLIBRARY SPIN: 4067-8591, Scopus Author ID: 22958485500

Elena I. Markovskaya — Ph. D. in medicine, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-5360-951X

Oksana F. Kretenchuk — Ph. D. in biology, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-5299-0243, eLIBRARY SPIN: 6275-4113.