

DOI: 10.21055/0370-1069-2025-4-110-120

УДК 579.841.93:616-07

С.А. Портенко¹, Е.А. Билько¹, А.В. Казанцев¹, О.А. Корешкова¹, Н.А. Осина¹, К.Р. Демахина¹,
 Д.А. Ситмбетов¹, Я.М. Краснов¹, А.Д. Катышев¹, С.Д. Катышев¹, А.В. Осин¹, О.А. Титова²,
 И.В. Разумова², А.В. Софьина³, Е.П. Ляпина³, И.Н. Вяткин⁴

Случай выделения в медицинской организации штамма возбудителя бруцеллеза от пациента с инфекционным эндокардитом

¹ФКУН «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов, Российская Федерация;

²ГУЗ «Саратовская областная инфекционная больница имени Н.Р. Иванова», Саратов, Российская Федерация;

³ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Российская Федерация; ⁴Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Саратовской области, Саратов, Российская Федерация

Цель работы – верификация и расширенная идентификация штамма возбудителя бруцеллеза, выделенного в медицинской организации от пациента с диагнозом «инфекционный эндокардит с обширным поражением трикуспидального клапана». **Материалы и методы.** Исследовали клинический материал от больного (кровь, сыворотка крови), выделенную культуру возбудителя бруцеллеза. В медицинской организации проводили исследование крови на стерильность с использованием анализатора гемокультур BC60 и идентификацией выросших колоний на масс-спектрометре VITEK® MS. В Центре индикации проводили исследования проб клинического материала от больного и углубленное изучение полученного из медицинской организации штамма *Brucella* spp. 1079 с применением бактериологического, серологического, масс-спектрометрического, молекулярно-генетического методов и высокопроизводительного секвенирования. **Результаты и обсуждение.** В лаборатории медицинской организации из пробы крови больного выделен штамм, предварительно идентифицированный как *Brucella* spp. При углубленных исследованиях в Центре индикации на основании комплекса фенотипических и молекулярно-биологических методов данный штамм верифицирован и отнесен к виду *Brucella melitensis* генотипа III. Исследуемая культура чувствительна к гентамицину, стрептомицину, левофлоксацину, доксициклину, рифампицину, амикацину, канамицину, тетрациклину, промежуточно устойчива к налидиксовой кислоте и цiproфлоксацину, не чувствительна к цефтриаксону и триметоприму-сульфаметоксазолу. В пробах крови и сыворотке крови от указанного пациента выявлены нуклеотидные последовательности генов бруцелл *omp25* и *omp2a*, на основании анализа которых установлено наличие в исследуемых образцах *B. melitensis*. В сыворотке крови больного выявлены IgM и IgG к возбудителю бруцеллеза. В результате проведенного исследования выделенная в медицинской организации от пациента с диагнозом «инфекционный эндокардит с обширным поражением трикуспидального клапана» культура возбудителя бруцеллеза верифицирована и идентифицирована как *B. melitensis* генотипа III. Данный случай подтверждает необходимость формирования настороженности персонала лечебных учреждений в отношении особо опасных инфекций, а также координированной работы учреждений различных ведомств.

Ключевые слова: бруцеллез, инфекционный эндокардит, выделение и идентификация культуры, *Brucella melitensis*, генотип, идентификация по варибельности гена *omp25*.

Корреспондирующий автор: Портенко Светлана Анатольевна, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Для цитирования: Портенко С.А., Билько Е.А., Казанцев А.В., Корешкова О.А., Осина Н.А., Демахина К.Р., Ситмбетов Д.А., Краснов Я.М., Катышев А.Д., Катышев С.Д., Осин А.В., Титова О.А., Разумова И.В., Софьина А.В., Ляпина Е.П., Вяткин И.Н. Случай выделения в медицинской организации штамма возбудителя бруцеллеза от пациента с инфекционным эндокардитом. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2025; 4:110–120. DOI: 10.21055/0370-1069-2025-4-110-120

Поступила 09.06.2025. Отправлена на доработку 18.06.2025. Принята к публикации 15.10.2025.

S.A. Portenko¹, E.A. Bil'ko¹, A.V. Kazantsev¹, O.A. Koreshkova¹, N.A. Osina¹, K.R. Demakhina¹,
 D.A. Sitmbetov¹, Ya.M. Krasnov¹, A.D. Katyshev¹, S.D. Katyshev, A.V. Osin¹, O.A. Titova²,
 I.V. Razumova², A.V. Sof'ina³, E.P. Lyapina³, I.N. Vyatkin⁴

A Case of Isolation of a *Brucella melitensis* Strain from a Patient with Infectious Endocarditis in Medical Organization

¹Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe" of the Rospotrebnadzor, Saratov, Russian Federation;

²Saratov Regional Infectious Diseases Hospital named after N.R. Ivanov, Saratov, Russian Federation;

³Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russian Federation;

⁴Rospotrebnadzor Administration in the Saratov Region, Saratov, Russian Federation

Abstract. The aim of the work consisted in verification and detailed identification of the causative agent of brucellosis isolated from a patient diagnosed with infectious endocarditis with extensive tricuspid valve damage. **Materials and methods.** We investigated the clinical material from the affected person (blood, blood serum) and the obtained culture of brucellosis agent. Medical organization performed tests for sterility of blood using a BC60 hemoculture analyzer. Identification of the grown colonies was carried out on a VITEK® MS mass spectrometer. The Indication Center conducted studies of clinical material samples from the patient and an in-depth study of the *Brucella* spp. 1079 strain obtained from the medical organization using bacteriological, serological, mass spectrometric, molecular-genetic methods, and high-throughput sequencing. **Results and discussion.** The strain, primarily identified as *Brucella* spp., was isolated from a patient's blood sample in a laboratory at the medical facility. Following in-depth testing at the Indication Center

using a combination of phenotypic and molecular biological methods, this strain was verified and assigned to *Brucella melitensis* genotype III. The culture is sensitive to gentamicin, streptomycin, levofloxacin, doxycycline, rifampicin, amikacin, kanamycin, and tetracycline. It is intermediately resistant to nalidixic acid and ciprofloxacin, and is insensitive to ceftriaxone and trimethoprim-sulfamethoxazole. Nucleotide sequences of the *omp25* and *omp2a* genes of *Brucella* were detected in blood and serum samples from the patient. These sequences confirmed the presence of *B. melitensis* in the samples. IgM and IgG antibodies to the causative agent of brucellosis were detected in the patient's blood serum. As a result of the study, the brucellosis agent isolate obtained at the medical facility from a patient diagnosed with infectious endocarditis with extensive tricuspid valve damage was verified and identified as *B. melitensis* genotype III. This case confirms the need for increased awareness among healthcare personnel regarding particularly dangerous infections, as well as coordinated efforts across various agencies.

Key words: brucellosis, infective endocarditis, isolation and identification of culture, *Brucella melitensis*, genotype, identification by *omp25* gene variability.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Funding: The authors declare no additional financial support for this study.

Bioethics: All stages of the study complied with Russian legislation, international ethical standards, and regulatory documents, and were approved by the relevant committees. Voluntary informed consent was obtained from the patient.

Corresponding author: Svetlana A. Portenko, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Citation: Portenko S.A., Bil'ko E.A., Kazantsev A.V., Koreshkova O.A., Osina N.A., Demakhina K.R., Sitmbetov D.A., Krasnov Ya.M., Katyshev A.D., Katyshev S.D., Osin A.V., Titova O.A., Razumova I.V., Sof'ina A.V., Lyapina E.P., Vyatkin I.N. A Case of Isolation of a *Brucella melitensis* Strain from a Patient with Infectious Endocarditis in Medical Organization. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2025; 4:110–120. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2025-4-110-120

Received 09.06.2025. Revised 18.06.2025. Accepted 15.10.2025.

Portenko S.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8334-9173>
Bil'ko E.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2572-8933>
Kazantsev A.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1790-0411>
Koreshkova O.A., ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2029-0646>
Osina N.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0954-5683>
Demakhina K.R., ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4582-6863>

Sitmbetov D.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2766-2624>
Krasnov Ya.M., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4909-2394>
Katyshev A.D., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8260-4670>
Katyshev S.D., ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7575-653X>
Osin A.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5308-0022>
Vyatkin I.N., ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9860-527X>

Бруцеллез является опасным зоонозом, нанося существенный экономический ущерб сельскому хозяйству во всем мире и представляя угрозу для людей. Напряженная ситуация по бруцеллезной инфекции продолжает сохраняться на всех континентах [1]. Для бруцеллеза характерна тенденция к хроническому течению с поражением практически всех органов и систем и преимущественным вовлечением в патологический процесс опорно-двигательного аппарата, приводящим к потере трудоспособности и инвалидности [2]. В Российской Федерации с 2012 по 2021 г. отмечалась тенденция к снижению заболеваемости бруцеллезом среди населения [3], однако в 2022–2023 гг. зарегистрировано превышение среднесуточных значений этого показателя на 30–50 % [4]. В ряде субъектов ПФО, в том числе на территории Саратовской области, в последние годы отмечалась неблагоприятная эпизоотическая ситуация по бруцеллезу [4].

Своевременное выявление больных и этиологическая расшифровка случаев бруцеллеза позволяют определить объемы проведения противоэпидемических мероприятий и назначить этиотропное лечение. Раннюю диагностику бруцеллеза затрудняет многообразие его клинических проявлений и стертые течение острого периода, особенно если этиологическим агентом является *Brucella abortus*, а также, в ряде случаев, снижение настороженности врачей относительно данной инфекции [5]. Лабораторное подтверждение случаев бруцеллезной инфекции у людей чаще всего основывается на результатах иммунологических и молекулярно-генетических методов, так как вероятность выделения культуры

возбудителя может варьироваться от 5 до 90 %, в зависимости от вида бруцеллы и стадии инфекционного процесса [6, 7].

Бактериологические исследования с накоплением возбудителя бруцеллеза проводят в лабораториях 3-го уровня биологической безопасности (УББ), функционирующих на базе учреждений Роспотребнадзора, имеющих санитарно-эпидемиологическое заключение на проведение диагностических и экспериментальных работ с патогенными биологическими агентами (ПБА) I–II групп патогенности, специалистами, допущенными к работе с ПБА I–II групп, прошедшими обучение на курсах профессиональной переподготовки с освоением методов безопасной работы с ПБА (СанПиН 3.3686-21; приказ Роспотребнадзора от 27.12.2017 № 1116). Диагностические исследования проб клинического материала от лиц, обратившихся за помощью в медицинские организации (МО), осуществляют лаборатории 2 УББ, имеющие санитарно-эпидемиологическое заключение на проведение диагностических работ с ПБА III–IV групп патогенности. Специалисты указанных лабораторий могут осуществлять выявление маркеров ПБА II группы патогенности с помощью молекулярно-генетических и иммуносерологических методов (без накопления культуры). Учитывая, что на основании соответствующего симптомокомплекса и эпидемиологического анамнеза не всегда удается заподозрить особо опасную болезнь, существуют риски поступления в бактериологические лаборатории МО проб биоматериала от пациентов с заболеваниями, вызванными возбудителями I–II групп патогенности, и последующего их исследования.

Сложность выделения культуры бруцеллезного микроба из проб клинического материала обусловлена свойствами самого возбудителя, требовательного к условиям культивирования, цикличностью интенсивности бактериемии у заболевшего и необходимостью взятия от пациента проб для проведения исследований до начала лечения антибактериальными препаратами. Активное внедрение с начала 1990-х гг. в клиническую практику методики автоматического гемокультивирования сопровождалось появлением в зарубежных и отечественных источниках публикаций о выделении возбудителей бруцеллеза из образцов крови с помощью микробиологических анализаторов [8–10].

Цель работы – верификация и расширенная идентификация штамма возбудителя бруцеллеза, выделенного в медицинской организации от пациента с диагнозом «инфекционный эндокардит с обширным поражением трикуспидального клапана».

Материалы и методы

Пациент С.С.А., 1958 г.р., проживающий в г. Саратове, болел в течение месяца. Поступил в ГУЗ «Саратовская областная инфекционная больница имени Н.Р. Иванова» в июле 2024 г. Поставлен предварительный диагноз – «инфекционный эндокардит с обширным поражением трикуспидального клапана».

Для выявления инфекционного агента заболевания в лаборатории МО был проведен посев крови от больного во флакон со специальной средой, предназначенной для выделения аэробных микроорганизмов, и добавлением макропористой смолы, которая абсорбирует антибиотики, что позволяет анализировать кровь пациентов, получающих антибиотикотерапию (Aerobic Culture Bottle FA, Autobio Diagnostics Co., Ltd, Китай). Анализ выполняли на анализаторе гемокультур BC60 (Autobio Diagnostics Co., Ltd, Китай) в соответствии с рекомендациями производителя. Из флаконов делали высев на плотные питательные среды с добавлением 5 % дефибринированной лошадиной крови (кровяной агар). Идентификацию выросших колоний проводили методом времяпролетной масс-спектрометрии на масс-спектрометре VITEK® MS (Biomérieux, Франция) с учетом рекомендаций производителя.

В Центре индикации возбудителей инфекционных болезней I–II групп патогенности и обеспечения противоэпидемической готовности (Центр индикации) на базе ФКУН Российский противочумный институт «Микроб» работу проводили в соответствии с нормативными документами, регламентирующими порядок проведения лабораторной диагностики бруцеллеза: МУК 4.2.3010-12, МУК 3.1.7.3402-16, МУК 4.2.3733-21, МР 3.1.0288-22, МУК 4.2.2495-09, Российские рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к antimикробным препаратам» (версия 2024-02).

Для культивирования использовали жидкие (бульон Альбими, pH 7,2) и твердые (агар Альбими, pH 7,2, бруцеллагар, pH 7,2; для внутривидовой дифференциации бруцелл – агар Альбими с добавлением красителей: тионина и основного фуксина) питательные среды (ФБУН ГНЦ ПМБ Роспотребнадзора, Россия). Для определения чувствительности к антибактериальным препаратам (АБП) использовали агар Мюллера – Хинтона (ФБУН ГНЦ ПМБ Роспотребнадзора, Россия) и диски с АБП Liofilchem srl (Италия) и Oxoid (Великобритания). Регистрацию диаметров зон задержки роста проводили с использованием микробиологического анализатора BIOMIC V3 (Giles Scientific, США), интерпретацию результатов осуществляли согласно МУК 4.2.2495-09. Идентификацию методом времяпролетной масс-спектрометрии осуществляли с помощью масс-спектрометра MALDI Biotyper 3.0 RTC (Bruker Daltonics, Германия).

Для выявления специфических иммуноглобулинов к возбудителю бруцеллеза использовали наборы реагентов для иммуноферментного выявления иммуноглобулинов класса М к возбудителю бруцеллеза «Бруцелла-IgM-ИФА-БЕСТ» и иммуноглобулинов класса G к возбудителю бруцеллеза «Бруцелла-IgG-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Россия).

Выделение ДНК для исследований методом ПЦР и фрагментного секвенирования осуществляли с использованием комплекта реагентов для выделения ДНК из клинического материала «ДНК-сорб-В» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия), для высокопроизводительного секвенирования – набор EasyPure Genomic DNA Kit (with Rnase) для выделения ДНК из клеток/тканей млекопитающих, бактерий и дрожжей (TransGen Biotech, Китай).

Для выявления и видовой дифференциации возбудителя бруцеллеза применяли «Набор реагентов для выявления и дифференциации штаммов возбудителя бруцеллеза методом полимеразной цепной реакции с учетом результатов в режиме реального времени (Бру-Диф-РГФ)» (ФКУН Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора, Россия). Для подтверждения наличия в пробах клинического материала бруцелл с одновременным определением таксономической принадлежности проводили амплификацию с праймерами 25A-25B, 2AA-2AB, предложенными A. Sloeskaert et al. [11], которые ограничивают участки генома возбудителя бруцеллеза, содержащие гены *omp25* и *omp2a* соответственно, и определяли в полученных ампликонах специфичные для видов и биоваров патогена единичные мутации [12]. Амплификацию генов *omp25* и *omp2a* проводили с использованием набора реагентов Encyclo Plus PCR kit (ЗАО «Евроген», Россия), секвенирование наработанных ПЦР-продуктов осуществляли с помощью нанопорового секвенирования.

Высокопроизводительное секвенирование проводили на платформе GridIon (Oxford Nanopore)

с набором реагентов SKQNB-110.24, на ячейке R10. Бэйсколлинг проводили по модели обсчета SUP (Super accurate). Далее полученные драфт-последовательности были отфильтрованы по длине рида от 5000 п.о. в программе filtlong [13]. Сборку осуществляли с помощью программы flye (version 2.9.4) [14]. Анализ SNP полного генома исследуемого штамма в сравнении с нуклеотидными последовательностями различных видов бруцелл, представленными в базе данных NCBI GenBank, проводили в программе snippy [15]. Определение генотипов *B. melitensis* осуществляли в соответствии с рекомендациями S.V. Pisarenko et al. [16]. Для построения филогенетического дерева использовали программу UGENE 40.0, метод neighbor joining, модель замен Kimura. Филогенетическое дерево визуализировали в программе iTOL [17].

Результаты и обсуждение

Пациент поступил в ГУЗ «Саратовская областная инфекционная больница имени Н.Р. Иванова» в состоянии средней тяжести с жалобами на общую слабость, недомогание, повышение температуры тела (максимально до плюс 39,5 °С), ноющие боли в пояснице в течение месяца. Из анамнеза установлено, что заболевший проживает в городе, в многоквартирном доме, не работает, в выходные дни выезжает на дачу, находящуюся в пригороде. За пределы Саратовской области в последний год не выезжал, не исключает контакты с больными ОРВИ. Продукты покупает в магазинах города, пьет кипяченую воду. С 01.06.2024 появились жалобы на недомогание, связанное с повышением температуры тела дважды в течение суток до 37,5–38,5 °С. При осмотре пациента во время поступления явной патологии не обнаружено, выявлена умеренная тахикардия (до 100 ударов в минуту), приглушенность сердечных тонов. При биохимическом исследовании крови отмечено повышение содержания мочевины (12,270 ммоль/л), креатинина (114 мкмоль/л), АЛТ (85 ммоль/л), АСТ (51 ммоль/л), СРБ (111,9 мг/л), лактата (5,3 ммоль/л). Общий анализ крови – в пределах нормы. В моче обнаружен белок (1,0 г/л), лейкоциты (3–5 в поле зрения), эритроциты (1–3 в поле зрения), pH 5,0, удельный вес – 1025 г/л. Рентгенография органов грудной клетки, УЗИ внутренних органов – без патологии. Эхокардиографическое исследование показало признаки инфекционного эндокардита с поражением трикуспидального клапана, трикуспидальную регургитацию 2-й степени, умеренно выраженные неспецифические дегенеративные изменения аорты, аортального клапана, фиброзных структур сердца. Эндокардит является редким, но тяжелым проявлением бруцеллеза. По данным разных авторов, он развивается у 1,3–2,8 % больных, при этом занимая в структуре смертности от данного зооноза до 80 % [18–21].

Кроме того, установлено, что похожие симптомы отмечались пациентом в октябре 2023 г., через 2–3 недели после употребления в пищу шашлыка из баранины (мясо приобретено на частном подворье). Состояние нормализовалось после приема назначенного участковым терапевтом курса antimicrobных и противовирусных препаратов. Весной пациент лечился по поводу бурсита левого локтевого сустава.

На фоне длительно сохраняющейся лихорадки больному проведены исследования проб сыворотки крови в реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) с целью выявления антител к возбудителям брюшного тифа, сальмонеллеза и дизентерии, получены отрицательные результаты. При обследовании также исключены ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты, малярия.

В соответствии с протоколом обследования пациентов с длительной лихорадкой неясной этиологии был проведен посев крови от больного на стерильность. На четвертые сутки гемокультивирования при плюс 37 °С был зарегистрирован рост микроорганизмов и проведен высев на питательный агар с добавлением 5 % дефибрированной лошадиной крови (кровяной агар), на котором через двое суток сформировались серо-белые мелкие колонии без гемолиза. Идентификация выросших колоний с помощью времяпролетной масс-спектрометрии на масс-спектрометре VITEK® MS (Biomérieux, Франция) показала на их принадлежность к роду *Brucella* spp.

Согласно схеме передачи информации, персонал лаборатории известил руководство медицинского учреждения о выделении культуры, подозрительной на возбудителя бруцеллеза, затем информация была передана в Управление Роспотребнадзора по Саратовской области. Во всех помещениях бактериологической лаборатории, где проводилась работа с подозрительной на возбудителя бруцеллеза культурой, проведена заключительная дезинфекция. За специалистами бактериологической лаборатории, задействованными в проведении указанных исследований, установлено медицинское наблюдение с обследованием на выявление антител класса М к возбудителю бруцеллеза (двукратно, с периодичностью 14 дней). Необходимо отметить, что заведующий бактериологической лаборатории прошел обучение по программе профессиональной переподготовки специалистов по особо опасным инфекциям на базе ФКУН Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора.

Объекты с посевами, подозрительными на возбудителя бруцеллеза, а также пробы клинического материала (кровь, сыворотка крови) были переданы для дальнейшего изучения с помощью расширенного комплекса методов в Центр индикации на базе ФКУН Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора (СанПиН 3.3686-21; приказ Роспотребнадзора № 1116).

В лабораториях Центра индикации морфологические и культуральные свойства полученного штам-

ма возбудителя *Brucella* spp. 1079 изучены с применением микробиологических методов (микроскопия, посев на жидкие и плотные питательные среды). При изучении тинкториальных свойств полученной культуры установлено, что она представляет собой грам-отрицательные, мелкие, палочковидные, хаотично расположенные микробные клетки.

Полученный штамм возбудителя был засеян в жидкую и на плотные питательные среды. Посевы инкубировали при температуре плюс 37 °С в двух вариантах: при повышенном содержании CO₂ (в эксикаторе) и в обычной атмосфере воздуха в термостате. Через 24 ч инкубации в бульоне отмечали равномерное помутнение среды, в дальнейшем на поверхности среды образовалась нежная пленка. В посевах на плотных питательных средах через сутки обнаруживали видимый глазом нежный налет, еще через двое суток формировались гладкие выпуклые колонии золотистого цвета, диаметром до 2–3 мм, круглой формы с ровным краем. На плотных питательных средах с красителями на четвертые сутки рост культуры отмечался как на среде с добавлением основного фуксина, так и на среде с добавлением тионина.

При проведении исследований методом время-пролетной масс-спектрометрии экстракцию белков осуществляли в соответствии с МУК 4.2.3733-21. Учет и интерпретацию результатов проводили с помощью базы данных «Белковые профили масс-спектров микроорганизмов I–II групп патогенности для программы MALDI Biotyper» (Свидетельство о государственной регистрации от 15.03.2016 № 2016620345), значения коэффициента соответствия (Score Value) составили 2,411–2,601.

По совокупности морфологических, тинкториальных, культуральных и протеомных свойств исследуемый штамм был отнесен к виду *Brucella melitensis*.

Чувствительность штамма к антибактериальным препаратам (АБП) определялась с помощью диско-диффузионного метода в отношении антибактериальных препаратов первого ряда: гентамицина, стрептомицина, доксициклина, рифампицина, ципрофлоксацина, левофлоксацина – и второго ряда: амикацина, канамицина, тетрациклина, налидиксовой кислоты (таблица). Установлено, что штамм чувствителен ко всем рекомендованным антибакте-

Определение чувствительности выделенного штамма *B. melitensis* 1079 к антибактериальным препаратам
Determination of the sensitivity of the isolated *B. melitensis* 1079 strain to antibacterial drugs

Антибактериальный препарат Antibacterial drug	Пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм)* Threshold values of growth inhibition zone diameters (mm)*		<i>Brucella</i> spp. 1079	
	Чувствительный (S) Sensitive (S)	Резистентный (R) Resistant (R)	Диаметр зон подавления роста (мм) Diameter of growth inhibition zones (mm)	Результат Results
Антибактериальные препараты первого ряда / First-line antibacterial drugs				
Гентамицин Gentamicin	≥ 20	≤ 15	24,5	S
Стрептомицин Streptomycin	≥ 20	≤ 15	22,5	S
Доксициклин Doxycycline	≥ 20	≤ 15	31,0	S
Рифампицин Rifampicin	≥ 15	≤ 10	19,5	S
Ципрофлоксацин Ciprofloxacin	≥ 30	≤ 25	24,0	I
Левофлоксацин Levofloxacin	≥ 30	≤ 25	34,0	S
Антибактериальные препараты второго ряда / Second-line antibacterial drugs				
Амикацин Amikacin	≥ 20	≤ 15	22,0	S
Канамицин Kanamycin	≥ 20	≤ 15	28,0	S
Тетрациклин Tetracycline	≥ 25	≤ 20	32,0	S
Налидиксовая кислота Nalidixic acid	≥ 15	≤ 10	14,0	I
Дополнительные антимикробные препараты** / Additional antimicrobial agents**				
Цефтриаксон Ceftriaxone	≥ 30	< 30	13,0	R
Триметоприм-сульфаметоксазол Trimethoprim-sulfamethoxazole	≥ 29	< 29	Нет зоны подавления No inhibition zone	R

Примечания: S – чувствительный, R – резистентный, I – промежуточная устойчивость; * в соответствии с МУК 4.2.2495-09; ** пограничные значения диаметров зон подавления роста даны в соответствии с табл. 2.29 Российских рекомендаций «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (версия 2024-02).

Notes: S – sensitive, R – resistant, I – intermediate resistance; * in compliance with MR 4.2.2495-09; ** the borderline values of the diameters of the growth inhibition zones are given in accordance with Table 2.29 of the Russian recommendations “Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs” (version 2024-02).

риальным препаратам первого и второго ряда, за исключением налидиксовой кислоты и ципрофлоксацина – промежуточная устойчивость.

Дополнительно, в соответствии с Российскими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к antimикробным препаратам» (версия 2024-02), проведено тестирование полученной культуры возбудителя бруцеллеза к цефтриаксону и триметоприму-сульфаметоксазолу. К данным антибактериальным препаратам штамм оказался резистентным, что не противоречит данным, отраженным в обзоре И.А. Щипелевой и соавт. [22], которые указывают на возрастание количества штаммов бруцелл, резистентных к цефтриаксону и триметоприму-сульфаметоксазолу.

Методом ПЦР с набором реагентов «Бру-Диф-РГФ» была определена принадлежность выделенной культуры *Brucella* spp. 1079 к виду *B. melitensis*. В ходе высокопроизводительного секвенирования получен полный геном этого штамма, включающий два контига длиной 2 126 861 п.н. и 1 185 663 п.н., соответствующие двум хромосомам возбудителя бруцеллеза. Последовательность генома изученного штамма депонирована на российской платформе VGenus (micro26428, 25.07.2024). На основе анализа SNP полного генома исследуемого штамма в сравнении с нуклеотидными последовательностями различных видов бруцелл, представленными в базе данных NCBI GenBank, установлено, что исследуемый штамм кластеризуется со штаммами *B. melitensis* (рис. 1).

Известно, что вид *B. melitensis* на основании SNP-анализа по полному геному подразделяется на пять генетических линий, которые ассоциированы с географическим происхождением штаммов: I – среднеазиатская, II – азиатская, III – африканская, IV – европейская, V – американская [23]. Поэтому следующим этапом нашей работы было определение генотипа штамма *B. melitensis* 1079. Показано, что он относится к генотипу III (рис. 2), к которому, по данным И.В. Кузнецовой и соавт. [24], относятся штаммы патогена, выделенные на территории различных федеральных округов Российской Федерации, а также в Китае, Турции, Индии и Грузии.

Таким образом, по совокупности морфологических, тинкториальных, культуральных, генетических и протеомных свойств установлена принадлежность выделенного штамма к виду *B. melitensis* генотипа III.

При исследовании проб биологического материала в пробах крови и сыворотки крови методом ПЦР обнаружена ДНК *Brucella* spp., в пробе сыворотки крови в реакции агглютинации обнаружены антитела к возбудителю бруцеллеза, методом ИФА выявлены IgM и IgG к возбудителю бруцеллеза.

Для подтверждения наличия бруцелл в пробах нативного материала использовали фрагментное секвенирование генов *omp25* и *omp2a*, амплификацию которых осуществляли в пробах крови и сы-

воротки крови от больного с праймерами 25A-25B, 2AA-2AB, предложенными A. Cloeckert et al. [11]. В пробах крови отмечена амплификация обоих фрагментов, фланкированных указанными праймерами. При изучении нуклеотидной последовательности полученных ампликонов гена *omp25* из проб крови выявлены следующие мутации: C40T, T168C, T276C, C369T, A613T (рис. 3). Такой профиль единичных полиморфизмов в гене *omp25* характерен для штаммов *B. melitensis* [12].

При исследовании ампликонов, содержащих последовательность гена *omp2a*, не выявлено ни одной единичной мутации по сравнению с референс-последовательностью этого гена у *B. abortus* 9-941 (GCA_000008145.1), что соответствует полученным нами ранее данным об идентичности гена *omp2a* у штаммов *B. abortus* 3, 5, 6, 9-го биоваров и *B. melitensis* [12]. В пробах сыворотки крови из-за низкой концентрации возбудителя амплифицировать участки генома *B. melitensis* не удалось. Полученные результаты указывают на выявление ДНК *B. melitensis* в пробе крови от больного, что подтверждается выделением из этого вида материала культуры патогена, идентифицированного как *B. melitensis*.

В соответствии с нормативной документацией, выделенный штамм *B. melitensis* был передан в Центр верификации диагностической деятельности, осуществляющий функции государственной коллекции Роспотребнадзора (на базе ФКУН Российский противочумный институт «Микроб», г. Саратов), для пополнения национального коллекционного фонда штаммов патогенных микроорганизмов. Также выделенный штамм и пробы клинического материала от пациента переданы в Референс-центр по мониторингу за бруцеллезом (на базе ФКУЗ Ставропольский противочумный институт, г. Ставрополь) для углубленного изучения (СанПиН 3.3686-21; приказ Роспотребнадзора № 1116).

Итак, недостаточность данных эпидемиологического анамнеза, отсутствие характерных очаговых поражений органов и систем не позволили заподозрить бруцеллезную инфекцию у пациента с эндокардитом на основании клинических проявлений. Однако выполнение медицинскими работниками протоколов обследования длительно лихорадящих больных способствовало установлению этиологического диагноза. Оснащение лабораторий МО современной приборной базой (автоматический анализатор гемокультур, масс-спектрометр) позволило выделить культуру из крови пациента с диагнозом «инфекционный эндокардит с обширным поражением трикуспидального клапана», первоначально идентифицированную с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрического метода как *Brucella* spp. Выделенный штамм в соответствии с нормативно-методическими документами был оперативно передан в Центр индикации на базе противочумного учреждения, где с помощью комплекса бактериологического, иммунологического, молекулярно-генетических и MALDI-TOF масс-

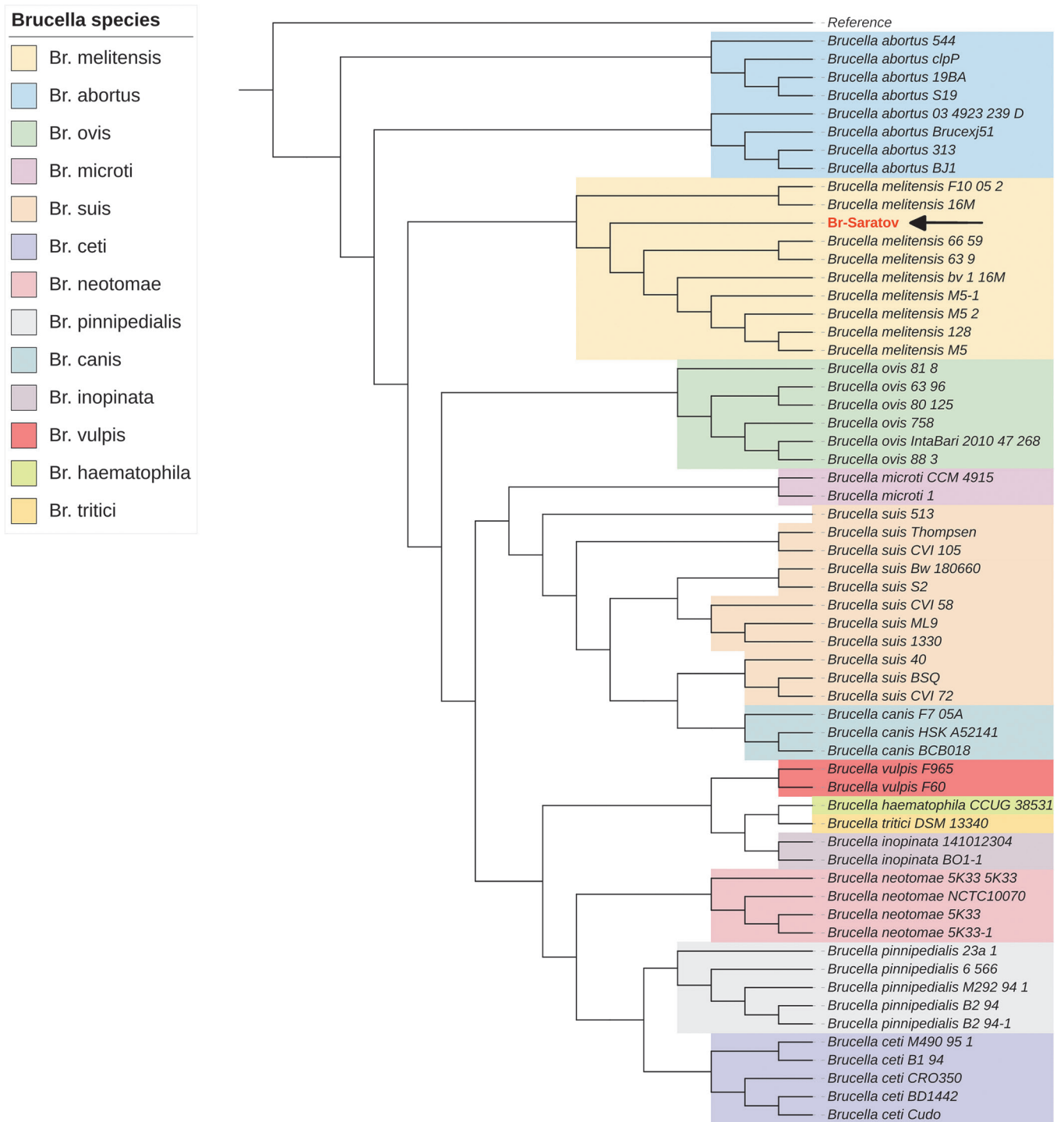


Рис. 1. Результаты SNP-анализа полного генома исследуемого штамма *B. melitensis* 1079 (Br-Saratov) в сравнении с нуклеотидными последовательностями различных видов бруцелл, представленными в базе данных NCBI GenBank (стрелкой указан изученный штамм)

Fig. 1. SNP analysis of the complete genome of the studied *B. melitensis* 1079 (Br-Saratov) strain in comparison with the nucleotide sequences of various *Brucella* species presented in the NCBI GenBank database (the arrow indicates the studied strain)

спектрометрических методов верифицирован как *Brucella melitensis* генотипа III. Отмечена эффективность разработанного специалистами института набора реагентов «Бру-Диф-РГФ», а также выявления и определения таксономического положения возбудителя в пробах нативного материала на основании амплификации в них гена бруцелл *omp25* и изучения

его нуклеотидной последовательности, которая по проведенным ранее исследованиям содержит видоспецифичные мутации [12].

Грамотные действия специалистов бактериологической лаборатории ГУЗ «Саратовская областная инфекционная больница имени Н.Р. Иванова» обеспечили возможность сохранения выделенной куль-

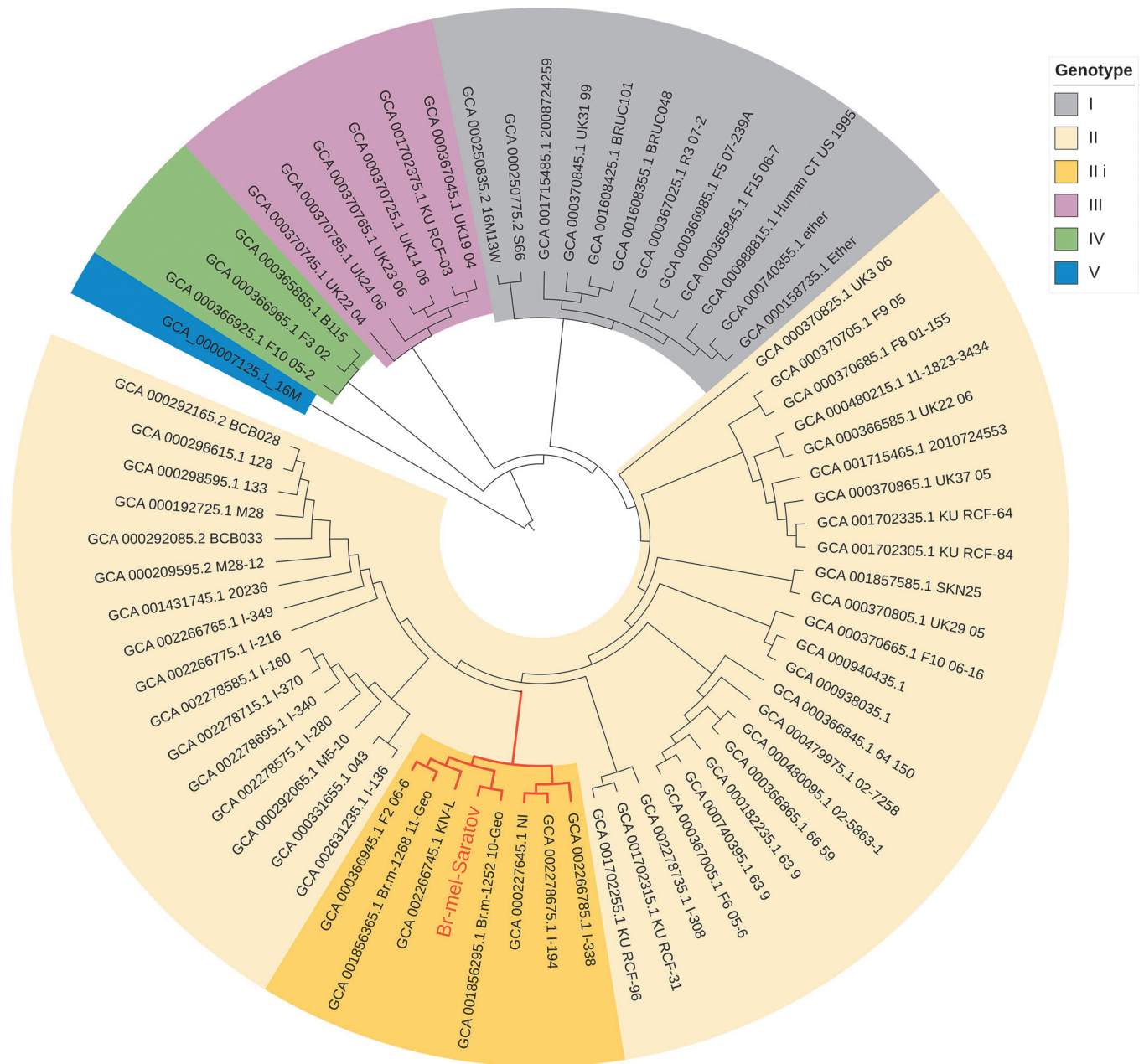


Рис. 2. Результаты определения генотипа исследуемого штамма *B. melitensis* 1079 (Br-mel-Saratov) на основании SNP-анализа полногенома в соответствии с рекомендациями S.V. Pisarenko et al. [16] (стрелкой указан изученный штамм)

Fig. 2. Results of genotype determination of the studied *B. melitensis* 1079 (Br-mel-Saratov) strain based on SNP analysis of the whole genome in accordance with the recommendations of S.V. Pisarenko et al. [16] (the arrow indicates the studied strain)

туры возбудителя и ее передачи для дальнейшего углубленного изучения в соответствующих центрах созданной в РФ системы мониторинга, лабораторной диагностики и паразитарных болезней (приказ Роспотребнадзора № 1116).

Таким образом, выделенный в медицинской организации от пациента с диагнозом «инфекционный эндокардит с обширным поражением трикуспидального клапана» штамм возбудителя бруцеллеза верифицирован и идентифицирован в лабораториях Центра индикации как *B. melitensis* геноти-

па II. Данный случай подтверждает как необходимость формирования настороженности персонала лечебных учреждений в отношении особо опасных инфекций, в частности бруцеллеза, так и необходимость координированной работы органов и учреждений Министерства здравоохранения РФ и Роспотребнадзора. В описываемом случае установление этиологического агента заболевания способствовало постановке диагноза «бруцеллез», назначению адекватной терапии и достижению положительной динамики в состоянии пациента.

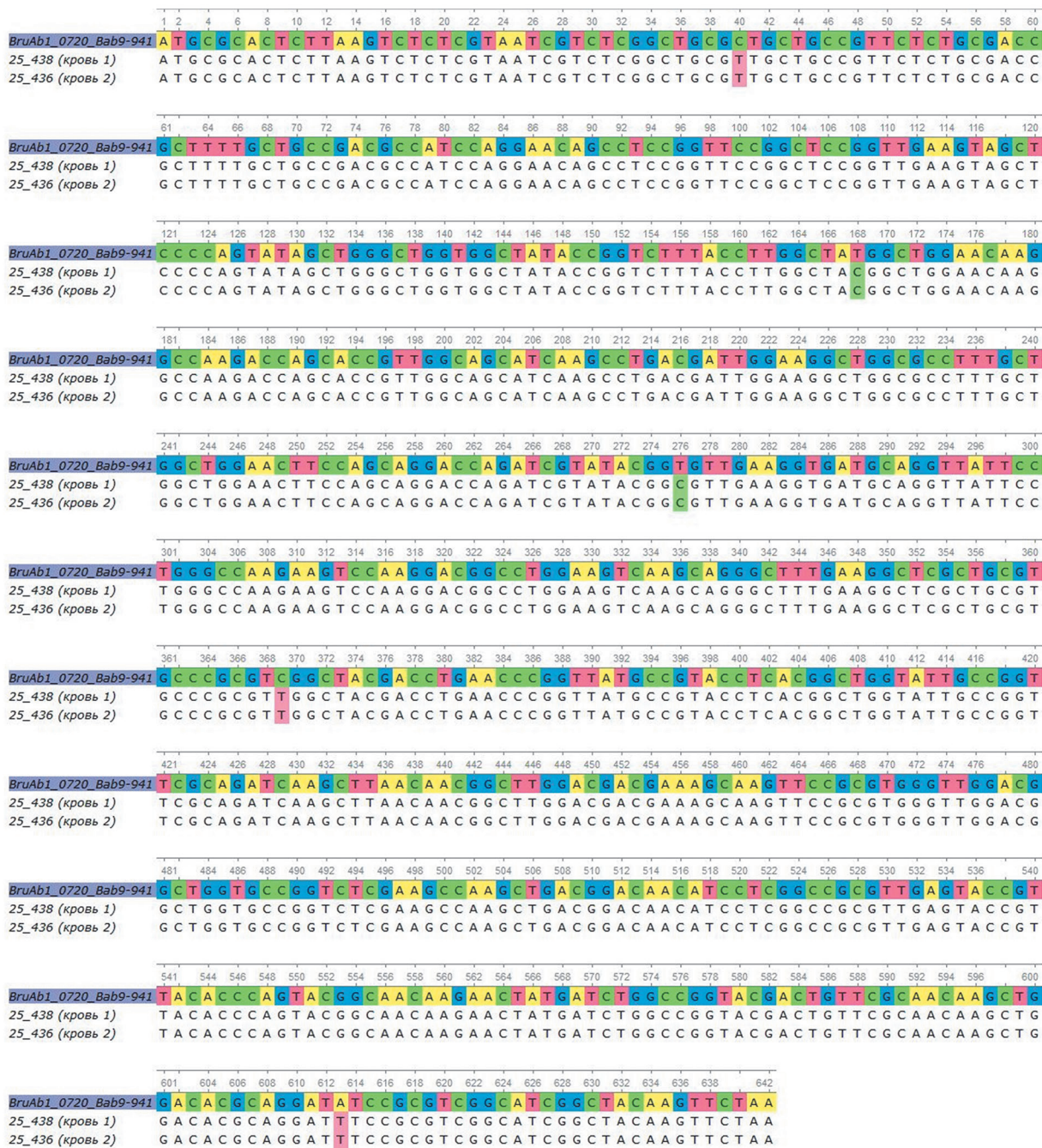


Рис. 3. Результаты определения единичных мутаций в амплифицированном гене *omp25* бруцелл в пробах крови от больного: выявлены полиморфные нуклеотиды С40Т, С369Т, А613Т, специфичные для всех штаммов *B. melitensis*; Т168С – характерная для всех видов бруцелл, кроме *B. abortus*; Т276С – встречающаяся у ряда штаммов патогена; референс – *B. abortus* 9-941 (GCA_000008145.1)

Fig. 3. Results of determination of single mutations in the amplified *omp25* gene of *Brucella* in blood samples from the patient: polymorphic nucleotides С40Т, С369Т, А613Т, specific for all strains of *B. melitensis* were identified; Т168С – characteristic of all types of *Brucella*, except *B. abortus*; Т276С – found in a number of strains of the pathogen; reference – *B. abortus* 9-941 (GCA_000008145.1)

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии дополнительного финансирования при проведении данного исследования.

Биоэтика. Все стадии исследования соответствовали законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам, а также одобрены соответствующими комитетами. От пациента получено информированное согласие.

Список литературы

1. Пономаренко Д.Г., Матвиенко А.Д., Хачатурова А.А., Жаринова И.В., Скударева О.Н., Гранквилевский Д.В., Логвиненко О.В., Ракитина Е.Л., Костюченко М.В., Кондратьева Ю.В., Малецкая О.В., Куличенко А.Н. Анализ ситуации по бруцеллезу в мире и Российской Федерации. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2024; (2):36–50. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-2-36-50.
2. Нурпейсова А.Х., Березкина Г.В., Стасенко Т.П., Ляпина Е.П., Антонова А.С., Михайлова С.А. Проявления хронического бруцеллеза у больных с риском профессионального заражения. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2021; 10(3):92–7. DOI: 10.33029/2305-3496-2021-10-3-92-97.
3. Информационный бюллетень. Бруцеллёз в Российской Федерации в 2021 году. Приложение к письму Роспотребнадзора

от 25.07.2022 № 02/15360-2022-32. [Электронный ресурс]. URL: https://snipchi.ru/updoc/Издания/INF_V_BRUZ_2021.pdf (дата обращения 04.06.2025).

4. Пономаренко Д.Г., Костюченко М.В., Ракитина Е.Л., Логвиненко О.В., Хачатурова А.А., Лукашевич Д.Е., Курчева С.А., Русанова Д.В., Куличенко А.Н. Количественный анализ протективной активности Т-клеточного иммунитета к возбудителю бруцеллеза. *Медицинская иммунология*. 2024; 26(1):211–20. DOI: 10.15789/1563-0625-QAO-2604.

5. Софьина А.В., Ляпина Е.П., Шульдяков А.А. Своевременность диагностики как предиктор течения бруцеллеза. *Здоровье населения и среда обитания*. 2016; (12):49–51.

6. Онищенко Г.Г., Куличенко А.Н., редакторы. Бруцеллёз. Современное состояние проблемы. Ставрополь: Губерния; 2019. 336 с.

7. Малахаева А.Н., Саяпина Л.В., Барулина И.С., Касина И.В., Абдрашитова А.С., Осина Н.А., Шарова И.Н., Яцышина С.Б., Майоров Н.В., Зайцева Л.В., Миронова Н.П. Оценка нового набора реагентов «Амплисенс® *Brucella* spp.-FL» с гибридизационно-флуоресцентной детекцией. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2011; (3):58–60. DOI: 10.21055/0370-1069-2011-3(109)-58-60.

8. Cekovska Z., Petrovska M., Jankoska G., Panovski N., Kaftandzieva A. Isolation, identification and antimicrobial susceptibility of *Brucella* blood culture isolates. *Prilozi*. 2010; 31(1):117–32. PMID: 20703187.

9. Sagi M., Neshler L., Yagupsky P. The Bactec FX blood culture system detects *Brucella melitensis* bacteremia in adult patients within the routine 1-week incubation period. *J. Clin. Microbiol.* 2017; 55(3):942–6. DOI: 10.1128/JCM.02320-16.

10. Боронина Л.Г. Особенности микробиологической диагностики бруцеллеза на эпидемиологически благополучной территории. *Вестник УГМУ*. 2019; (1):37–41.

11. Cloeckaert A., Debbarh H.S., Vizcaino N., Saman E., Dubray G., Zygmunt M.S. Cloning, nucleotide sequence, and expression of the *Brucella melitensis* bp26 gene coding for a protein immunogenic in infected sheep. *FEMS Microbiol. Lett.* 1996; 140(2-3):139–44. DOI: 10.1016/0378-1097(96)00169-3.

12. Осина Н.А., Булгакова Е.Г., Осин А.В., Швиденко И.Г., Шербакова С.А. Варибельность генов *omp25* и *omp2a* у штаммов бруцелл различного таксономического положения. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023; (4):125–34. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-4-125-134.

13. Filtlong. Github. [Электронный ресурс]. URL: <https://github.com/rwrick/Filtlong> (дата обращения 04.04.2025).

14. Flye. Github. [Электронный ресурс]. URL: <https://github.com/mikolmogorov/Flye> (дата обращения 04.04.2025).

15. Snippy. Github. [Электронный ресурс]. URL: <https://github.com/tseemann/snippy> (дата обращения 04.04.2025).

16. Pisarenko S.V., Kovalev D.A., Volynkina A.S., Ponomarenko D.G., Rusanova D.V., Zharinova N.V., Khachaturova A.A., Tokareva L.E., Khvoynova I.G., Kulichenko A.N. Global evolution and phylogeography of *Brucella melitensis* strains. *BMC Genomics*. 2018; 19(1):353. DOI: 10.1186/s12864-018-4762-2.

17. iTOL v7. iTOL: Interactive tree of life. [Электронный ресурс]. URL: <https://itol.embl.de> (дата обращения 04.04.2025).

18. Пшеничная Н.Ю., Гопатца Г.В., Сергеева Т.В. Редкие клинические формы хронического бруцеллеза. *Журнал инфектологии*. 2023; 15(1):121–5. DOI: 10.22625/2072-6732-2023-15-1-121-125.

19. Jin M., Fan Z., Gao R., Li X., Gao Z., Wang Z. Research progress on complications of brucellosis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2023; 13:1136674. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1136674.

20. Narimisa N., Razavi S., Khoshbayan A., Masjedani Jazi F. Prevalence of *Brucella* endocarditis: A systematic review and meta-analysis. *Health Sci. Rep.* 2023; 6(5):e1301. DOI: 10.1002/hsr2.1301.

21. Luo L., Zhou B.T., Wang H.L., Dou H.T., Li T.S. [A clinical analysis of six patients with *Brucella* endocarditis and literature review]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2017; 56(10):734–7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.10.005.

22. Щипелева И.А., Марковская Е.И., Кретенчук О.Ф. Антибиотикотерапия бруцеллеза. Современное состояние и перспективы совершенствования. *Антибиотики и химиотерапия*. 2022; 67(3-4):77–84. DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-3-4-77-84.

23. Tan K.K., Tan Y.C., Chang L.Y., Lee K.W., Nore S.S., Yee W.Y., Mat Isa M.N., Jafar F.L., Hoh C.C., AbuBakar S. Full genome SNP-based phylogenetic analysis reveals the origin and global spread of *Brucella melitensis*. *BMC Genomics*. 2015; 16(1):93. DOI: 10.1186/s12864-015-1294-x.

24. Кузнецова И.В., Ковалев Д.А., Писаренко С.В., Бобрышева О.В., Шапаков Н.А., Жиров А.М., Сафонова Н.С., Пономаренко Д.Г., Хачатурова А.А., Жилченко Е.Б., Сердюк Н.С., Куличенко А.Н. Генетическая характеристика штаммов *Brucella melitensis*, выделенных на территории Российской Федерации, на основе данных анализа единичных нуклеотидных

полиморфизмов при полногеномном секвенировании. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2024; (1):154–61. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-154-161.

References

1. Ponomarenko D.G., Matvienko A.D., Khachaturova A.A., Zharinova I.V., Skudareva O.N., Trankvilevsky D.V., Logvinenko O.V., Rakitina E.L., Kostyuchenko M.V., Kondrat'eva Yu.V., Maletskaia O.V., Kulichenko A.N. Analysis of the situation on brucellosis around the world and in the Russian Federation. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2024; (2):36–50. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-2-36-50.

2. Nurpeisova A.Kh., Berezkina G.V., Stasenko T.P., Lyapina E.P., Antonova A.S., Mikhailova S.A. Chronic brucellosis in patients with professional risk of infection. *Infektsionnye Bolezni: Novosti, Mneniya, Obuchenie [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]*. 2021; 10(3):92–7. DOI: 10.33029/2305-3496-2021-10-3-92-97.

3. Information bulletin. Brucellosis in the Russian Federation in 2021. Appendix to the letter of the Rosпотребнадзор dated July 25, 2022, No. 02/15360-2022-32. (Cited 04 June 2025). [Internet]. Available from: https://snipchi.ru/updoc/Издания/INF_V_BRUZ_2021.pdf.

4. Ponomarenko D.G., Kostyuchenko M.V., Rakitina E.L., Logvinenko O.V., Khachaturova A.A., Lukashovich D.E., Kurcheva S.A., Rusanova D.V., Kulichenko A.N. Quantitative analysis of the protective activity of T-cell immunity to the causative agent of brucellosis. *Meditsinskaya Immunologiya [Medical Immunology]*. 2024; 26(1):211–20. DOI: 10.15789/1563-0625-QAO-2604.

5. Sof'ina A.V., Lyapina E.P., Shul'dyakov A.A. Timeliness of diagnosis as a predictor of brucellosis progression. *Zdorovie Naseleniya i Sreda Obitaniya [Public Health and Life Environment]*. 2016; (12):49–51.

6. Onishchenko G.G., Kulichenko A.N., editors. Brucellosis. Current State of the Issue. Stavropol: "Guberniya"; 2019. 336 p.

7. Malakhaeva A.N., Sayapina L.V., Barulina I.S., Kasina I.V., Abdrashitova A.S., Osina N.A., Sharova I.N., Yatsyshina S.B., Mayorov N.V., Zaytseva L.V., Mironova N.P. Assessment of the new set of reagents AmpliSens *Brucella* spp.-FL with hybridization-fluorescent detection. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2011; (3):58–60. DOI: 10.21055/0370-1069-2011-3(109)-58-60.

8. Cekovska Z., Petrovska M., Jankoska G., Panovski N., Kaftandzieva A. Isolation, identification and antimicrobial susceptibility of *Brucella* blood culture isolates. *Prilozi*. 2010; 31(1):117–32. PMID: 20703187.

9. Sagi M., Neshler L., Yagupsky P. The Bactec FX blood culture system detects *Brucella melitensis* bacteremia in adult patients within the routine 1-week incubation period. *J. Clin. Microbiol.* 2017; 55(3):942–6. DOI: 10.1128/JCM.02320-16.

10. Boronina L.G. Features of microbiological diagnostics of brucellosis in an epidemiologically safe territory. *Vestnik Ural'skogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta [Bulletin of the Ural State Medical University]*. 2019; (1):37–41.

11. Cloeckaert A., Debbarh H.S., Vizcaino N., Saman E., Dubray G., Zygmunt M.S. Cloning, nucleotide sequence, and expression of the *Brucella melitensis* bp26 gene coding for a protein immunogenic in infected sheep. *FEMS Microbiol. Lett.* 1996; 140(2-3):139–44. DOI: 10.1016/0378-1097(96)00169-3.

12. Osina N.A., Bulgakova E.G., Osin A.G., Shvidenko I.G., Shcherbakova S.A. Variability of *omp25* and *omp2a* genes in *Brucella* strains of different taxonomic position. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2023; (4):125–34. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-4-125-134.

13. Filtlong. Github. (Cited 04 April 2025). [Internet]. Available from: <https://github.com/rwrick/Filtlong>.

14. Flye. Github. (Cited 04 April 2025). [Internet]. Available from: <https://github.com/mikolmogorov/Flye>.

15. Snippy. Github. (Cited 04 April 2025). [Internet]. Available from: <https://github.com/tseemann/snippy>.

16. Pisarenko S.V., Kovalev D.A., Volynkina A.S., Ponomarenko D.G., Rusanova D.V., Zharinova N.V., Khachaturova A.A., Tokareva L.E., Khvoynova I.G., Kulichenko A.N. Global evolution and phylogeography of *Brucella melitensis* strains. *BMC Genomics*. 2018; 19(1):353. DOI: 10.1186/s12864-018-4762-2.

17. iTOL v7. iTOL: Interactive tree of life. (Cited 04 April 2025). [Internet]. Available from: <https://itol.embl.de>.

18. Pshenichnaya N.Yu., Gopatsa G.V., Sergeeva T.V. Rare clinical forms of chronic brucellosis. *Infektologiya [Journal of Infectology]*. 2023; 15(1):121–5. DOI: 10.22625/2072-6732-2023-15-1-121-125.

19. Jin M., Fan Z., Gao R., Li X., Gao Z., Wang Z. Research progress on complications of brucellosis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2023; 13:1136674. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1136674.

20. Narimisa N., Razavi S., Khoshbayan A., Masjedani Jazi F. Prevalence of *Brucella* endocarditis: A systematic review and meta-analysis. *Health Sci. Rep.* 2023; 6(5):e1301. DOI: 10.1002/hsr2.1301.

21. Luo L., Zhou B.T., Wang H.L., Dou H.T., Li T.S. [A clinical analysis of six patients with *Brucella* endocarditis and literature review]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2017; 56(10):734–7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.10.005.

22. Shchipeleva I.A., Markovskaya E.I., Kretenchuk O.F. Antibiotic therapy of brucellosis. Current status and prospects for improvement. *Antibiotiki i Khimioterapiya [Antibiotics and Chemotherapy]*. 2022; 67(3-4):77–84. DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-3-4-77-84.

23. Tan K.K., Tan Y.C., Chang L.Y., Lee K.W., Nore S.S., Yee W.Y., Mat Isa M.N., Jafar F.L., Hoh C.C., AbuBakar S. Full genome SNP-based phylogenetic analysis reveals the origin and global spread of *Brucella melitensis*. *BMC Genomics.* 2015; 16(1):93. DOI: 10.1186/s12864-015-1294-x.

24. Kuznetsova I.V., Kovalev D.A., Pisarenko S.V., Bobrysheva O.V., Shapakov N.A., Zhirov A.M., Safonova N.S., Ponomarenko D.G., Khachaturova A.A., Zhilchenko E.B., Serdyuk N.S., Kulichenko A.N. Genetic profile of *Brucella melitensis* strains isolated on the territory of the Russian Federation, based on analysis of single nucleotide polymorphisms following whole genome sequencing. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2024; (1):154–61. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-154-161.

Authors:

Portenko S.A., Bil'ko E.A., Kazantsev A.V., Koreshkova O.A., Osina N.A., Demakhina K.R., Sitmbetov D.A., Krasnov Ya.M., Katyshev A.D., Katyshev S.D., Osin A.V. Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe". 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrap@microbe.ru.

Titova O.A., Razumova I.V. Saratov Regional Infectious Diseases Hospital named after N.R. Ivanov. Bld. 133K, Moskovskoe Highway, Saratov, 410086, Russian Federation. E-mail: sarodikb@yandex.ru.

Sof'ina A.V., Lyapina E.P. Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russian Federation. E-mail: meduniv@sgmu.ru.

Vyatkin I.N. Rospotrebnadzor Administration in the Saratov Region. 7, Volskaya St., Saratov, 410028, Russian Federation.

Об авторах:

Портенко С.А., Билько Е.А., Казанцев А.В., Коreshkova O.A., Осина Н.А., Демахина К.Р., Ситмбетов Д.А., Краснов Я.М., Катышев А.Д., Катышев С.Д., Осин А.В. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrap@microbe.ru.

Титова О.А., Разумова И.В. Саратовская областная инфекционная больница имени Н.Р. Иванова. Российская Федерация, 410086, Саратов, Московское шоссе, сооружение 133К. E-mail: sarodikb@yandex.ru.

Софьина А.В., Ляпина Е.П. Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского. Российская Федерация; 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112. E-mail: meduniv@sgmu.ru.

Вяткин И.Н. Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Саратовской области. Российская Федерация, 410028, Саратов, ул. Вольская, 7.