

Роль тромбоцитов в патогенезе коксиеллеза

Е.Н. ЛАЗАРЕВА¹, В.В. МАЛЕЕВ², Х.М. ГАЛИМЗЯНОВ¹, Л.С. КАРАНЬ², М.А. БАБАЕВА³, С.Ж. НЕТАЛИЕВА³, М.М. ХОК³

¹ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Минздрава РФ»; ²ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Роспотребнадзора», Москва; ³ГБУЗ «Областная клиническая инфекционная больница им. А.М. Ничоги», Астрахань

Role of platelets in the pathogenesis of Coxiella infection

E.N. LAZAREVA¹, V.V. MALEEV², Kh.M. GALIMZYANOV¹, L.S. KARAN², M.A. BABAEVA³, S.Zh. NETALIEVA³, M.M. KHOK³

¹Astrakhan State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation; ²Central Research Institute of Epidemiology, Russian Inspectorate for the Protection of Consumer Rights and Human Welfare, Moscow; ³A.M. Nichogi Regional Infectious Diseases Clinical Hospital, Astrakhan

Резюме

Цель исследования. Определить связь нарушений в системе гемостаза с прямым влиянием *Coxiella burnetii* на тромбоциты как одного из ключевых механизмов патогенеза лихорадки Ку.

Материалы и методы. С 2009 по 2010 г. на базе Областной клинической больницы Астрахани у 41 больного возрасте 39,9±0,8 года с диагнозом лихорадка Ку исследовали функциональную активность тромбоцитов, показатели плазменного звена гемостаза, фактор Виллебранда (ФВ), а также определяли наличие ДНК *C. burnetii* в лейкоцитарном и тромбоцитарном осадках крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Результаты. Среди наблюдаемых пациентов геморрагические явления регистрировались у 34,7% от общего числа больных в виде гематом (27,2%), кровоточивости десен (2,4%), носовых кровотечений (9,2%), прожилок крови в рвотных массах (3,4%), мелены (4,5%), розеолезно-папулезных (22,1%) и геморрагических (9,3%) элементов сыпи на кожных покровах. Исследования состояния гемостаза выявили тромбоцитопению с гипоагрегационной активностью тромбоцитов, повышение фибриногена в плазменном звене гемостаза, значительное повышение ФВ в период реконвалесценции. Геномная ДНК *C. burnetii* из тромбоцитов выделена у всех наблюдаемых, при этом в 78% случаев — из лейкоцитов и тромбоцитов, а в 22% — только из тромбоцитов. Флуоресцентный сигнал, свидетельствующий об обнаружении генома возбудителя, фиксировался в 54,8% случаев раньше в тромбоцитах, чем в лейкоцитах.

Заключение. Отсутствие значимых изменений плазменного звена гемостаза и сохранение контрольного уровня ФВ при снижении количества тромбоцитов и их агрегационной активности на 1-й неделе болезни указывают на способность тромбоцитов взаимодействовать с этим возбудителем, что подтверждено результатами генодиагностики этого риккетсиоза с выделением возбудителя из тромбоцитарного осадка крови. Определение агрегационной активности тромбоцитов является первичным диагностическим тестом для выявления нарушений в системе гемостаза. Более высокий процент обнаружения генома ДНК *C. burnetii* из тромбоцитов, чем из лейкоцитарного осадка, позволяет рекомендовать тромбоциты как биологический материал в диагностике лихорадки Ку.

Ключевые слова: лихорадка Ку, лейкоциты, тромбоциты, агрегация, *Coxiella burnetii*, полимеразная цепная реакция.

Aim. To determine the relationship of hemostatic disorders to the direct impact of *Coxiella burnetii* on platelets as one of the key mechanisms of the pathogenesis of Q fever.

Subjects and methods. Platelet functional activity, plasma hemostatic parameters, von Willibrand factor (vWF) were investigated; and polymerase chain reaction assay was used to determine *C. burnetii* DNA in the leukocyte and platelet sediments of 41 patients aged 39.9±0.8 years diagnosed with Q fever at the Astrakhan Regional Clinical Hospital in 2009 to 2010.

Results. The examinees were recorded to have hemorrhagic phenomena (34.7%) as a hematoma (27.2%), gingival (2.4%) and nasal (9.2%) hemorrhages, vomiting blood streaks (3.4%), melena (4.5%), roseolous-papular (22.1%) and hemorrhagic (9.3%) rashes on the skin. Examination of hemostasis revealed thrombocytopenia and platelet hypoaggregation, increased plasma fibrinogen homeostasis, and significantly elevated vWF during convalescence. *C. burnetii* genomic DNA was isolated from platelets in all the examinees, from leukocytes and platelets in 78% of cases and only from platelets in 22%. A fluorescence signal indicating the pathogen genome was more early recorded in 54.8% of cases in the platelets than in the leukocytes.

Conclusion. At week 1 of the disease, the absence of significant plasma hemostatic changes and the retention of the control level vWF with the lower count of platelets and their aggregatory activity suggest that the platelets are able to interact with this pathogen, which is confirmed by the results of genodiagnosis of this rickettsiosis with the pathogens being isolated from the platelet sediment. The determination of platelet aggregatory activity is a primary diagnostic test to detect disorders in the hemostatic system. The higher detection rate of *C. burnetii* genomic DNA from the platelets than from the leukocyte sediment can recommend that platelets be used as biological material in the diagnosis of Q fever.

Key words: Q fever, leukocytes, platelets, aggregation, *Coxiella burnetii*, polymerase chain reaction.

ВКО — внутренний контроль
ИФА — иммуноферментный анализ
ПЦР — полимеразная цепная реакция

ТЦ — тромбоциты
ФВ — фактор Виллебранда

Процессы агрегации тромбоцитов (ТЦ) исторически рассматривались как факторы, способствующие эндовазкулярной патологии с развитием осложнений в виде эмболии и инфарктов [1–4]. Однако результаты научных исследований, выполненных в последние годы с помощью методов проточной цитометрии, агрегатометрии и генодиагностики инфекционных болезней, позволили определить ТЦ как первый барьер защиты организма от инфекционного агента. В настоящее время раскрыты механизмы взаимодействия ТЦ с некоторыми видами вирусов и бактерий как *in vivo*, так и *in vitro* [5–13]. По данным Т. Youssefian и соавт. [14], ТЦ активно фагоцитируют золотистый стафилококк благодаря гидролитическим ферментам, накопленным в лизосомальных гранулах, и NO, который при экстремальных состояниях в них синтезируется в десятки раз больше, чем в нейтрофилах [15].

Исследования I. Gavrilovskaya и соавт. [16, 17] свидетельствуют о том, что клетками-мишенями для хантавирусов являются не только эндотелиальные клетки, но и ТЦ. Обнаружение аденовирусов и вирусов Коксаки в ТЦ позволяет утверждать, что вирусы способны оказывать прямое воздействие на функциональную активность ТЦ и тем самым вызывать нарушения в системе гемостаза, которые значительно влияют на тяжесть течения и исход инфекционных заболеваний [18–23].

На основании изложенных фактов не исключена вероятность взаимодействия ТЦ с *Coxiella burnetii* — возбудителем коксиеллеза. На экспериментальной модели этого риккетсиоза доказаны тропизм возбудителя к клеткам соединительной ткани и ретикулоэндотелиальной системы, а также возможность его размножения в гистиоцитах сосудистых сплетений и адвентициальных клетках вен [24–27]. Особое внимание заслуживают сообщения о длительной циркуляции возбудителя в организме человека, в результате чего развиваются тромбофлебиты, аневризма аорты, миокардиты, эндокардиты, генез которых непосредственно связан с системой гемостаза [28–35].

Цель исследования: определить связь нарушений в системе гемостаза с прямым влиянием *C. burnetii* на ТЦ как одного из ключевых механизмов патогенеза коксиеллеза.

Материалы и методы

С 2009 по 2010 г. на базе Астраханской государственной медицинской академии и Областной клинической инфекционной больницы им. А.М. Ничоги Астрахани проведено клинико-лабораторное обследование 41 больного (средний возраст $39,9 \pm 0,8$ года) с диагнозом коксиеллез. Диагноз устанавливали на основании комплекса анамнестических, эпидемиологических, клинико-лабораторных данных с верификацией возбудителя методом

полимеразной цепной реакцией (ПЦР) и в реакции иммуноферментного анализа (ИФА) с антигеном *C. burnetii*.

Забор крови у пациентов осуществлялся на фоне лихорадки на 2-й день госпитализации в стационар, что в среднем совпадало с $5,7 \pm 0,4$ -м днем болезни. Для поставленной цели геномную ДНК *C. burnetii* выявляли с использованием ПЦР, исследуя лейкоцитарный осадок, полученный согласно инструкции по применению тест-системы АмплиСенс *Coxiella burnetii*-F1 (ЦНИИ эпидемиологии, Москва), и осадок ТЦ, отмытый от лейкоцитов и эритроцитов. В основу выделения ТЦ положен метод А. Camilletti и соавт. [36] с изменением некоторых этапов подготовки биологического материала. Для подтверждения полученных результатов у всех наблюдаемых были выявлены антитела класса IgM к антигену *C. burnetii* в реакции ИФА на 10–5-й день болезни.

Счет ТЦ в венозной крови, изучение их функциональной активности, определение фактора Виллебранда (ФВ) проводили с помощью программы AGGR (версия 2.53) на анализаторе агрегации НФП БИОЛА (модель 230LA), в основу работы которого заложен метод анализа флуктуации светопропускания, предложенный G. Von (1962) в модификации З.А. Габбасовым [37, 38].

Результаты

Пациенты поступали в стационар на $5,7 \pm 0,4$ -е сутки заболевания. Начало характеризовалось внезапным появлением озноба с повышением температуры тела до фебрильной. Лихорадка носила в основном постоянный характер. В среднем на $12,6 \pm 0,8$ -й день болезни она снижалась коротким лизисом в течение 2 сут.

С 1-го дня заболевания регистрировались функциональные нарушения центральной нервной системы в виде бессонницы, слабости, головной боли. Слабость являлась причиной значительной адинамии и сохранялась в течение всего периода пребывания больных в стационаре независимо от интенсивности и длительности лихорадки.

Характерным признаком для риккетсиозов являются миалгия и артралгия. У курируемых больных боли в мышцах регистрировались часто и сохранялись в течение первых 3 дней лихорадки. В 56,3% случаев они были ноющими, постоянными, захватывая всю скелетную мускулатуру, а в 21,9% — концентрировались преимущественно в мышцах шеи, голени, бедер, но при этом имели летучий характер.

Артралгический синдром регистрировался не так часто (36,1%), как миалгия, но был более продолжительным. В основном происходило поражение мелких суставов фаланг кистей и стоп, и только у 2 больных отмечалась болезненность коленных и локтевых суставов. Типичным для артралгии было постоянное чувство ломящих болей и дискомфорта. Характер мышечных и суставных болей позволяет предполагать нарушения в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза. Об этом также свидетельствуют такие симптомы, как гиперемия лица, инъектированность сосудов склер, конъюнктивы и мягкого неба (55,1%) на фоне энантемы (77,1%), которые регистрировали у больных в период разгара болезни.

Значительных нарушений сердечно-сосудистой системы не выявлено. Пульс соответствовал колебаниям температуры тела. Однако артериальное давление в большинстве случаев при лихорадке снижалось у лиц с сопут-

Сведения об авторах:

Малева Виктор Васильевич — д.м.н., проф., акад. РАМН, зам. дир. ЦНИИ эпидемиологии

Галимзянов Халил Менгалиевич — д.м.н., проф., ректор Астраханской государственной медицинской академии

Карань Людмила Станиславовна — н.с. ЦНИИ эпидемиологии

Бабаева Марина Алексеевна — зав. клинико-бактериологической лаб.

Неталиева Светлана Жаслыкновна — врач-лаборант клинико-бактериологической лаборатории

Хок Марина Михайловна — врач, клин. фармаколог

Контактная информация:

Лазарева Елена Николаевна — к.м.н., асс. каф. инфекционных болезней; 414000 Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; тел.: +7(917)192-3098; e-mail: elniklazareva@yandex.ru

ствующей гипертонической болезнью до 110/70 мм рт.ст. Границы относительной сердечной тупости у наблюдаемых пациентов не изменялись, однако в большинстве случаев тоны были приглушены.

Общепризнано, что увеличение печени является одним из постоянных симптомов коксиеллеза [24, 25, 30, 32]. Гепатомегалия регистрировалась в 82% случаев с момента поступления больных в стационар и сохранялась в течение 5 сут, в 46,9% случаев сопровождалась субиктеричностью склер и кожных покровов. Увеличение селезенки регистрировалось реже (23%) и только у пациентов с клиническими проявлениями геморрагического синдрома в среднем на 8,3±3,8-й день болезни, при этом была плотная и безболезненная при пальпации. Как правило, она сокращалась за сутки до регрессии гепатомегалии.

Существует мнение, что для коксиеллеза не характерно развитие геморрагического синдрома, однако многие клиницисты в период разгара болезни отмечали тромбоцитопению, при этом более чем в 20% случаев регистрировали клинические проявления гемокоагуляционных нарушений в виде геморрагической сыпи и различных кровотечений [24, 39]. Среди наблюдаемых больных геморрагические явления регистрировались у 34,7% и преимущественно в период сезонного подъема заболеваемости (апрель—июнь). Наиболее часто диагностировали гематомы (27,2%), возникающие на 7,9±0,9-й день болезни в местах инъекций и давления мягких тканей. Момент их регрессии наступал в среднем через 3 сут с полным разрешением к моменту выписки на 15,4±2,2-й день болезни. Воспалительная реакция слизистой оболочки в виде отечности и гиперемии всегда предшествовала кровоточивости десен (2,4%). Преимущественно регистрировали неосильные и кратковременные носовые кровотечения (9,2%). Диспепсический синдром сопровождался наличием прожилок крови в рвотных массах (3,4%) или меленой (4,5%). На протяжении 4 сут у одной пациентки отмечали умеренные сукровичные выделения из влагалища. Изменения кожи были представлены розеолезно-папулезными (22,1%) и геморрагическими элементами (9,3%) сыпи в среднем на 4-й день болезни. У 2 больных отмечалась трансформация розеол в петехии на 5-е сутки заболевания, а у остальных одномоментное появление мелкоочечных геморрагий преимущественно на нижних конечностях и боковых поверхностях туловища.

Исследования состояния гемостаза выявили в основном изменения тромбоцитарного звена независимо от клинических проявлений геморрагического синдрома. Отмечена тенденция к снижению количества ТЦ в период разгара ($93 \pm 4,1 \cdot 10^9/\text{л}$), а в 27% случаев регистрировали тромбоцитопению до $27 \cdot 10^9/\text{л}$. Степень агрегации, отражающая количество ТЦ, участвующих в процессах агрегации, уменьшалась в 4 раза от контрольных значений ($6,1 \pm 0,81$ и $24,3 \pm 1,4$ соответственно). Промежуток времени, за который ТЦ сохраняли способность к процессам агрегации и дезагрегации сокращался ($79 \pm 1,4$ и $241 \pm 0,5$ с соответственно). Скорость агрегации, характеризующая активность ТЦ в образовании многочисленных псевдоподий, повышающих агрегационный потенциал, была увеличена в 1,5 раза. Агрегаты ТЦ были малыми, так как их радиус достоверно уменьшался до $4,81 \pm 0,3$ ед. при норме $6,5 \pm 0,7$ ед.

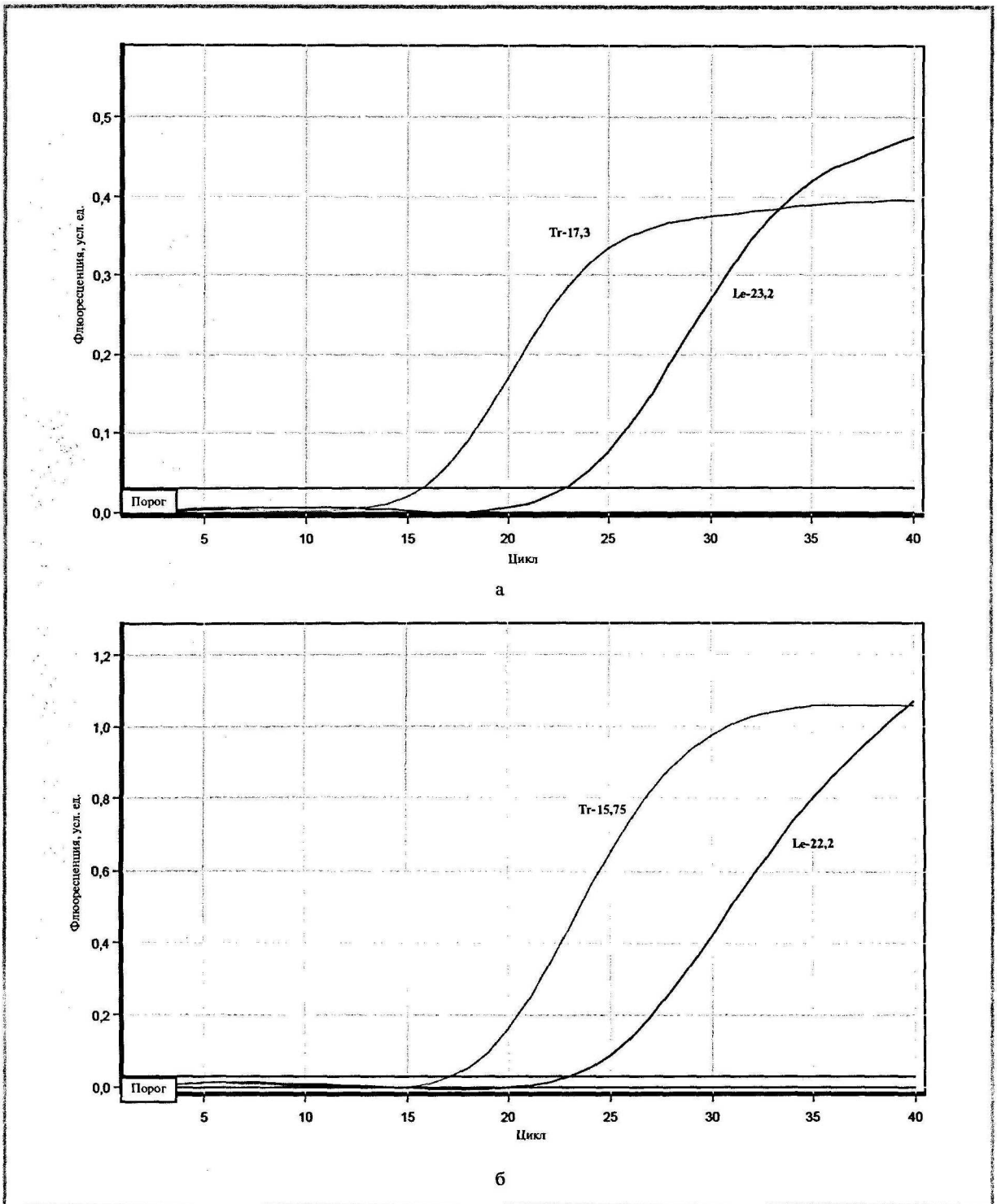
Показатели коагуляционного звена гемостаза колебались в пределах нормы. Только в 50% случаев отмечено увеличение содержания фибриногена В, который в настоящее время рассматривают как показатель воспаления сосудистой стенки. Одним из факторов, свидетельствующих о нарушении целостности эндотелия сосудов микроциркуляторного русла, является ФВ с активностью в пределах от 50 до 150% в плазме здоровых лиц. У пациентов без клинических проявлений геморрагического синдрома на 5-е сутки заболевания концентрация ФВ в среднем была $138,4 \pm 1,25\%$ с диапазоном от 44 до 284%, тогда как при наличии симптомов нарушения в системе гемостаза она была повышена в 1,5 раза от верхней границы нормы. В период ранней реконвалесценции на 15-й день болезни исследуемый показатель увеличился в 2,1 раза с колебаниями значений от 163 до 540%.

Таким образом, у наблюдаемых пациентов изменения в системе гемостаза выявлены преимущественно в тромбоцитарном звене, что дает основания предполагать возможность прямого воздействия *S. burnetii* на ТЦ, как это происходит при вирусных и бактериальных инфекциях с вазотропным воздействием возбудителя [1, 4, 5, 7].

Данное предположение нашло отражение в результатах выделения ДНК *S. burnetii* в осадке ТЦ методом ПЦР у всех наблюдаемых больных: у 22% — только из ТЦ и у 78% — как из лейкоцитов, так и ТЦ. При этом флуоресцентный сигнал в ПЦР в режиме реального времени определялся раньше в ТЦ в 54,8% случаев и только в 43% — в лейкоцитах. Кривые флуоресцентного сигнала в режиме реального времени на рисунках, а, в свидетельствуют о том, что в среде с ТЦ определение генома *S. burnetii* происходит раньше (Тг — 17,3 усл. ед.), чем в осадке лейкоцитов (Le — 23,2 усл. ед.), с подобной тенденцией во ВКО на рисунке, б. На рисунке, г сигнал зафиксирован только в среде с ТЦ (Тг — 26,36 усл. ед.) при ВКО как в тромбоцитах (Тг — 16,56 усл. ед.), так и в лейкоцитах (Le — 14,6 усл. ед.). Такой результат в некоторых ситуациях мог бы повлиять на постановку диагноза. Так, в данном исследовании в 4 случаях у больных диагноз коксиеллеза не был установлен в виду того, что результаты выделения генома ПЦР из лейкоцитарного осадка были отрицательными, а из-за их ранней выписки больных из стационара отсутствовала возможность им проведения серологической верификации.

Обсуждение

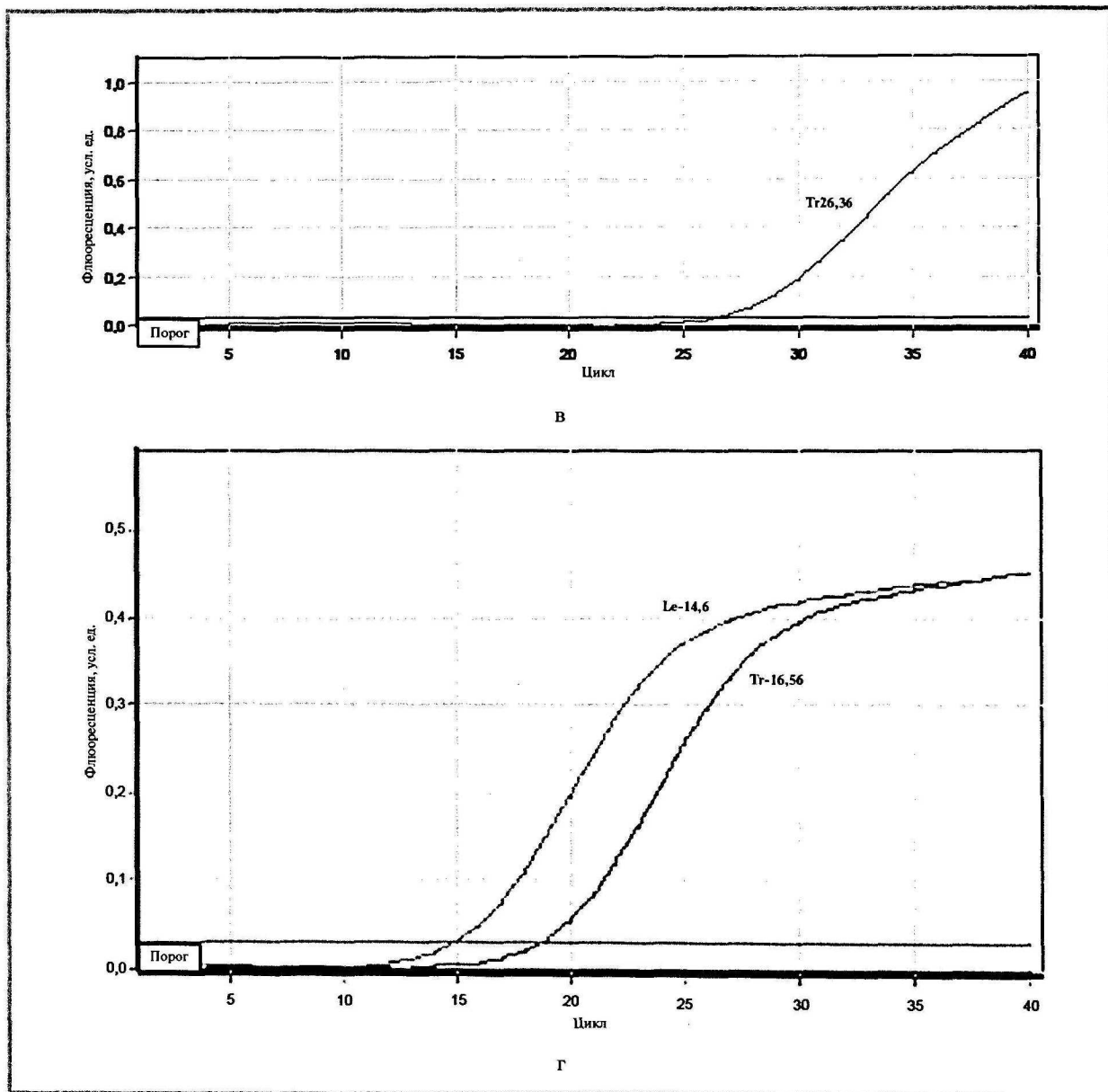
Результаты данного исследования показали, что в патогенезе коксиеллеза значительную роль могут играть нарушения в системе гемостаза. Несмотря на отсутствие в большинстве случаев клинических проявлений гемокоагуляционных нарушений, лабораторные показатели состояния сосудисто-тромбоцитарного звена свидетельствуют об активном участии ТЦ как первичного барьера на пути внедрения *S. burnetii* в эндотелий микроциркуляторного русла. Отсутствие значимых изменений плазменного звена гемостаза и сохранение контрольного уровня ФВ при снижении количества ТЦ и их агрегационной активности на 1-й недели болезни указывают на способность ТЦ взаимодействовать с возбудителем, что подтверждено при молекулярно-генетическом анализе с вы-



Кривые флюоресцентного сигнала в режиме реального времени амплификации *C. burnetii* (а, в) и внутреннего контроля — ВКО (б, г) у 2 обследованных больных.

делением возбудителя, как из осадка лейкоцитов, так и из ТЦ. Однако механизмы их взаимодействия нуждаются в дальнейшем изучении. Не исключено, что они будут подобными тем, что возникают при инфекциях вирусной

этиологии с вазотропным воздействием, так как тромбоцитопению и гипоагрегацию ТЦ многие исследователи связывают с процессами оседания вирусов на мембраны ТЦ [22, 23].



Кривые флюоресцентного сигнала в режиме реального времени амплификации *S. burnetii* (а, в) и внутреннего контроля — ВКО (б, г) у 2 обследованных больных.

Заключение

Таким образом, динамика функциональной активности ТЦ и выделение генома *S. burnetii* из них позволяют рассматривать ТЦ как первичный барьер в организме для возбудителя, а нарушения в системе гемостаза — как один

из ключевых механизмов патогенеза коксидиоза. Поэтому определение агрегационной активности ТЦ является первичным диагностическим тестом для выявления нарушений в системе гемостаза, что позволит определиться в тактике лечения больных коксидиозом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Durack D.T., Beeson P.B., Petersdorf R.G. Experimental bacterial endocarditis. III. Production of progress of the disease in rabbits. *Br J Exp Pathol* 1973; 54: 142–151.
2. Maisch P.A., Calderone R.A. Adherence of *Candida albicans* to a fibrin-platelet matrix formed in vitro. *Infect Immun* 1980; 27: 650–656.

3. *Klotz S.A., Harrison J.L., Misra R.P.* Aggregated platelets enhance adherence of Candida yeasts to endothelium. *J Infect Dis* 1989; 160: 669–677.
4. *Nicolau D.P., Freeman C.D., Nightingale C.H. et al.* Reduction of bacterial titers by low-dose aspirin in experimental aortic valve endocarditis. *Infect Immun* 1993; 61: 1593–1595.
5. *Yeaman M.R., Bayer A.S.* Platelets in antimicrobial host defense. In: Michelson A, editor. *Platelets*. 2. New York: Academic 2006; 727–755.
6. *Forrester L.J., Campbell B.J., Berg J.N., Barrett J.T.* Aggregation of platelets by *Fusobacterium necrophorum*. *J Clin Microbiol* 1985; 22: 245–249.
7. *Czuprynski C.J., Balish E.* Interaction of rat platelets with *Listeria monocytogenes*. *Infect Immun* 1981; 33: 103–108.
8. *Timmons S., Huzoor-Akbar A., Grabarek J. et al.* Mechanism of human platelet activation by endotoxic glycolipid-bearing mutant Re 595 of *Salmonella minnesota*. *Blood* 1986; 68: 1015–1023.
9. *Simmonet M., Triadou P., Frehel C. et al.* Human platelet aggregation by *Yersinia pseudotuberculosis* is mediated by invasins. *Infect Immun* 1992; 60: 366–373.
10. *Sullam P.M., Payan D.G., Dazin P.F., Valone F.H.* Binding of viridans group streptococci to human platelets: a quantitative analysis. *Infect Immun* 1990; 58: 3802–3806.
11. *Yeaman M.R., Sullam P.M., Dazin P.F., Bayer A.S.* Characterization of *Staphylococcus aureus*-platelet binding by quantitative flow cytometric analysis. *J Infect Dis* 1992; 166: 65–73.
12. *Bayer A.S., Sullam P.M., Ramos M. et al.* *Staphylococcus aureus* induces platelet aggregation via a fibrinogen-dependent mechanism which is independent of principal platelet glycoprotein IIb/IIIa fibrinogen binding domains. *Infect Immun* 1995; 63: 3634–3641.
13. *Michael R., Yeaman M.R.* Platelets in defense against bacterial pathogens. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67 (4): 525–544.
14. *Youssefian T., Drouin A., Masse J.M. et al.* Host defense role of platelets: engulfment of HIV and *Staphylococcus aureus* occurs in a specific subcellular compartment and is enhanced by platelet activation. *Blood* 2002; 99: 4021–4029.
15. *Голиков П.П., Лемнев В.Л., Николаева Н.Ю.* Продукция оксида азота лейкоцитами и тромбоцитами периферической крови человека в норме и при сосудистой патологии. *Гематол и трансфузиол* 2003; 48 (2): 28–32.
16. *Gavrilovskaya I.N., Gorbunova E.E., Mackow E.R.* Pathogenic Hantaviruses Direct the Adherence of Quiescent Platelets to Infected Endothelial Cells. *J Virol* 2010; 84 (9): 4832–4839.
17. *Raymond T., Gorbunova E., Gavrilovskaya I.N., Mackow E.R.* Pathogenic hantaviruses bind plexin-semaphorin-integrin domains present at the apex of inactive, bent α v β 3 integrin conformers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 1163–1168.
18. *Bergelson J.M., Cunningham J.A., Droguett G. et al.* Isolation of a common receptor for Coxsackie B viruses and adenoviruses 2 and 5. *Science* 1997; 275: 1320–1323.
19. *Stone D., Liu Y., Shayakhmetov D. et al.* Adenovirus-platelet interaction in blood causes virus sequestration to the reticuloendothelial system of the liver. *J Virol* 2007; 81: 4866–4871.
20. *Othman M., Labelle A., Mazzetti I. et al.* Adenovirus-induced thrombocytopenia: the role of von Willebrand factor and P-selectin in mediating accelerated platelet clearance. *Blood* 2007; 109: 2832–2839.
21. *Gupalo E., Buriachkovskaia L., Othman M.* Human platelets express CAR with localization at the sites of intercellular interaction. *Virology* 2011; 8: 456.
22. *Wickham T.J., Mathias P., Cheresch D.A., Nemerow G.R.* Integrins α v β 3 and α v β 5 promote adenovirus internalization but not virus attachment. *Cell* 1993; 73: 309–319.
23. *Wickham T.J., Filardo E.J., Cheresch D.A., Nemerow G.R.* Integrin α v β 5 selectively promotes adenovirus mediated cell membrane permeabilization. *J Cell Biol* 1994; 127: 257–264.
24. *Лобан К.М.* Важнейшие риккетсиозы человека. Л: Медицина 1980; 376.
25. *Raoult D., Marrie T., Mege J.* Natural history and pathophysiology of Q fever. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 219–26.
26. *Хавкин Т.Н.* Патологоанатомическое и экспериментальное изучение морфологии Ку-риккетсиоза. *Арх патол* 1977; 2: 75–83.
27. *Балаева Н.М.* Взаимодействие риккетсий с клетками — эукариотами. *ЖМЭИ* 1990; 2: 80–86.
28. *Fenollar F., Fournier P.E., Carrieri M.P. et al.* Risks factors and prevention of Q fever endocarditis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 312–316.
29. *Parker N.R., Barralet J.H., Bell A.M.* Q fever. *Lancet* 2006; 367: 679–688.
30. *Delsing C.E., Kullberg B.J., Bleeker-Rovers C.P.* Q fever in the Netherlands from 2007 to 2010. *Neth J Med* 2010; 68: 382–387.
31. *Maurin M., Raoult D.* Q fever. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 518–553.
32. *Raoult D., Tissot-Dupont H., Foucault C. et al.* Q fever 1985–1998. Clinical and epidemiologic features of 1,383 infections. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 109–123.
33. *Botelho-Nevers E., Fournier P.E., Richet H. et al.* *Coxiella burnetii* infection of aortic aneurysms or vascular grafts: report of 30 new cases and evaluation of outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 635–640.
34. *Tissot-Dupont H., Raoult D.* Q fever. *Infect Dis Clin North Am* 2008; 22: 505–514.
35. *Frankel D., Richet H., Renvoise A., Raoult D.* Q fever in France, 1985–2009. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 350–356.
36. *Camilletti A., Moretti N., Giacchetti G. et al.* Decreased nitric oxide levels and increased calcium content in platelets of hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2001; 14: 382–386.
37. *Born G.V.R.* Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversals. *Nature* 1962; 194 (4832): 927–929.
38. *Габбасов З.А., Попова Е.Г., Гаериллов И.Ю. и др.* Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов. *Лаб дело* 1989; 10; 15–18.
39. *Пашанина Т.П., Рыбкина Р.А., Смелянский В.П.* Ку-лихорадка: Этиология, эпидемиология, клиника, лабораторная диагностика, лечение. Метод. рекоменд. Волгоград: Изд-во ВолГУ 2004; 28.

Поступила 01.07.2013