

Получена: 27 июня 2020 / Принята: 21 октября 2020 / Опубликовано online: 30 октября 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.5.004

УДК 575+616.98

## РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ, ВКЛЮЧАЯ БРУЦЕЛЛЕЗ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Лидия А. Муковозова<sup>1</sup>,

Назира Б. Бекенова<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3312-3299>

Алма З. Токаева<sup>1</sup>, Ербол М. Смаил<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан

### Резюме

**Актуальность.** Проведенными к настоящему времени исследованиями показано наличие ассоциаций полиморфизмов генов ряда цитокинов с предрасположенностью или резистентностью к развитию многих инфекционных заболеваний.

**Цель.** Анализ литературных источников по ассоциации полиморфизмов генов цитокинов с инфекционными заболеваниями бактериального генеза, в частности, с бруцеллезом.

**Стратегия поиска.** Проведен поиск научных публикаций в поисковых системах PubMed, Google Scholar, Google Academia, в электронной научной библиотеке eLibrary.ru, глубиной 10 лет. Критерии включения: глубина поиска составила 10 лет (2008-2018); публикации на казахском, русском и английском языках; полнотекстовые эпидемиологические и клинические исследования. Критерии исключения: публикации с исследованиями, проведенными на животных, повторно встречающиеся публикации, материалы конференций и клинические случаи.

**Результаты.** Анализ литературных источников показал, что с такими бактериальными инфекциями как туберкулез, рожа и бруцеллез наиболее часто ассоциируются полиморфизмы генов следующих цитокинов: ФНО- $\alpha$ , ИЛ-10, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-17А, ИЛ-6. Результаты анализа также показали, что одни и те же полиморфизмы у разных этнических групп могут быть связаны как с предрасположенностью, так и с резистентностью. С бруцеллезом чаще были связаны полиморфизмы генов ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-17.

**Выводы.** Таким образом, подобные исследования необходимо проводить в определенной популяции людей одной национальности.

**Ключевые слова:** бактериальные инфекции, бруцеллез, полиморфизм генов, цитокины.

### Abstract

## THE ROLE OF CYTOKINE GENE POLYMORPHISMS IN BACTERIAL INFECTIONS, INCLUDING BRUCELLOSIS. LITERATURE REVIEW

Lidia A. Mukovozova<sup>1</sup>,

Nazira B. Bekenova<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3312-3299>

Alma Z. Tokaeva<sup>1</sup>, Yerbol M. Smail<sup>1</sup>

<sup>1</sup> NJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan.

**Relevance.** Studies conducted to date have shown the presence of associations of gene polymorphisms of a number of cytokines with a predisposition or resistance to the development of many infectious diseases.

**Aim.** This review is devoted to the analysis of literature on the association of cytokine gene polymorphisms in infectious diseases of bacterial origin, in particular, with brucellosis.

**Search strategy.** Search of scientific publications in the search engines Pub Med, Google Scholar, Google Academia, in the electronic scientific library eLibrary.ru, CyberLeninka 10 years deep. Criteria for search information: years of search included one decade (2008-2018); publications were in Russian, Kazakh and English; full-textured epidemiological and clinical studies. Exclusion criteria: publications with animal studies, recurring publications, conference proceedings, and clinical cases.

**Results.** An analysis of literature showed that bacterial infections such as tuberculosis, erysipelas and brucellosis are most often associated with polymorphisms of genes of the following cytokines: TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-1 $\beta$ , IL-17A, IL-6. The results of the analysis also showed that the same polymorphisms in different ethnic groups can be associated with both predisposition and resistance. Polymorphisms of the IL-6, IL-10, and IL-17 genes were more often associated with brucellosis.

**Conclusion.** Thus, such studies must be carried out in a certain population of people of the same nationality.

**Key words:** bacterial infections, brucellosis, gene polymorphism, cytokines.

Түйіндеме

## БАКТЕРИАЛДЫ ИНФЕКЦИЯЛАР ЖӘНЕ БРУЦЕЛЛЕЗ КЕЗІНДЕ ЦИТОКИНДЕРДІҢ ГЕНДІК ПОЛИМОРФИЗМДЕРІНІҢ МАҢЫЗЫ. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ.

**Лидия А. Муковозова<sup>1</sup>,****Назира Б. Бекенова<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3312-3299>****Алма З. Токаева<sup>1</sup>, Ербол М. Смаил<sup>1</sup>**<sup>1</sup> КеАҚ «Семей медицина университеті», Семей қ, Қазақстан Республикасы.

**Өзектілігі.** Осы күнге дейін өткізілген зерттеулер нәтижесінде цитокиндердің гендік полиморфизмдерінің көптеген жұқпалы ауруларға бейімділік немесе қарсы тұрумен ассоциациясы дәлелденген.

**Мақсаты.** Цитокиндердің гендік полиморфизмдерінің бактериалды жұқпалы аурулармен, әсіресе бруцеллезбен, ассоциациясын зерттеуге бағытталған әдеби мәліметтерді сараптау.

**Іздеу стратегиясы.** Ғылыми басылымдарды іздеу Pub Med, Google Scholar, Google Academia, eLibrary.ru, CyberLeninka іздеу системалары арқылы жүргізілді. Тереңдігі 10 жыл. Қосу критерийлері: іздеу тереңдігі 10 жыл (2009-2019); қазақ, орыс және ағылшын тілдеріндегі басылымдар; толық мәтінді эпидемиологиялық және клиникалық зерттеулер. Шығару критерийлері: жануарлар туралы мақалалар, қайталанатын жарияланымдар, конференция материалдары, клиникалық жағдайлар.

**Нәтижесі.** Туберкулез, тілме және бруцеллез сияқты бактериалды инфекцияларының ФНО-α, ИЛ-10, ИЛ-1β, ИЛ-17A, ИЛ-6 цитокиндерінің полиморфизмдерімен байланысы бар. Бірыңғай полиморфизмдер әр-түрлі ұлттарда бейімділікпен де, қарсы тұрумен байланысты болуы мүмкін. ИЛ-6, ИЛ-10 және ИЛ-17 гендерінің полиморфизмдері бруцеллезбен жиі байланысты.

**Қортынды.** Сонымен, мұндай зерттеулер бір ұлттың адамдарының белгілі бір тобында жүргізілуі керек.

**Түйінді сөздер:** бактериалды инфекция, бруцеллез, гендік полиморфизм, цитокиндер.

### Библиографическая ссылка:

Муковозова Л.А., Бекенова Н.Б., Токаева А.З., Смаил Е.М. Роль полиморфизмов генов цитокинов при бактериальных инфекциях, включая бруцеллез. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2020. 5 (Т.22). С.47-56. doi:10.34689/SH.2020.22.5.004

Mukovozova L.A., Bekenova N.B., Tokaeva A.Z., SmailYe.M. The role of cytokine gene polymorphisms in bacterial infections, including brucellosis. Literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, 5 (Vol.22), pp. 47-56. doi:10.34689/SH.2020.22.5.004

Муковозова Л.А., Бекенова Н.Б., Токаева А.З., Смаил Е.М. Бактериалды инфекциялар және бруцеллез кезінде цитокиндердің гендік полиморфизмдерінің маңызы. Әдебиеттік шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 5 (Т.22). Б. 47-56. doi:10.34689/SH.2020.22.5.004

### Введение

Известно, что индивидуальная восприимчивость организма к инфекциям зависит от патогенности микроорганизма, функционального состояния иммунной системы организма и факторов внешней среды. Различный характер воспалительных и защитных иммунологических реакций при внедрении патогенов могут быть обусловлены различиями в генах. Среди генов, принимающих участие в иммунном ответе при инфекционных заболеваниях, гены цитокинов имеют важнейшее значение. Это связано с тем, что цитокины, как медиаторы воспалительного процесса, вносят наибольший вклад в регуляцию иммунитета. В связи с этим, считают, что гены цитокинов могут быть объективными критериями (кандидатами) по изучению связи заболеваний с генетическими факторами, так как в результате эмпирических исследований на мышинных моделях, было доказано их участие в исходе заболевания [5, 6, 32].

Однако, для проведения подобных исследований, в частности с дизайном исследования типа «случай-контроль», необходимо сначала определить гены-кандидаты. Выбор таких генов является сложной задачей, так как в геноме человека содержится примерно 30 000 генов. В то же время, благодаря проведенным фундаментальным исследованиям были выделены генетические маркеры, помогающие нам определиться с необходимыми генами [32].

Существует несколько типов маркеров в геноме человека, таких как короткие tandemные повторы (STR), переменное число tandemных повторов (VNTR), а также полиморфизмы единичных нуклеотидов (SNP). Однако, в связи с возникающими трудностями при генотипировании, в частности, высокую стоимость, исследования с определением первых двух маркеров (STR и VNTR), проводятся реже, чем применение полиморфизмов единичных нуклеотидов (SNP) [20, 32].

SNP (single-nucleotide polymorphism) является наиболее частым изменением структуры генов цитокинов. Однонуклеотидные полиморфизмы в основном представляют собой биаллельные точечные мутации, которые встречаются в популяции с частотой более 1% и наблюдаются с различной плотностью в зависимости от области изучаемого генома человека [5, 6].

Большинство SNP находятся в некодирующих областях, как межгенных, так и внутригенных. База данных SNP, также известная как dbSNP (<http://www.ncbi.nih.gov/SNP>), консорциум SNP (<http://snp.cshl.org/>) и международный проект карты гаплотипов (<http://www.hapmap.org/>) могут быть использованы для поиска и определения местоположения, частоты встречаемости SNP, в том числе среди разных популяций.

Однако, существуют 5 000 000 видов SNP [32], что затрудняет выбор генетического маркера для проведения подобных исследований. Тем не менее, чтобы определиться с генетическими маркерами, помимо информации в базе данных SNP, можно получить необходимую информацию из литературных источников, в которых приводятся данные о связи определенного полиморфизма с интересующим нас заболеванием.

В настоящее время в литературе имеется значительное количество работ, посвященных исследованию иммуногенетических маркеров (полиморфизма генов цитокинов), обуславливающих предрасположенность (резистентность), особенности клинического течения и исхода не только соматических, хирургических и прочих заболеваний, но и инфекционных болезней. Широко изучен полиморфизм гена ФНО- $\alpha$  (фактор некроза опухоли) в положении 308G/A, который считается маркером неблагоприятного прогноза у больных, перенесших церебральную малярию [26], септический шок [28], цирроз печени при гепатите С [44] и менингококковую инфекцию [30] и повышающим восприимчивость к инфекциям.

По данным некоторых исследователей, иммуногенетическими факторами риска быстрого прогрессирования и неблагоприятного исхода хронических вирусных гепатитов оказались аллель G и генотип GG полиморфного региона T-330G гена IL2, генотип TT промоторного участка C-590T гена IL4, аллель A и генотип AA полиморфизма C-592A гена IL10, генотип AA полиморфного участка A-308G гена TNF $\alpha$ . Резистентность к хронизации вирусного гепатита была ассоциирована с генотипом CC полиморфизма C-592A гена IL10. В то же время показано, что аллель A полиморфного маркера G(-308)A гена TNF, ассоциирован со слабым фиброзом и обуславливает благоприятное течение заболевания [40, 41, 45].

Отмечено также, что при хронических вирусных гепатитах у носителей генотипа GG гена ФНО- $\beta$  G(-308)A прогноз был неблагоприятным [14].

Несмотря на значительное количество исследований, в которых выявлены ассоциации между

полиморфизмами генов цитокинов и предрасположенностью к инфекционным заболеваниям, мнения авторов о маркерах предрасположенности или резистентности к инфекциям в зависимости от характера этиологического фактора (вирусной или бактериальной инфекции) противоречивы.

В связи с этим, **целью** данного исследования является анализ литературных источников по ассоциации полиморфизмов генов цитокинов при инфекционных заболеваниях бактериального генеза, в частности, при бруцеллезе.

#### Стратегия поиска

Проведен поиск научных публикаций в поисковых системах PubMed, GoogleScholar, GoogleAcademia, в электронной научной библиотеке eLibrary.ru. Глубина поиска литературы составила 10 лет (2008-2018 гг.). Нами были использованы следующие ключевые слова: инфекции, бактериальные инфекции, бруцеллез, полиморфизм генов, цитокины при проведении поиска в русскоязычных поисковых системах. При проведении поиска литературных источников на английском языке ключевыми словами являлись: infectious diseases AND genetic polymorphisms; bacterial infections AND polymorphisms of cytokines genes; brucellosis AND genetic polymorphisms; polymorphism AND association AND infections.

*Критерии включения:* глубина поиска составила 10 лет (2008-2018); публикации на казахском, русском и английском языках; полнотекстовые эпидемиологические и клинические исследования.

*Критериями исключения* публикаций были: исследования, проведенные на животных, публикации, в названиях которых звучали соматические, аутоиммунные, онкологические и многие другие заболевания неинфекционного генеза, повторно встречающиеся публикации, а также мета-анализы, систематические или литературные обзоры, материалы конференций и клинические случаи, не генетические исследования (иммунологические, эпидемиологические и другие).

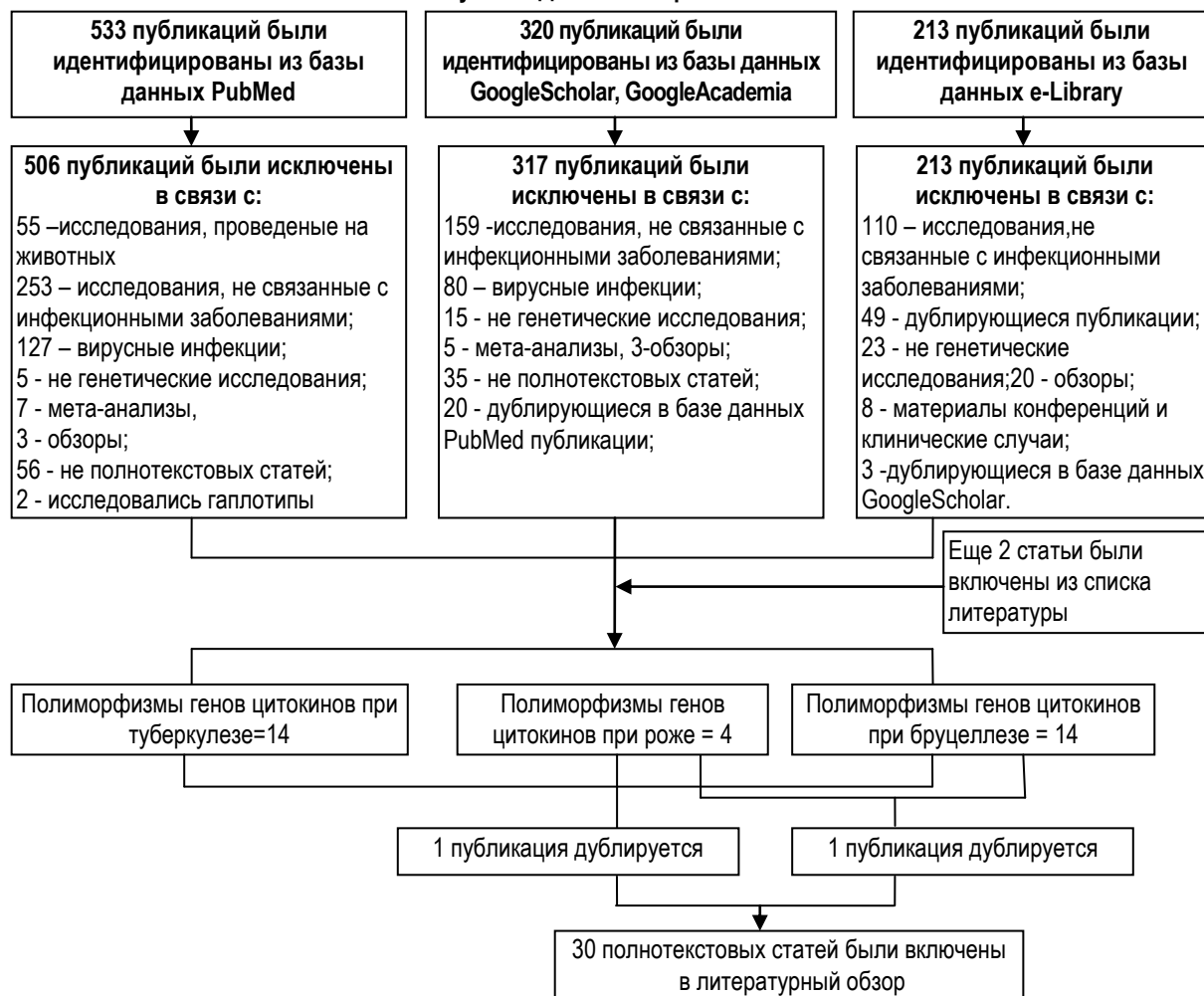
Также исключались публикации, в которых изучались полиморфизмы генов цитокинов при вирусных инфекциях. Публикации, в названиях которых указывались только ген без указания конкретного полиморфизма, отбирались только после ознакомления с аннотацией.

Далее мы проводили скрининг по содержанию аннотаций. В нескольких работах изучались гаплотипы, то есть комбинированные полиморфизмы. Данные статьи не были включены в наш обзор, так как мы проводили анализ данных по связи отдельных полиморфизмов с бактериальными инфекциями, а не комбинации их.

#### Результаты

Было идентифицировано 1066 публикаций, из них 28 полнотекстовых статей были отобраны в результате скрининга. Также 2 публикации идентифицированы из списка использованных источников и были включены в обзор. Дизайн отбора публикаций показан на рисунке 1.

Рисунок 1. Дизайн отбора статей.



### Полиморфизмы генов цитокинов при туберкулезе

Для анализа исследований полиморфизмов генов цитокинов при туберкулезе в результате скрининга отобраны 13 полнотекстовых статей (рисунок 1).

Важную роль в патогенезе легочного туберкулеза играют как провоспалительные, так и противовоспалительные цитокины. Считается, что провоспалительный цитокин ФНО- $\alpha$  является центральным медиатором образования гранулемы и контролирует распространение бактерий, при этом действуя синергетически с ИФН-гамма. Это, по мнению некоторых авторов, способствует защите организма от заражения микобактериями туберкулеза [16].

Wu S. *et al.* в результате своего исследования выявили статистически значимые ассоциации генетических полиморфизмов ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  с восприимчивостью к микобактериям туберкулеза у пациентов с латентной формой туберкулеза [42].

В то же время, в результате проведенного мета-анализа, Pacheco *et al.* [32] не обнаружили никакой связи между полиморфизмом ФНО- $\alpha$  в позиции 308G/A и туберкулезом. Аналогично данному исследованию, выявлено отсутствие ассоциации полиморфизма гена ФНО- $\alpha$  в позиции 308G/A с туберкулезом в исследовании, проведенном среди турецкой популяции. [7, 10].

Результаты исследований связи туберкулеза с полиморфизмом гена *ИЛ10* в позиции -1082 G/A имели противоречивый характер. Значимая ассоциация AA генотипа полиморфизма гена *ИЛ-10* с туберкулезом выявлена в исследованиях, проведенных среди китайской популяции [21]. В то же время, некоторые авторы [27,22] в своих исследованиях предполагают, что риск заболевания туберкулезом был связан с GA генотипом. Meenakashi P. *и соавт.* [27] выявили статистически значимые различия по GG генотипу у больных туберкулезом с лицами контрольной группы. GG генотип чаще встречался у здоровых лиц. В противоположность данным результатам, исследования, проведенные у детей в Египте, не выявили значимой связи этого полиморфизма с туберкулезной инфекцией [29]. Хотя, Asgharzadeh M. *Et al.* в своих исследованиях показали, что полиморфизм интерлейкина-10 -1082G / A может играть важную роль в восприимчивости к туберкулезу в азербайджанской популяции Ирана [9].

В ходе проведенного Areeshi M.Y. *et al.* мета-анализа выявлено, что полиморфизм IL-10 -1082 A>G не играет роли в повышении или уменьшении восприимчивости к микобактериям туберкулеза в азиатских и африканских популяциях. Однако, по данным авторов, этот полиморфизм связан с туберкулезом в кавказской популяции. Эти результаты

свидетельствуют об этнических различиях восприимчивости к инфекциям в зависимости от генотипов полиморфизмов генов цитокинов [8].

IL1B играет важную роль на ранних стадиях антимиобактериального иммунного ответа и защищает ткани путем активации эпителиальных антимиобактериальных пептидов [33].

По данным исследования, проведенного в шенгенской популяции (Китай), из четырех полиморфизмов гена *ИЛ-1β* (rs1143627, rs16944, rs1143623, rs2853550) значимая ассоциация с туберкулезом выявлена только с полиморфизмом rs1143627 в позиции -31С/Т. У пациентов с активным туберкулезом Т аллель встречался чаще, который, по мнению авторов, является фактором чувствительности к туберкулезу. В дополнение к этому, авторы считают, что генотипы ТТ и ТС также предрасполагают к туберкулезу по сравнению с СС генотипом [45].

Также при туберкулезной инфекции исследованы полиморфизмы генов IL-17A. Так, по данным *Zhao J. et al.*, полиморфизм rs22275913 гена IL-17A не связан с предрасположенностью к туберкулезу у азиатов или кавказцев, в то же время как, аллели С полиморфизмов rs763780 гена IL-17F и rs3748067 IL-17A могут быть связаны предрасположенностью к данному заболеванию в азиатских популяциях [46]. Однако, при исследовании в испанской популяции были установлены значимые ассоциации полиморфизм гена *ИЛ-17A*rs2275913 с предрасположенностью к легочному туберкулезу [31].

#### Полиморфизмы генов цитокинов при роже.

По ассоциации полиморфизмов генов цитокинов с рожей были проанализированы 4 полнотекстовых статей. Дизайн отбора публикаций показан на рисунке 1.

При изучении значимости полиморфизма гена *ИЛ10* в позиции -1082 GA при роже установлено, что данный полиморфизм увеличивает риск развития рецидивирующих форм заболевания. По данным *Емельяновой А.Н. и соавт.*, у больных рожей в 5 раз чаще встречался аллель А и увеличена доля вариантов генотипов GA и GG по сравнению с контрольной группой [4].

В то же время, по результатам исследования, проведенного *Бекеновой Н.Б. и соавт.*, по полиморфизму гена *ИЛ10* в позиции -1082 GA у лиц казахской популяции, ассоциаций данного полиморфизма с заболеванием рожей и ее рецидивирующим течением не обнаружено [1].

Авторами также при роже было проведено исследование [2] полиморфизм гена *ИЛ17A* (rs8193036), в результате которого показано, что Т аллель встречающийся чаще у больных рожей, может являться возможным генетическим критерием предрасположенности к развитию рожи, а С аллель и СС генотип, которые встречались реже у группы случай, чем у лиц контрольной группы, могут быть факторами резистентности.

*Stappers M. и соавт.* [39] считают, что полиморфизм rs8193036 гена *ИЛ-17A* и полиморфизмы генов других цитокинов могут влиять на предрасположенность к заболеваниям кожи инфекционного генеза, в том числе, вызванных β-гемолитическим стрептококком.

#### Полиморфизмы генов цитокинов при бруцеллезе.

В наше исследование были включены также исследования, целью которых было изучение связи генетических вариаций цитокинов с бруцеллезом. Для анализа были идентифицированы 13 публикаций (рисунок 1).

Однако, имеющиеся на сегодняшний день результаты англоязычных литературных источников по изучению связи данной инфекции с генетическими маркерами, в частности полиморфизмами генов цитокинов, немногочисленные и весьма противоречивые.

С повышенным риском заражения бруцеллезом в литературных источниках связывают А аллель (ОШ=3.058, p=0.001) или гетерозиготный GA (ОШ=3.026, p=0.002) генотип полиморфизма гена TNF-α в положении 308 GA [17].

Однако, *Karaoglan L. et al.* в своих исследованиях не обнаружили существенных различий между частотой аллелей и распределением генотипов полиморфизма TNFα в положении 308 GA между пациентами и контрольной группой [23].

По ассоциации полиморфизма гена IFNγ в положении +874 с бруцеллезом по данным литературы также имеются противоречивые мнения. Так, результатами исследований *Bravo M.J. et al.* установлено, что генотип AA IFNγ значительно чаще встречался у пациентов с бруцеллезом по сравнению с контрольной группой (34% и 19%, соответственно; p=0.023, ОШ = 2.17 (ДИ=1.05-4.51)) [13]. Однако, исследования, проведенные среди турецкой популяции, не обнаружили никакой связи данного полиморфизма с восприимчивостью к бруцеллезу [15]. Не выявлено значимой ассоциации полиморфизма гена IFNγ с бруцеллезом и в еще одном исследовании, проведенном в Турции [24].

Функция ИЛ-6 при бруцеллезе на сегодняшний день малоизвестна. Все же, в результате поиска мы выявили несколько исследований, целью которых являлось выяснить роль полиморфизмов гена *ИЛ6* при данной инфекции. Исследование, проведенное в Иране показало, что генотип CG полиморфизма гена *ИЛ6* (174CG) чаще встречался у больных бруцеллезом по сравнению с контрольной группой. По мнению авторов, данный генотип может быть фактором риска развития бруцеллеза [36]. В то же время, не было никаких различий в частотах вариантов полиморфизма гена *ИЛ6* между больными бруцеллезом и лицами контрольной группы среди испанцев [18].

Возможная связь полиморфизма гена *ИЛ6* (174CG) с бруцеллезом была установлена в исследованиях *Budak F. et al.* [15]. Аналогичную связь с бруцеллезом этого полиморфизма обнаружили *Karaoglan L. et al.* [24]. Так, GG генотип полиморфизма гена *ИЛ6* (174CG) встречался чаще у пациентов безочаговых осложнений, в то время как CG генотип – у больных с очаговыми осложнениями. По мнению авторов, наличие генотипа CG может быть предрасполагающим фактором развития очаговых осложнений при бруцеллезе, тогда как наличие генотипа GG может играть протективную роль.

Следует отметить, что оба исследования были проведены среди турецкой популяции.

ИЛ-6 и ИЛ-10 являются цитокином Т-хелперов 2 типа (Th2). Их синергетическая функция влияет на макрофаги, инактивируя их, что приводит к ухудшению состояния пациентов [19]. Некоторые авторы считают, что ИЛ-10 модулирует функцию макрофагов и способствует первоначальному балансу между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, тем самым способствуя выживанию бактерий и развитию персистирующей инфекции [43]. На основании этих данных можно предположить о возможной роли ИЛ-10 в патогенезе бруцеллеза.

Изучение генетических факторов в патогенезе бруцеллеза побудил интерес многих авторов исследовать полиморфизмы гена *ИЛ10*.

Наиболее широко изучены полиморфизмы гена *ИЛ10* в положениях -1082G/A, -592 C/T и -819 C/T. Результаты изучения полиморфизма *ИЛ10*(-1082 G/A) в исследованиях *Kazemi S. et al.* показали, что генотип GG может рассматриваться как фактор риска бруцеллеза, в то время как генотип AG может быть фактором резистентности к заболеванию [25]. Аналогичные выводы были сделаны в исследовании, проведенном среди турецкой популяции. Авторы считают, что данный полиморфизм может влиять на восприимчивость к бруцеллезу и увеличивает риск развития заболевания [15]. Хотя, *Karaoglan L. et al.* в своем исследовании не обнаружили существенных различий между частотой аллелей и распределением генотипов полиморфизмов *ИЛ10* (-1082) между пациентами и контрольной группой [24]. Проведенное еще одно исследование свидетельствует об отсутствии связи полиморфизма гена *ИЛ10* с бруцеллезом, а также с осложненным течением [13].

Однако, *Rasouli M et al.* в качестве факторов восприимчивости к бруцеллезу в иранской популяции рассматривают С аллелей полиморфизмов *ИЛ10* в положениях -592 C/T и -819 C/T [35]. Результаты исследований, проведенных в Турции, также выявили, что полиморфизм гена *ИЛ10* (-819 C/T) может влиять на восприимчивость к бруцеллезу [24].

Роль одного из немаловажных цитокинов ИЛ-17А в патогенезе бруцеллеза, некоторые авторы объясняют его влиянием на индукцию иммунного ответа, опосредованного Th1, который необходим для контроля бруцелл. Также предполагается, что баланс цитокинов Th1 / Th2 может быть вовлечен в процессы устойчивости или восприимчивости к бруцеллезной инфекции: цитокины Th1 обеспечивают устойчивость, тогда как цитокины Th2 предрасполагают к бруцеллезу [37].

Генотипы AA полиморфизмов rs4711998, rs8193038, rs3748067 гена *ИЛ17А*, по данным некоторых авторов, считаются факторами предрасположенности к бруцеллезу, в то время как GG и AA генотипы полиморфизмов rs3819024и rs3819025, соответственно, факторами резистентности [37].

Единичные исследования по определению полиморфизмов гена *ИЛ18* выявили, что носительство G, T, C аллелей полиморфизмов гена *ИЛ18* в положениях -137 G/A, -113C/T, -127C /T способствуют

более высокому уровню ИЛ-18 в начале заболевания. Это, в свою очередь, индуцирует гиперпродукцию IFN- $\gamma$ , который, как известно, обладает защитными свойствами. Таким образом, по мнению авторов, вышеупомянутые аллели могут быть факторами резистентности [34].

#### Выводы и обсуждение

Таким образом, нами проанализировано 30 публикаций по изучению полиморфизмов генов цитокинов при некоторых бактериальных инфекциях.

Анализ литературных источников показал, что к таким бактериальным инфекциям как туберкулез, рожа и бруцеллез, наиболее часто, предрасполагают полиморфизмы генов следующих цитокинов: ФНО- $\alpha$ , ИЛ-10, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-17А, ИЛ-6. А также в результате обзора нами выявлено, что некоторые из этих полиморфизмов (ИЛ-10, ИЛ-17А и ИЛ-6) еще связаны с резистентностью к данным заболеваниям.

Исследование полиморфизмов генов, контролирующих активность цитокинов, являющихся медиаторами воспаления, является одной из важных задач в раскрытии патогенетических звеньев течения заболеваний, выявление на ранних сроках предрасположенности к заболеваниям. Знание их роли в патогенезе многих заболеваний, в особенности инфекционных, позволяет, с одной стороны, прогнозировать риск развития патологии или тяжесть ее течения, с другой - индивидуально подобрать специфическую терапию для конкретного пациента.

На сегодняшний день, в литературе имеются сведения о наличии популяционных различий по частоте встречаемости полиморфизмов генов цитокинов при отдельных нозологических формах, поскольку существуют определенные специфические генетические маркеры для каждой популяции [3, 11]. Так, при ревматоидном артрите полиморфизм гена ИЛ - 17 А rs2275913 среди польской популяции был связан с прогрессирующим течением заболевания [12], в то же время данный полиморфизм в китайской популяции рассматривался как фактор, уменьшающий риск развития заболевания [38].

В результате нашего исследования популяционные различия были выявлены по ассоциации полиморфизма гена *ИЛ10*. Если среди китайской популяции данный полиморфизм чаще связан с предрасположенностью к туберкулезу [21], то в Индии он рассматривается как фактор резистентности к заболеванию [27]. Аналогичные популяционные различия были выявлены по ассоциации полиморфизма гена ИЛ-6 с бруцеллезом. Предрасположенность к бруцеллезу, связанная с носительством генотипов полиморфизма ИЛ-6, отмечалась среди иранской популяции [25], в то время как резистентность - у больных турецкой национальности [23].

Безусловно, противоречивые результаты по ассоциации одного и того полиморфизма генов цитокинов с определенным заболеванием связаны также с носительством того или иного генотипа. *Karaoglan L. et al.* [24] в результате своего исследования сделали выводы о том, что наличие генотипа GC полиморфизма гена *ИЛ6* (174CG) может быть

предрасполагающим фактором развития очаговых осложнений при бруцеллезе, тогда как наличие генотипа GG может быть протективным фактором. В исследованиях, проведенных в Иране, выявлено, что генотип GG полиморфизма ИЛ10(-1082 G/A) может рассматриваться как фактор риска бруцеллеза, в то время как генотип AG может быть фактором резистентности к заболеванию [25].

Однако, мы рекомендуем читателям рассматривать наши результаты с осторожностью, принимая во внимание недостатки нашего исследования [9], к которым относятся: сложность при обобщении результатов работ, проведенных в разное время, на различных выборках, не абсолютно идентичными методиками, систематическая ошибка отбора только опубликованных работ (части работ может не быть в анализируемых базах).

Таким образом, подобные исследования необходимо проводить в определенной популяции людей одной национальности. Выявленная клиническая и патогенетическая значимость вышеуказанных полиморфизмов генов цитокинов при бактериальных инфекциях, в частности при бруцеллезе, мотивирует на проведение дальнейших исследований по выявлению генетических маркеров среди больных бруцеллезом казахской популяции.

#### Литература:

1. Бекенова Н. Б., Гржибовский А.М., Муковозова Л.А., Полиморфизм гена ИЛ10 в положении -1082G/A у больных рожей // Наука и здравоохранение. 2016. № 3. С. 55-66.
2. Бекенова Н. Б., Гржибовский А.М., Муковозова Л.А., Смаил Е. М., Токаева А.З. Полиморфизм rs8193036 гена ИЛ-17A в казахской популяции и его связь с продукцией ИЛ-17A у больных рожей // Экология человека. 2016. № 4. С.50-55.
3. Бекенова Н.Б., Муковозова Л.А., Гржибовский А.М. Ассоциация полиморфизма rs 2275913 гена ИЛ-17 А с уровнем ИЛ-17 А при роже у лиц казахской национальности // Вестник КазНМУ. 2016. № 1. С.119-122.
4. Емельянова А.Н., Витковский Ю.А., Кижло Л.Б., Калинина Э.Н. Прогностическое значение генетического полиморфизма молекул ИЛ-2 (Т330G), ИЛ-10 (С819Т), ИЛ-10 (G1082A) у больных рожей в Забайкальском крае // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2012. № 21. С. 159-163.
5. Ризванова Ф.Ф., Пикуза О.И., Файзуллина Р.А., Гайфуллина Р.Ф., Ризванов А.А., Крайцова О.А. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов // Практическая медицина. 2010. №. 6. С.41-43.
6. Симбирцев А.С., Громова А.Ю. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления // Цитокины и воспаление. 2005. №. 1. С.1-10.
7. Akgunes A., Coban A.Y., Durupinar B. Human leucocyte antigens and cytokine gene polymorphisms and tuberculosis // Indian journal of medical microbiology. 2011. N29(1). 28-32.
8. Areeshi M.Y., Mandal R.K., Dar S.A., Jawed A., Wahid M., Lohani M., Haque S. IL-10-1082 A>G (rs1800896) polymorphism confers susceptibility to pulmonary tuberculosis in Caucasians but not in Asians and Africans: a meta-analysis // Bioscience reports.2017. N37(5). P. 1-17.
9. Asgharzadeh M., Ghorghanlu S., Rashedi J., Poor B.M., Khaki-Khatibi F., Moaddab S.R., Pourostadi M. Association of promoter polymorphisms of interleukin-10 and interferon-gamma genes with tuberculosis in azeri population of iran // Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology. 2016. N15(3). P.167-173.
10. Ates Ö., Musellim B., Ongen G., Topal-Sarikaya A. Interleukin-10 and tumor necrosis factor-α gene polymorphisms in tuberculosis // Journal of clinical immunology. 2008. N28(3). P. 232-236.
11. Bazzi M.D., Sultan M.A., Al Tassan N., Alanazi M., Al-Amri A., Al-Hajjaj M.S., Warsy A. Interleukin 17A and F and Asthma in Saudi Arabia: Gene Polymorphisms and Protein Levels // Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology.2011.N 7.P. 551-555.
12. Bogunia-Kubik K., Świerkot J., Malak A., Wysoczańska B., Nowak B., Białowas K., Wiland P. IL-17A, IL-17F and IL-23R gene polymorphisms in Polish patients with rheumatoid arthritis // Archiv umimmunologi et therapi experimentalis. 2015. N3. P. 215-221.
13. Bravo M.J., de Dios Colmenero J., Alonso A., Caballero A. Polymorphisms of the interferon gamma and interleukin 10 genes in human brucellosis // European journal of immunogenetics. 2008. N30 (6). P. 433-435.
14. Brooks D.G., Trifilo M., Edelmann K., Teyton L., McGavern D.B., Oldstone M.B. Interleukin-10 determines viral clearance or persistence in vivo // Nature medicine. 2006. N12(11). P. 1301-1309.
15. Budak F., Göral G., Heper Y., Yılmaz E., Aymak F., Baştürk B., Oral H. B. IL-10 and IL-6 gene polymorphisms as potential host susceptibility factors in Brucellosis // Cytokine. 2008. N38(1). P. 32-36.
16. Ceylan E., Karkucak M., Coban H., Karadag M., Yakut T. Evaluation of TNF-alpha gene (G308A) and MBL2 gene codon 54 polymorphisms in Turkish patients with tuberculosis // Journal of infection and public health. N10(6). P. 774-777.
17. Eskandari-Nasab E., Moghadampour M., Sepanji-Nia A. TNF-α -238, -308, -863 Polymorphisms, and Brucellosis Infection // Human Immunology. 2016. N77(1). P.121-125.
18. Eskandari-Nasab E., Moghadampour M., Asadi-Saghandi A., Kharazi-Nejad E., Rezaeifar A., Pourmasoumi H. Levels of interleukin-(IL)-12p40 are markedly increased in brucellosis among patients with specific IL-12B genotypes // Scandinavian journal of immunology. 2013. N78(1). P. 85-91.
19. Gunal O., Yigit S., Yalcin A. D., Celik B., Barut S., Demir O., Sezer O. The IL4-VNTR P1 allele, IL4-VNTR P2P2 genotype and IL4-VNTR\_IL6-174CG P2P1-GG genotype are susceptible with a increased risk in Brucellosis // Japanese journal of infectious diseases.2017. N 70 (1).P. 61-64.
20. Haukim N., Bidwell J.L., Smith A.J., Keen L.J., Gallagher G., Kimberly R., Huizinga T., McDermott M.F., Oksenberg J., McNicholl J., Pociot F., Hardt C., Alfonso S. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases, supplement 2 // Genes and immunity. 2002. N 6. P. 313-330.

21. Hu Y., Wu L., Li D., Zhao Q., Zhang W., Xu B. Association between cytokine gene polymorphisms and tuberculosis in a Chinese population in Shanghai: a case-control study // *BMC immunology*. 2015. N 16(1). P. 1-10.
22. Joshi L., Ponnana M., Sivangala R., Chelluri L.K., Nallari P., Penmetsa S., Valluri V., Gaddam S. Evaluation of TNF- $\alpha$ , IL-10 and IL-6 cytokine production and their correlation with genotype variants amongst tuberculosis patients and their household contacts // *PloS one*. 2015. N10(9). P.1-15.
23. Karaoglan I., Pehlivan S., Namiduru M., Pehlivan M., Kilinçarslan C., Balkan Y., Baydar I. TNF-alpha, TGF-beta, IL-10, IL-6 and IFN-gamma gene polymorphisms as risk factors for brucellosis // *New Microbiology*. 2009. N32 (2). P. 173-8.
24. Karaoglan I., Pehlivan S., Namiduru M., Pehlivan M., Kilinçarslan C., Balkan Y., Baydar I. TNF-alpha, TGF-beta, IL-10, IL-6 and IFN-gamma gene polymorphisms as risk factors for brucellosis // *New Microbiology*. 2009. N32 (2). P. 173-8.
25. Kazemi S., Saidijam M., Hashemi S. H., Karami M., Vaisi-Raygani A., Alikhani M. Y. Analysis of IL-10 and IL-6 gene polymorphisms and their serum levels in patients with brucellosis: a case control study // *Immunological investigations*. 2016. N45(2). P. 107-115.
26. McGuire W., Hill A.V., Allsopp C.E., Greenwood B.M., Kwiatkowski D. Variation in the TNF- $\alpha$  promoter region associated with susceptibility to cerebral malaria // *Nature*. 1994. N 371(6497). P. 508-511.
27. Meenakshi P., Ramya S., Shruthi T., Lavanya J., Mohammed H.H., Vijayalakshmi V., Sumanlatha G. Association of IL-1 $\beta$ + 3954 C/T and IL-10-1082 G/A Cytokine Gene Polymorphisms with Susceptibility to Tuberculosis // *Scandinavian journal of immunology*. 2013. N 78(1). P. 92-97.
28. Mira J.P., Cariou A., Grall F., Delclaux C., Losser M.R., Heshmati F., Cheval C., Monchi M., Teboul J.L., Riché F., Leleu G., Arbibe L., Mignon A., Delpech M., Dhainaut J.F. Association of TNF2, a TNF- $\alpha$  promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality: a multicenter study // *Jama*. 1999. N 282(6). P. 561-568.
29. Mosaad Y.M., Soliman O.E., Tawhid Z.E., Sherif D.M. Interferon-gamma+ 874 T/A and Interleukin-10-1082 A/G Single nucleotide Polymorphism in Egyptian Children with Tuberculosis // *Scandinavian journal of immunology*. 2010. N 72(4). P. 358-364.
30. Nadel S., Newport M.J., Booy R., Levin M. Variation in the tumor necrosis factor- $\alpha$  gene promoter region may be associated with death from meningococcal disease // *Journal of Infectious Diseases*. 1996. N 174(4). P. 878-880.
31. Ocejó-Vinyals J., de Mateo E., Hoz M. The IL-17 G-152A single nucleotide polymorphism is associated with pulmonary tuberculosis in northern Spain // *Cytokine*. 2013. N 1. P.58-61.
32. Pacheco A.G., Moraes M.O. Genetic polymorphisms of infectious diseases in case-control studies // *Disease markers*. 2009. N 27. N3-4. P. 173-186.
33. Prieto-Pérez R., Cabaleiro T., Dauden E., Abad-Santos F. Gene polymorphisms that can predict response to anti-TNF therapy in patients with psoriasis and related autoimmune diseases // *The pharmacogenomics journal*. 2013. N13(4). 297-305.
34. Rasouli M., Kalani M., Moravej A., Kiany S. Interleukin-18 single nucleotide polymorphisms contribute to the susceptibility to brucellosis in Iranian patients // *Cytokine*. 2011. N. 54 (3). P. 272-276.
35. Rasouli M., Kiany S., Behbin M. Interleukin-10 gene polymorphisms and susceptibility to brucellosis in Iranian patients // *Iranian journal of immunology*. 2008. N5 (2). P. 131-135.
36. Rasouli M., Kiany S. Association of interferon-gamma and interleukin-4 gene polymorphisms with susceptibility to brucellosis in Iranian patients // *Cytokine*. 2008. N38 (1). P. 49-53.
37. Rasouli M., Asaei S., Kalani M., Kiany S., Moravej A. Interleukin-17A genetic variants can confer resistance to brucellosis in Iranian population // *Cytokine*. 2013. N61(1). P. 297-303.
38. Shen L., Zhang H., Yan T., Zhou G., Liu R. Association between interleukin 17A polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis in a Chinese population // *Gene*. 2015. N1. P.18-22.
39. Stappers M., Thys Y., Oosting M., Plantinga T., Ioana M., Reimnitz P., Mouton J., Netea M., Joosten L. Polymorphisms in cytokine genes IL6, TNF, IL10, IL17A and IFNG influence susceptibility to complicated skin and skin structure infections // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2014. N 33(12). P 2267-2274.
40. Tarhuni A., Guyot E., Rufat P., Sutton A., Bourcier V., Grando V., Moreau R. Impact of cytokine gene variants on the prediction and prognosis of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis // *Journal of hepatology*. 2014. N 2. P. 342-350.
41. Tunçbilek S. Relationship between cytokine gene polymorphisms and chronic hepatitis B virus infection // *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014. N 20. P. 6226-6235.
42. Wu S., Wang Y., Zhang M., Shrestha S.S., Wang M., He J.Q. Genetic Polymorphisms of IL1B, IL6, and TNF $\alpha$  in a Chinese Han Population with Pulmonary Tuberculosis // *BioMed research international*. 2018. N33(12). P. 1-10.
43. Xavier M.N., Winter M.G., Spees A.M., Nguyen K., Atluri V.L., Silva T.M., Tsohis R.M. CD4+ T cell-derived IL-10 promotes *Brucella abortus* persistence via modulation of macrophage function // *PLoS pathogens*. 2013. N. 9 (6). P. 1-17.
44. Yee L.J., Tang J., Herrera J., Kaslow R.A., van Leeuwen D.J. Tumor necrosis factor gene polymorphisms in patients with cirrhosis from chronic hepatitis C virus infection // *Genes and immunity*. 2000. N 1(6). P. 386-390.
45. Zhang G., Zhou B., Li S., Yue J., Yang H., Wen Y., Zeng G. Allele-specific induction of IL-1 $\beta$  expression by C/EBP $\beta$  and PU. 1 contributes to increased tuberculosis susceptibility // *PLoS Pathog*. 2014. N 10. P.1-15.
46. Zhao J., Wen C., Li M. Association analysis of Interleukin-17 gene polymorphisms with the risk susceptibility to tuberculosis // *Lung*. 2016. N 194(3). P. 459-467.

#### References:

1. Bekenova N.B., Grzhibovskij A.M., Mukovozova L.A. Polimorfizm gen aIL10 v položnenii - 1082G/A u bol'nykh rozhei [Polymorphism of IL10 gene at-1082G/A



- position in patients with erysipelas]. *Nauka i zdavoookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016. No. 3. pp. 55-66. [in Russian]
2. Bekenova N.B., Grijbovski A.M., Mukovozova L.A., Smail E.M., Tokaeva A.Z. Polimorfizm rs8193036 gen aIL-17A v kazakhskoi populyatsii ego svyaz' s produktsiei IL-17A u bol'nykh rozhei [rs8193036 polymorphism of IL-17A gene in a Kazakh population and its association with plasma IL-17A among erysipelas patients]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2016. No. 4. pp.50-55. [in Russian]
  3. Bekenova N.B., Mukovozova L.A., Grzhibovskij A.M. Assotsiatsiya polimorfizma rs 2275913 gena IL-17 A s urovnem IL-17 A pri rozhe u lits kazakhskoi natsional'nosti [Associations of gene polymorphism of IL-17 A rs2275913 with its level in patients with erysipelas kazakh population]. *Vestnik Kaz NMU* [Bulletin of KazNMU]. 2016. No 1. pp.119-122.
  4. Emel'yanova A.N., Vitkovskii Yu.A., Kizhlo L.B., Kalinina E.N. Prognosticheskoe znachenie geneticheskogo polimorfizma molekul IL-2 (T330G), IL-10 (S819T), IL-10 (G1082A) u bol'nykh rozhei v Zabaikal'skom krae [Prognostic significance of genetic polymorphism of IL-2 (T330G), IL-10 (S819T), IL-10 (G1082A) in patients with erysipelas in Transbaikal region] *Dal'nevostochnyi zhurnal infektsionnoi patologii* [Far Eastern Journal of Infectious Pathology]. 2012. No 21. pp. 159-163. [in Russian]
  5. Rizvanova F.F., Pikuza O.I., Faizullina R.A., Gaifullina R.F., Rizvanov A.A., Kravtsova O.A. Geneticheskaya diagnostika: polimorfizm genov tsitokinov [Genetic diagnosis: polymorphism of cytokine genes]. *Prakticheskaya meditsina* [Practical medicine]. 2010. No.6. pp.41-43.
  6. Simbirtsev A.S., Gromova A.Yu. Funktsional'nyi polimorfizm genov regulatorynykh molekul vospaleniya [Functional gene polymorphisms of the molecules regulating inflammation] *Tsitokiny i vospaleniye*. [Cytokines and inflammation] 2005. No 1. PP. 3-10. [in Russian]
  7. Akgunes A., Coban A.Y., Durupinar B. Human leucocyte antigens and cytokine gene polymorphisms and tuberculosis. *Indian journal of medical microbiology*. 2011. 29(1). pp. 28-32.
  8. Areeshi M.Y., Mandal R.K., Dar S.A., Jawed A., Wahid M., Lohani M., Haque S. IL-10-1082 A> G (rs1800896) polymorphism confers susceptibility to pulmonary tuberculosis in Caucasians but not in Asians and Africans: a meta-analysis. *Bioscience reports*. 2017. 37(5). pp. 1-17.
  9. Asgharzadeh M., Ghorghanlu S., Rashedi J., Poor B.M., Khaki-Khatibi F., Moaddab S.R., Pourostadi M. Association of promoter polymorphisms of interleukin-10 and interferon-gamma genes with tuberculosis in azeri population of iran. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*. 2016. 15(3). pp.167-173.
  10. Ates Ö., Musellim B., Ongen G., Topal-Sarikaya A. Interleukin-10 and tumor necrosis factor- $\alpha$  gene polymorphisms in tuberculosis. *Journal of clinical immunology*. 2008. 28(3). pp. 232-236.
  11. Bazzi M.D., Sultan M.A., Al Tassan N., Alanazi M., Al-Amri A., Al-Hajjaj M.S., Warsy A. Interleukin 17A and F and Asthma in Saudi Arabia: Gene Polymorphisms and Protein Levels. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2011. 7. pp. 551-555.
  12. Bogunia-Kubik K., Świerkot J., Malak A., Wysoczańska B., Nowak B., Białowąs K., Wiland P. IL-17A, IL-17F and IL-23R gene polymorphisms in Polish patients with rheumatoid arthritis. *Archiv umimmunologi et therapy experimentalis*. 2015. 3. pp.215-221.
  13. Bravo M.J., de Dios Colmenero J., Alonso A., Caballero A. Polymorphisms of the interferon gamma and interleukin 10 genes in human brucellosis. *European journal of immunogenetics*. 2008.30 (6). pp. 433-435.
  14. Brooks D.G., Trifilo M., Edelman K., Teyton L., Mc. Gavern D.B., Oldstone M.B. Interleukin-10 determines viral clearance or persistence in vivo. *Nature medicine*. 2006. 12(11). pp. 1301-1309.
  15. Budak F., Göral G., Heper Y., Yılmaz E., Aymak F., Baştürk B., Oral H. B. IL-10 and IL-6 gene polymorphisms as potential host susceptibility factors in Brucellosis. *Cytokine*. 2008. 38(1). pp. 32-36.
  16. Ceylan E., Karkucak M., Coban H., Karadag M., Yakut T. Evaluation of TNF-alpha gene (G308A) and MBL2 gene codon 54 polymorphisms in Turkish patients with tuberculosis. *Journal of infection and public health*. 10(6). pp. 774-777.
  17. Eskandari-Nasab E., Moghadampour M., Sepanji-Nia A. TNF- $\alpha$  -238, -308, -863 Polymorphisms and Brucellosis Infection. *Human Immunology*. 2016. 77(1). pp.121-125.
  18. Eskandari-Nasab E., Moghadampour M., Asadi-Saghandi A., Kharazi-Nejad E., Rezaeifar A., Pourmasoumi H. Levels of interleukin-(IL)-12p40 are markedly increased in brucellosis among patients with specific IL-12B genotypes. *Scandinavian journal of immunology*. 2013. 78(1). pp. 85-91.
  19. Gunal O., Yigit S., Yalcin A.D., Celik B., Barut S., Demir O., Sezer O. The IL4-VNTR P1 allele, IL4-VNTR P2P2 genotype and IL4-VNTR\_IL6-174CG P2P1-GG genotype are susceptible with a increased risk in Brucellosis. *Japanese journal of infectious diseases*. 2017. 70 (1). pp. 61-64.
  20. Haukim N., Bidwell J.L., Smith A.J., Keen L.J., Gallagher G., Kimberly R., Huizinga T., McDermott M.F., Oksenberg J., McNicholl J., Pociot F., Hardt C., D'Alfonso S. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases, supplement 2. *Genes and immunity*. 2002. 6. pp. 313-330.
  21. Hu Y., Wu L., Li D., Zhao Q., Zhang W., Xu B. Association between cytokine gene polymorphisms and tuberculosis in a Chinese population in Shanghai: a case-control study. *BMC immunology*. 2015. 16(1). pp. 1-10.
  22. Joshi L., Ponnana M., Sivangala R., Chelluri L.K., Nallari P., Penmetsa S., Valluri V., Gaddam S. Evaluation of TNF- $\alpha$ , IL-10 and IL-6 cytokine production and their correlation with genotype variants amongst tuberculosis patients and their household contacts. *PLoS one*. 2015. 10(9). pp.1-15.
  23. Karaoglan I., Pehlivan S., Namiduru M., Pehlivan M., Kiliñçarslan C., Balkan Y., Baydar I. TNF-alpha, TGF-beta, IL-10, IL-6 and IFN-gamma gene polymorphisms as risk factors for brucellosis. *New Microbiology*. 2009. 32 (2). pp. 173-8.

24. Karaoglan I., Pehlivan S., Namiduru M., Pehlivan M., Kilinçarslan C., Balkan Y., Baydar I. TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IL-10, IL-6 and IFN- $\gamma$  gene polymorphisms as risk factors for brucellosis. *New Microbiology*. 2009.32 (2). pp. 173-8.
25. Kazemi S., Saidijam M., Hashemi S. H., Karami M., Vaisi-Raygani A., Alikhani M.Y. Analysis of IL-10 and IL-6 gene polymorphisms and their serum levels in patients with brucellosis: a case control study. *Immunological investigations*. 2016. 45(2). pp. 107-115.
26. McGuire W., Hill A.V., Allsopp C.E., Greenwood B.M., Kwiatkowski D. Variation in the TNF- $\alpha$  promoter region associated with susceptibility to cerebral malaria. *Nature*. 1994.371(6497). pp. 508-511.
27. Meenakshi P., Ramya S, Shruthi T, Lavanya J, Mohammed H.H., Vijayalakshmi V, Sumanlatha G. Association of IL-1 $\beta$ + 3954 C/T and IL-10-1082 G/A Cytokine Gene Polymorphisms with Susceptibility to Tuberculosis. *Scandinavian journal of immunology*. 2013. 78(1). pp. 92-97.
28. Mira J.P., Cariou A., Grall F., Delclaux C., Losser M.R., Heshmati F., Cheval C., Monchi M., Teboul J.L., Riché F., Leleu G., Arbibe L., Mignon A., Delpech M., Dhainaut J.F. Association of TNF2, a TNF- $\alpha$  promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality: a multicenter study. *Jama*. 1999. 282(6). pp. 561-568.
29. Mosaad Y.M., Soliman O.E., Tawhid Z.E., Sherif D.M. Interferon- $\gamma$ + 874 T/A and Interleukin-10-1082 A/G Single nucleotide Polymorphism in Egyptian Children with Tuberculosis. *Scandinavian journal of immunology*. 2010. 72(4). pp. 358-364.
30. Nadel S., Newport M.J., Booy R., Levin M. Variation in the tumor necrosis factor- $\alpha$  gene promoter region may be associated with death from meningococcal disease. *Journal of Infectious Diseases*. 1996. 174(4). pp. 878-880.
31. Oejo-Vinyals J., de Mateo E., Hoz M. The IL-17 G-152A single nucleotide polymorphism is associated with pulmonary tuberculosis in northern Spain. *Cytokine*. 2013.1. pp.58-61.
32. Pacheco A.G., Moraes M.O. Genetic polymorphisms of infectious diseases in case-control studies. *Disease markers*. 2009. 27. pp. 173-186.
33. Prieto-Pérez R., Cabaleiro T., Dauden E., Abad-Santos F. Gene polymorphisms that can predict response to anti-TNF therapy in patients with psoriasis and related autoimmune diseases. *The pharmacogenomics journal*. 2013. 13(4). pp. 297-305.
34. Rasouli M., Kalani M., Moravej A., Kiany S. Interleukin-18 single nucleotide polymorphisms contribute to the susceptibility to brucellosis in Iranian patients. *Cytokine*. 2011. 54 (3). pp. 272-276.
35. Rasouli M., Kiany S., Behbin M. Interleukin-10 gene polymorphisms and susceptibility to brucellosis in Iranian patients. *Iranian journal of immunology*. 2008. 5 (2). pp. 131-135.
36. Rasouli M., Kiany S. Association of interferon- $\gamma$  and interleukin-4 gene polymorphisms with susceptibility to brucellosis in Iranian patients. *Cytokine*. 2008. 38 (1). pp. 49-53.
37. Rasouli M., Asaei S., Kalani M., Kiany S., Moravej A. Interleukin-17A genetic variants can confer resistance to brucellosis in Iranian population. *Cytokine*. 2013. 61(1). pp. 297-303.
38. Shen L., Zhang H., Yan T., Zhou G., Liu R. Association between interleukin 17A polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis in a Chinese population. *Gene*. 2015. 1. pp.18-22.
39. Stappers M., Thys Y., Oosting M., Plantinga T., Ioana M., Reimnitz P., Mouton J., Netea M., Joosten L. Polymorphisms in cytokine genes IL6, TNF, IL10, IL17A and IFNG influence susceptibility to complicated skin and skin structure infections. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2014. 33(12). pp. 2267-2274.
40. Tarhuni A., Guyot E., Rufat P., Sutton A., Bourcier V., Grando V., Moreau R. Impact of cytokine gene variants on the prediction and prognosis of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2014. 2. pp. 342-350.
41. Tunçbilek S. Relationship between cytokine gene polymorphisms and chronic hepatitis B virus infection. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014. 20. pp. 6226-6235.
42. Wu S., Wang Y., Zhang M., Shrestha S.S., Wang M., He J.Q. Genetic Polymorphisms of IL1B, IL6, and TNF $\alpha$  in a Chinese Han Population with Pulmonary Tuberculosis. *BioMed research international*. 2018. 33(12). pp. 1-10.
43. Xavier M.N., Winter M.G., Spees A.M., Nguyen K., Atluri V.L., Silva T.M., Tsois R.M. CD4+ T cell-derived IL-10 promotes *Brucella abortus* persistence via modulation of macrophage function. *PLoS pathogens*. 2013.9 (6). pp. 1-17.
44. Yee L.J., Tang J., Herrera J., Kaslow R.A., van Leeuwen D.J. Tumor necrosis factor gene polymorphisms in patients with cirrhosis from chronic hepatitis C virus infection. *Genes and immunity*. 2000.1(6). pp. 386-390.
45. Zhang G., Zhou B., Li S., Yue J., Yang H., Wen Y., Zeng G. Allele-specific induction of IL-1 $\beta$  expression by C/EBP $\beta$  and PU. 1 contributes to increased tuberculosis susceptibility. *PLoS Pathog*. 2014.10. pp.1-15.
46. Zhao J., Wen C., Li M. Association analysis of Interleukin-17 gene polymorphisms with the risk susceptibility to tuberculosis. *Lung*. 2016. 194(3). pp. 459-467.

**Контактная информация:**

**Бекенова Назира Бекеновна** – ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии НАО «Медицинский университет Семей» г. Семей, Республика Казахстан.

**Почтовый индекс:** Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая 103.

**E-mail:** nazira.bekenova@mail.ru

**Телефон:** +7 775 1316419