

- M.S., Remington J.S., Klein J.O. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia: Saunders; 2001: 1091–156.
- Shane, Andi L. *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27-h ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006.
 - Ankirkaya A.S. Role of group B streptococci in perinatal pathology. *Akusherstvo i ginekologiya*. 1984; 9: 6–10. (in Russian)
 - Oganyan K.A. *The Course and Outcome of Pregnancy in Women's Urogenital Tract Colonization Group B Streptococcus and D*: Diss. St. Petersburg; 2008. (in Russian)
 - Shabalov N.P. *Neonatology [Neonatologiya]*. In 2 vols. St. Petersburg; 2006. (in Russian)
 - Baltimore R.S., Huie S.M., Meek J.I., Schuchat A. Early-onset neonatal sepsis in the era of group B streptococcal prevention. *Pediatrics*. 2001; 108: 1094-8.
 - Zhilina S.V., Mironov A.Yu., Polikarpova S.V., Pivkina N.V. Streptococci in the etiology of inflammatory diseases of the skin and soft tissue. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorov'ye»*. 2009; 2: 46–53. (in Russian)

Received 01.08.15

© НУРПЕЙСОВА А. Х., КОЛОМЕЕЦ А. Н., 2016

УДК 616.98:579.841.931-036.12:578.245.083

Нурпейсова А. Х.^{1,2}, Коломеец А. Н.^{1,3}

ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ГАММА-ИНТЕРФЕРОНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ БРУЦЕЛЛЕЗЕ

¹ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, 644080, Омск; ²ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, 644099, Омск; ³Сибирский федеральный окружной центр по профилактике и борьбе со СПИДом, 644080, Омск

Бруцеллез является актуальным зоонозным заболеванием во многих странах мира, в том числе в России. Гетерогенностью клинических проявлений бруцеллеза и различными темпами прогрессирования органопатологии объясняется сложность индивидуального прогноза заболевания и выбора тактики ведения больных. Несмотря на невысокую смертность, данная патология нередко ведет к инвалидизации пациента. Частый переход острого процесса в хронический (40–60%), вероятность формирования первично-хронического бруцеллеза определяют интерес исследователей к вопросам иммунопатогенеза этой болезни. Статья представляет собой обзор достижений в исследованиях полиморфизма генов гамма-интерферона в данной области.

Ключевые слова: бруцеллез; цитокины; гамма-интерферон; полиморфизм генов.

Для цитирования: Клиническая лабораторная диагностика. 2016; 61(2): 110-113.

DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-2-110-113.

Nurpeisova A.Kh.^{1,2}, Kolomeietz A.N.^{1,3}

THE PERSPECTIVES OF STUDYING OF POLYMORPHISM OF GENES OF GAMMA-INTERFERON UNDER CHRONIC BRUCELLOSIS

¹The Omskii research institute of feral nidal infections of Rospotrebnadzor, 644080 Omsk, Russia; ²The Omskii state medical university of Minzdrav of Russia, 644099 Omsk, Russia; ³The Siberian federal okrujnoii center of prevention and struggle with AIDS, 644080 Omsk, Russia

The brucellosis is an actual zoonotic disease in many countries, Russia included. The complexity of individual prognosis of disease and choice of tactics of maintenance of patients is explained by heterogeneity of clinical manifestations of brucellosis and different rate of progression of organs' pathology. Despite of low mortality, this pathology quite often results in disability of patient. The frequent transition of acute process into chronic one (40-60%), probability of development of primary chronic brucellosis determines interest of researchers to issues of immunopathogenesis of this disease. The article presents review of achievements in studies of polymorphism of genes of gamma-interferon in the given area.

Keywords: brucellosis; cytokines; gamma-interferon; gene polymorphism

For citation: Nurpeisova A.Kh., Kolomeietz A.N. The perspectives of studying of polymorphism of genes of gamma-interferon under chronic brucellosis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika. (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2016; 61 (2): 110-113. (in Russ.)

DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-2-110-113.

For correspondence: Nurpeisova A.Kh. e-mail: aliya_n2033@mail.ru

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

Financing. The study had no sponsor support.

Received 27.05.15
Accepted 15.12.15

Бруцеллез является актуальным зоонозным заболеванием во многих странах мира, в том числе в России. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется более 500 тыс. новых случаев заболевания среди людей. Эпизоотическая и эпидемическая ситуация по бруцеллезу в России на протяжении последних лет не имеет тенденции к улучшению, ежегодно регистрируется около 500 случаев первично выявленного бруцеллеза у людей [1]. В ряде административных субъектов Северо-Кавказского, Сибирского и Южного федеральных округов бруцеллез остается широко распространенной инфекцией [2]. На территории Сибирского федерального округа наиболее неблагополучными по данной нозологии являются республика Тыва, Хакасия, Забайкальский и Алтайский края, Омская, Томская, Новосибирская области [3, 4]. Наряду с предпосылками, способствующими активизации эпидемического процесса (ухудшение эпизоотологической ситуации, профессиональные факторы и пр.), важную роль в данной патологии играют фено- и генотипическая характеристики инфекционного агента и особенности иммунного ответа организма хозяина.

По зарубежным источникам, у 5–40% больных острым бруцеллезом, получавших антибиотики, наблюдаются рецидивы [5], у 10–30% больных развивается хронический процесс [6]. Отечественные исследователи сообщают, что в 35% случаев антибактериальная терапия не обеспечивает выздоровления [7], от 40 до 60% заболевших бруцеллезом впоследствии становятся хронически больными [8]. Согласно данным по Российской Федерации, хронические формы регистрируются у 96% заболевших бруцеллезом, а более трети всех заболевших стойко утрачивают не только профессиональную, но и общую работоспособность, становясь инвалидами [9]. При всем этом официальная статистика хронической формы бруцеллеза отсутствует, регистрируются только впервые выявленные случаи заболевания.

Бруцеллез является внутриклеточной персистирующей инфекцией, которая характеризуется воспалительным ответом и широкой вариабельностью течения. Иммунные сдвиги при бруцеллезе сопровождаются нарушениями во взаимодействии факторов врожденного иммунитета, клеточного и гуморального иммунитета, аутоиммунными процессами [10, 11]. Определенное значение в различных стадиях бруцеллезной инфекции имеют соотношение про- и противовоспалительных цитокинов и развивающиеся изменения в иммунном статусе больных [11–13]. Колебания некоторых параметров цитокинового профиля у больных с разными формами бруцеллеза носят, по данным исследователей, разнонаправленный и весьма динамичный характер. В ранний период острого бруцеллеза выявлено снижение уровня гамма-интерферона (ИФН- γ), который восстанавливается после антибактериальной терапии [14]. При хроническом бруцеллезе показано, что специфический антиген (бруцеллин) стимулирует значительный синтез ИФН- α и ИФН- γ . У больных хроническим бруцеллезом выявлено существенное повышение уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и менее выраженное увеличение содержания интерлейкина-4 (ИЛ-4) [15].

Установлено, что при хроническом субкомпенсированном бруцеллезе информативным является соотношение ИФН- γ /ИЛ-10, имеющее коэффициент диагностической значимости до 1,0 [16].

Как свидетельствуют результаты исследований, как при остром, так и при хроническом и резидуальном бруцеллезе происходит снижение уровня в сыворотке крови спонтанного ИФН- γ . При этом нулевые значения регистрировались в 45,8 и 40% случаев при хроническом и резидуальном бруцеллезе соответственно. После стимуляции фитогемагглютинином только в половине случаев (54,2%) при хроническом и в 1/3

Влияние полиморфизмов генов ИФН- γ на восприимчивость/резистентность к бруцеллезу и течение заболевания

Полиморфизмы гена ИФН- γ	Выявленные ассоциации	Источник
+874AA	Увеличение риска заболевания $OR = 2,17 (1,05-4,51; p = 0,023)$	[27]
+874AA	Фактор риска заболевания $OR = 2,588 (1,313-5,104; p = 0,006)$	[28]
+874 аллель А	Фактор риска заболевания $OR = 1,578 (1,124-2,216; p = 0,01)$	[28]
+874AA	Фактор восприимчивости к бруцеллезу $OR = 2,35 (1,03-5,49; p = 0,026)$	[29]
+874TT/-590CC	Фактор устойчивости к бруцеллезу $OR = 0,27 (0,79-1,02; p = 0,033)$	[29]
+874TA/UTR5644	Устойчивость к бруцеллезу $OR = 0,71 (1,02-2,87; p = 0,042)$	[28]
+5644GA	Фактор риска осложнений бруцеллеза $OR = 3,45 (1,26-7,94; p = 0,0004)$	[30]

(30%) случаев при резидуальном бруцеллезе уровень ИФН- γ достигал референсных значений (более 2000 пг/мл). У 12,5% больных хроническим и у 30% больных резидуальным бруцеллезом даже после стимуляции отмечали низкие показатели ИФН- γ (менее 1000 пг/мл), что позволяет судить о недостаточности системы ИФН- γ 2 – 3-й степени по продукции лейкоцитами крови при бруцеллезной инфекции [17].

Уменьшение производства Th1-цитокинов (ИФН- γ , ИЛ-2) связано с невосприимчивостью Т-клеток к антигенам бруцелл, что ведет к развитию хронического бруцеллеза [18–20].

Разнонаправленные, сложные, динамично меняющиеся параметры иммунного гомеостаза у больного бруцеллезом обуславливают сложности в оценке происходящих сдвигов в иммунной системе соответственно и неоднозначные оценки выявленных нарушений [10].

Уровень экспрессии цитокинов в определенной степени зависит от полиморфизма генов. Генетически детерминированная дисрегуляция цитокинов приводит к инициации не только хронических воспалительных процессов, но и к генерализованным нарушениям [21]. Поэтому поиск генетических маркеров, контролирующих ключевые звенья патогенеза бруцеллеза, является одной из актуальных и перспективных задач медицинской генетики.

ИФН- γ является одним из мощных цитокинов, на который возлагается решающая роль в защите организма от бруцелл [22–25]. Функции ИФН- γ хорошо известны: это провоспалительный цитокин, который секретируется Th₁-клетками, модулирует активацию и транскрипцию ряда генов, продукты которых участвуют в антигенной презентации и деградации инфекционного агента, пролиферации и дифференцировке лимфоцитов. У человека ген, кодирующий ИФН- γ , расположен на 12-й хромосоме и содержит 4 экзона. К изучению полиморфизма гена ИФН- γ при бруцеллезе привлечено внимание ряда исследователей. Результаты исследований, в которых выявлена положительная связь между определенными полиморфизмами гена ИФН- γ и бруцеллезом, представлены в таблице.

Генотип +874AA связан с низкой, TA – со средней и TT – с высокой продукцией ИФН- γ [26]. Исследователи сообщают

о наличии корреляции между полиморфизмом +874AA гена ИФН- γ с высоким риском заражения бруцеллезом [27–29]. Данный полиморфизм рассматривают в качестве генетического фактора восприимчивости к бруцеллезу среди обследованных людей. В свою очередь устойчивость к бруцеллезу ассоциируют с генотипами ИФН- γ +874TA (+874/UTR5644) [28], +874TT в комбинации с ИЛ-4 -590CC [29].

Изучена взаимосвязь аллельных вариантов генов цитокинов с развитием очаговых поражений при бруцеллезе. Установлено, что риск осложнений при этом заболевании ассоциируется с полиморфизмом +5644GA гена ИФН- γ [30]. Опубликованы работы, которые демонстрируют отсутствие ассоциации между полиморфизмом гена +874 ИФН- γ и бруцеллезом [31–33].

Заключение. Полиморфизмы генов цитокинов приводят к модификации конечного продукта, оказывая влияние на иммунный ответ. Все вышеперечисленные исследования касаются изучения полиморфизма генов ИФН- γ при остром бруцеллезе. Опубликованные данные изучения полиморфизмов генов данного цитокина при хроническом бруцеллезе у людей отсутствуют. Некоторые результаты работ противостоят друг другу. Проведение исследований в разных странах, исследование комбинации аллельных вариантов нескольких генов, увеличение количества испытуемых позволят более достоверно судить о результатах исследования и, вероятно, разработать прогностические модели осложнений и прогрессирования данного заболевания.

Хронический бруцеллез представляет особый интерес для исследователей, открывая новые перспективы в изучении иммунных механизмов при данной инфекции и разработке новых подходов к терапии и вакцинопрофилактике. Необходимость исследований генетических маркеров прогрессирования и течения хронического бруцеллеза на территории России, учитывая современную эпидемиолого-эпизоотологическую ситуацию и социальную значимость заболевания, не вызывает сомнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Манин Е.А., Лямкин Г.И., Тихенко Н.И., Русанова Д.В., Антоненко А.Д., Брюханова Г.Д. Совершенствование эпидемиологического надзора за бруцеллезом с использованием ГИС-технологий. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2012; 4(114): 26–8.
2. Лямкин Г.И., Тихенко Н.И., Манин Е.А., Русанова Д.В., Головнева С.И., Вилинская С.В. и др. Об эпидемической ситуации и заболеваемости бруцеллезом в Российской Федерации в 2011 г. и прогноз на 2012 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2012; 1(111): 26–9.
3. Цирельсон Л.Е., Желудков М.М., Кулаков Ю.К., Хадарцев О.С., Скляр О.Д. Эпидемические проявления бруцеллеза в различных эпизоотических очагах. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2012; 4 (65): 18–22.
4. Инфекционная заболеваемость в субъектах Российской Федерации за 2012–2013 гг. В кн.: *Информационный сборник статей и аналитических материалов в 3-х частях*. Часть 2. М.; 2014: 99.
5. Gotuzzo E., Carrillo C. Brucella. In: Gorbach S.L., Bartlett J.G., Blacklow N.R., eds. *Infectious Disease*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998: 1837–45.
6. Solera J., Martínez-Alfaro E., Espinosa A., Castillejos M.L., Geijo P., Rodríguez-Zapata M. Multivariate model for predicting relapse in human brucellosis. *J. Infect.* 1998; 36 (1): 85–92.
7. Шабалин Б.А., Охупкина В.Ю., Гаврилова Л.Б., Саяпина Л.В. Лечебная бруцеллезная вакцина – эффективное средство патогенетической терапии бруцеллеза. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2006; 1 (91): 69–72.
8. Белозеров Е.С. *Бруцеллез*. Ленинград: Медицина; 1985.
9. Куркин Д.П., Пилишенко В.А., Глушкова Н.Ю. О состоянии профессиональной заболеваемости в Российской Федерации. *Здоровье населения и среда обитания*. 2012; 10: 26–8.
10. Мололкина О.Н., Гладилина Е.Г., Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Заяц Н.А., Хлебжарова О.А. Показатели интерфероногенеза у больных с различными формами хронического бруцеллеза. *Успехи современного естествознания*. 2006; 2: 60.
11. Ляпина Е.П. *Хронический бруцеллез: системное воспаление и эндотоксикоз, совершенствование терапии и эпидемиологического надзора*: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М.; 2007.
12. Мололкина О.Н. *Клинико-иммунологические параллели у больных хроническим бруцеллезом на фоне комплексного лечения с использованием циклоферона*: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Саратов; 2006.
13. Dornand J., Gross A., Lafont V., Liautard J., Oliaro J., Liautard J.P. The innate immune response against Brucella in humans. *Vet. Microbiol.* 2002; 90 (1-4): 383–94.
14. Ляпина Е.П., Мололкина О.Н., Бережнова И.А., Гладилина Е.Г. Перспективы изучения цитокинового статуса при хроническом бруцеллезе. *Успехи современного естествознания*. 2004; 12: 55–6.
15. Гладилина Е.Г., Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Мололкина О.Н., Еремин В.К., Хеоростухина А.И. Показатели цитокинового профиля у больных различными формами хронического бруцеллеза. *Успехи современного естествознания*. 2006; 1: 54.
16. Кожаметова Д.К., Маукаева С.Б., Нуралинова Г.И., Тусупова К.Н., Куанышева А.Г., Кудайбергенова Н.К. Оценка диагностической значимости иммунологических тестов при субкомпенсированном хроническом бруцеллезе. *Успехи современного естествознания*. 2014; 6: 43–4.
17. Нурпейсова А.Х. *Клинико-лабораторные критерии диагностики и эффективности терапии хронического бруцеллеза*: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб.; 2009.
18. Zacharioudaki E., Boura P., Kountouras I., Skendros P., Lefkos N. Cytokine regulation and establishment of chronicity in brucellosis. *Immunol. Lett.* 2003; 87: 51.
19. Rafiei A., Ardestani S.K., Kariminia A., Keyhani A., Mohraz M., Amirkhani A. Dominant Th1 cytokine production in early onset of human brucellosis followed by switching towards Th2 along prolongation of disease. *J. Infect.* 2006; 53 (5): 315–24.
20. Skendros P., Sarantopoulos A., Tselios K., Boura P. Chronic brucellosis patients retain low frequency of CD4+ T-Lymphocytes expressing CD25 and CD28 after Escherichia coli LPS stimulation of PHA-Cultured PBMCs. *Clin. Dev. Immunol.* 2008. Available at: <http://www.hindawi.com/journals/jir/2008/327346.phtml>.
21. Бодиенкова Г.М., Титова Ж.В. Роль полиморфизма и экспрессии отдельных генов цитокинов в формировании патологии. *Успехи современного естествознания*. 2015; 1: 616–20.
22. Zhan Y., Cheers C. Endogenous gamma interferon mediates resistance to Brucella abortus infection. *Infect. Immun.* 1993; 61 (11): 4899–901.
23. Golding B., Scott D.E., Scharf O.L., Huang L.Y., Zaitseva M., Lapham C. et al. Immunity and protection against Brucella abortus. *Microbes Infect.* 2001; 3(1): 43–8.
24. Murphy E.A., Sathiyaseelan J., Parent M.A., Zou B., Baldwin C.L. Interferon-gamma is crucial for surviving a Brucella abortus infection in both resistant C57BL/6 and susceptible BALB/c mice. *Immunology*. 2001; 103(4): 511–8.
25. Skendros P., Boura P. Immunity to brucellosis. *Rev. Sci. Tech.* 2013; 32(1): 137–47.
26. Pravica V., Asderakis A., Perrey C., Hajeer A., Sinnott P.J., Hutchinson V. In vitro production of IFN-gamma correlates with CA repeat polymorphism in the human IFN-gamma gene. *Eur. J. Immunogenet.* 1999; 26(1): 1–3.
27. Bravo M.J., de Dios Colmenero J., Alonso A., Caballero A. Polymorphisms of the interferon gamma and interleukin 10 genes in human brucellosis. *Eur. J. Immunogenet.* 2003; 30(6): 433–5.
28. Eskandari-Nasab E., Moghadampour M., Hasani S.S., Hadadifshani M., Mirghanizadeh-Bafghi S.A., Asadi-Saghandi A. et al. Relationship between γ -interferon gene polymorphisms and susceptibility to brucellosis infection. *Microbiol. Immunol.* 2013; 57(11): 785–91.
29. Rasouli M., Kiyan S. Association of interferon-gamma and interleukin-4 gene polymorphisms with susceptibility to brucellosis in Iranian patients. *Cytokine*. 2007; 38(1): 49–53.
30. Hedayatzadeh-Omran A., Rafiei A., Hajilooi M., Haghshenas M. Interferon-gamma low producer genotype +5644 over presented in patients with focal brucellosis. *Pak. J. Biol. Sci.* 2010; 13(21): 1036–41.
31. Davoudi S., Amirzargar A.A., Hajiabdolbaghi M., Rasoolinejad M.,

- Soodbakhsh A., Jafari S. et al. Th-1 cytokines gene polymorphism in human brucellosis. *Int. J. Immunogenet.* 2006; 33(5): 355–9.
32. Budak F., Göral G., Heper Y., Yilmaz E., Aymak F., Baştürk B. et al. IL-10 and IL-6 gene polymorphisms as potential host susceptibility factors in Brucellosis. *Cytokine.* 2007; 38(1): 32–6.
33. Karaoglan I., Pehlivan S., Namiduru M., Pehlivan M., Kilinçarslan C., Balkan Y. TNF-alpha, TGF-beta, IL-10, IL-6 and IFN-gamma gene polymorphisms as risk factors for brucellosis. *New Microbiol.* 2009; 32(2): 173–8.
- Поступила 27.05.15
-
- ## REFERENCES
- Manin E.A., Liamkin G.I., Tikhenko N.I., Rusanova D.V., Antonenko A.D., Briukhanova G.D. Improvement of epidemiological surveillance of brucellosis using GIS-technologies. *Problemy osobo opasnykh infektsiy.* 2012; 4(114): 26–8. (in Russian)
 - Lyamkin G.I., Tikhenko N.I., Manin E.A., Rusanova D.V., Golovneva S.I., Vilinskaya C.B. et al. The epidemic situation and the incidence of brucellosis in the Russian Federation in 2011. and the forecast for 2012. *Problemy osobo opasnykh infektsiy.* 2012; 1(111): 26–9. (in Russian)
 - Tsirel'son L.E., Zheludkov M.M., Kulakov Yu.K., Khadartsev O.S., Sklyarov O.D. Epidemic of brucellosis in different epizootic foci. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika.* 2012; 4 (65): 18–22. (in Russian)
 - Infectious morbidity in subjects of the Russian Federation for 2012–2013. In: *Information Collection of Articles and Analytical Materials in 3 Parts [Informatsionnyy sbornik statey i analiticheskikh materialov v 3-kh chastyakh]*. Part 2. Moscow; 2014: 99. (in Russian)
 - Gotuzzo E., Carrillo C. Brucella. In: Gorbach S.L., Bartlett J.G., Blacklow N.R., eds. *Infectious Disease.* 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998: 1837–45.
 - Solera J., Martínez-Alfaro E., Espinosa A., Castillejos M.L., Geijo P., Rodríguez-Zapata M. Multivariate model for predicting relapse in human brucellosis. *J. Infect.* 1998; 36 (1): 85–92.
 - Shabalina B.A., Okhapkina V.Yu, Gavrilova L.B., Sayapina L.V. Treatment brucellosis vaccine is an effective means of pathogenetic therapy of brucellosis. *Problemy osobo opasnykh infektsiy.* 2006; 1 (91): 69–72. (in Russian)
 - Belozherov E.S. *Brucellosis [Brutsellez]*. Leningrad: Meditsina; 1985. (in Russian)
 - Kurkin D.P., Pilishenko V.A., Glushkova N.Yu. On the state of trade diseases in the Russian Federation. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya.* 2012; 10: 26–8. (in Russian)
 - Mololkina O.N., Gladilina E.G., Shul'dyakov A.A., Lyapina E.P., Zayats N.A., Khlebozharova O.A. The indicators of interferon genesis in patients with various forms of chronic brucellosis. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya.* 2006; 2: 60. (in Russian)
 - Lyapina E.P. *Chronic Brucellosis: Systemic Inflammation and Endotoxemia, Improving Therapy and Epidemiological Surveillance*: Diss. Moscow; 2007. (in Russian)
 - Mololkina O.N. *Clinical and Immunological Symptoms in Patients with Chronic Brucellosis on the Background of Complex Treatment with the Use of Cycloferon*: Diss. Saratov; 2006. (in Russian)
 - Dornand J., Gross A., Lafont V., Liautard J., Oliaro J., Liautard J.P. The innate immune response against Brucella in humans. *Vet. Microbiol.* 2002; 90 (1–4): 383–94.
 - Lyapina E.P., Mololkina O.N., Berezhnova I.A., Gladilina E.G. Perspectives for the study of cytokine status in chronic brucellosis. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya.* 2004; 12: 55–6. (in Russian)
 - Gladilina E.G., Shul'dyakov A.A., Lyapina E.P., Mololkina O.N., Eremin V.K., Kheorostukhina A.I. Indicators of cytokine profile in patients with various forms of chronic brucellosis. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya.* 2006; 1: 54. (in Russian)
 - Kozhakhmetova D.K., Maukaeva S.B., Nuralinova G.I., Tusupova K.N., Kuanysheva A.G., Kudaybergenova N.K. Evaluation of diagnostic value of immunological tests in subcompensated chronic brucellosis. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya.* 2014; 6: 43–4. (in Russian)
 - Nurpeysova A.Kh. *Clinical and Laboratory Criteria for the Diagnosis and the Effectiveness of Therapy of Chronic Brucellosis*: Diss. St. Petersburg; 2009. (in Russian)
 - Zacharioudaki E., Boura P., Kountouras I., Skendros P., Lefkos N. Cytokine regulation and establishment of chronicity in brucellosis. *Immunol. Lett.* 2003; 87: 51.
 - Rafiei A., Ardestani S.K., Kariminia A., Keyhani A., Mohraz M., Amirkhani A. Dominant Th1 cytokine production in early onset of human brucellosis followed by switching towards Th2 along prolongation of disease. *J. Infect.* 2006; 53 (5): 315–24.
 - Skendros P., Sarantopoulos A., Tselios K., Boura P. Chronic brucellosis patients retain low frequency of CD4+ T-Lymphocytes expressing CD25 and CD28 after Escherichia coli LPS stimulation of PHA-Cultured PBMCs. *Clin. Dev. Immunol.* 2008. Available at: <http://www.hindawi.com/journals/jir/2008/327346.phtml>.
 - Bodienkova G.M., Titova Zh.V. The role of polymorphism and expression of individual genes of cytokines in the formation of pathology. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya.* 2015; 1: 616–20. (in Russian)
 - Zhan Y., Cheers C. Endogenous gamma interferon mediates resistance to Brucella abortus infection. *Infect. Immun.* 1993; 61 (11): 4899–901.
 - Golding B., Scott D.E., Scharf O.L., Huang L.Y., Zaitseva M., Lapham C. et al. Immunity and protection against Brucella abortus. *Microbes Infect.* 2001; 3(1): 43–8.
 - Murphy E.A., Sathiyaseelan J., Parent M.A., Zou B., Baldwin C.L. Interferon-gamma is crucial for surviving a Brucella abortus infection in both resistant C57BL/6 and susceptible BALB/c mice. *Immunology.* 2001; 103(4): 511–8.
 - Skendros P., Boura P. Immunity to brucellosis. *Rev. Sci. Tech.* 2013; 32(1): 137–47.
 - Pravica V., Asderakis A., Perrey C., Hajeer A., Sinnott P.J., Hutchinson V. In vitro production of IFN-gamma correlates with CA repeat polymorphism in the human IFN-gamma gene. *Eur. J. Immunogenet.* 1999; 26(1): 1–3.
 - Bravo M.J., de Dios Colmenero J., Alonso A., Caballero A. Polymorphisms of the interferon gamma and interleukin 10 genes in human brucellosis. *Eur. J. Immunogenet.* 2003; 30(6): 433–5.
 - Eskandari-Nasab E., Moghadampour M., Hasani S.S., Hadadi-fishani M., Mirghanizadeh-Bafghi S.A., Asadi-Saghandi A. et al. Relationship between γ -interferon gene polymorphisms and susceptibility to brucellosis infection. *Microbiol. Immunol.* 2013; 57(11): 785–91.
 - Rasouli M., Kiyan S. Association of interferon-gamma and interleukin-4 gene polymorphisms with susceptibility to brucellosis in Iranian patients. *Cytokine.* 2007; 38(1): 49–53.
 - Hedayatizadeh-Omran A., Rafiei A., Hajilooi M., Haghshenas M. Interferon-gamma low producer genotype +5644 over presented in patients with focal brucellosis. *Pak. J. Biol. Sci.* 2010; 13(21): 1036–41.
 - Davoudi S., Amirzargar A.A., Hajiabdolbaghi M., Rasoolinejad M., Soodbakhsh A., Jafari S. et al. Th-1 cytokines gene polymorphism in human brucellosis. *Int. J. Immunogenet.* 2006; 33(5): 355–9.
 - Budak F., Göral G., Heper Y., Yilmaz E., Aymak F., Baştürk B. et al. IL-10 and IL-6 gene polymorphisms as potential host susceptibility factors in Brucellosis. *Cytokine.* 2007; 38(1): 32–6.
 - Karaoglan I., Pehlivan S., Namiduru M., Pehlivan M., Kilinçarslan C., Balkan Y. TNF-alpha, TGF-beta, IL-10, IL-6 and IFN-gamma gene polymorphisms as risk factors for brucellosis. *New Microbiol.* 2009; 32(2): 173–8.