

مقایسه ارزیابی سطوح سرمی CD26 و CD30 در مبتلایان به بروسلوز و گروه کنترل

علیرضا رفیعی^{۱*}، محمدرضا حسنجانی روشن^۲، زهرا حسینی خواه^۳، ابوالقاسم عجمی^۴، ضیاء عروجی^۵

۱- دانشیار گروه ایمنولوژی و عضو مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲- استاد گروه عفونی و عضو مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی و گرمسیری دانشگاه علوم پزشکی بابل

۳- کارشناس مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۴- استاد گروه ایمنولوژی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۵- دانشجوی پزشکی

دریافت: ۸۷/۹/۸، اصلاح: ۸۷/۱۱/۳۰، پذیرش: ۸۸/۲/۲۳

خلاصه

سابقه و هدف: بروسلوز یا تب مالت یکی از بیماریهای عفونی که به لحاظ قابلیت انتقال بین دام و انسان از اهمیت بسزایی برخوردار است. ایمنی در این بیماری با تکامل پاسخهای سلولهای T کمکی نوع ۱ (Th-1) مرتبط بوده در حالیکه پاسخهای Th-2 موجب وخامت بیماری می شوند. سلولهای Th-1 و Th-2 علاوه بر الگوی سیتوکاینی متفاوت، از نظر بروز مولکولهای سطحی نیز متفاوتند. بطوریکه مولکولهای CD26 و CD30 بترتیب در سطح سلولهای فعال شده Th1 و Th2 بیان میشوند. این مطالعه به منظور مقایسه سطوح سرمی این مولکولها در بیماران مبتلا به بروسلوز و افراد سالم انجام شد.

مواد و روشها: این مطالعه مورد-شاهدی بر روی ۹۰ بیمار مبتلا به بروسلوز و ۷۰ فرد سالم بعنوان شاهد انجام شد. تشخیص بیماری براساس علایم بالینی، نتایج کشت میکروبی و یا یافته های سرولوژی انجام گردید. سطوح سرمی sCD26 و sCD30 با استفاده از روش الیزای ساندویچی در تمام افراد بیمار و سالم اندازه گیری و مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته ها: غلظت سرمی sCD26 در بیماران مبتلا به بروسلوز و افراد سالم بترتیب $847/07 \pm 249/7$ و $504/97 \pm 165/6$ نانوگرم در میلی لیتر بود که اختلاف معنی داری داشت ($p < 0/001$). حال آنکه غلظت سرمی sCD30 در بیماران مبتلا به بروسلوز و افراد سالم بترتیب $51/33 \pm 35/9$ و $42/75 \pm 20/87$ واحد در میلی لیتر بود که تفاوت قابل توجهی نشان نداد.

نتیجه گیری: یافته های این تحقیق نشان می دهد که اندازه گیری سطوح سرمی sCD26 و sCD30 روشی سریع و مناسب برای ارزیابی پاسخهای ایمنی مبتلایان به بروسلوز می باشد.

واژه های کلیدی: بروسلوز، CD26، CD30.

مقدمه

در ایران بومی بوده است و لذا یکی از معضلات جدی بهداشتی به ویژه در مناطقی از کشور که قطب کشاورزی و دامپروری می باشد، محسوب می شود. این بیماری به شدت ناتوان کننده و طولانی است. شدت بیماری و فقدان واکسن

بروسلوز یا تب مالت یکی از بیماریهای عفونی سرتاسر جهان است که به لحاظ قابلیت انتقال بین دام و انسان از اهمیت به سزایی برخوردار می باشد (۱). این بیماری توسط باکتریهای گرم منفی بروسلا ایجاد می گردد. بروسلوز از دیرباز

□ مقاله حاصل پایان نامه ضیاء عروجی، دانشجوی کارشناس ارشد دانشگاه علوم پزشکی بابل می باشد.

* مسئول مقاله:

e-mail: rafiei1710@gmail.com

آدرس: ساری، گروه میکروشناسی و ایمنولوژی مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

علائم بالینی، یافته های کشت میکروبی و یا نتایج آزمایشات سرولوژی تایید گردیده و تحت درمان با داروهای ضد التهاب و ایمنوساپرسیو قرار نداشتند، با کسب رضایت کامل وارد مطالعه شدند. همچنین تعداد ۷۰ فرد سالم (۳۴ نفر مرد و ۳۳ نفر زن) که در آزمایشات سرولوژی بروسلا و همچنین پروتئین واکنشگر C آنها منفی بودند و از نظر سن، جنس و شرایط جغرافیایی با بیماران مشابهت داشتند، بعنوان گروه شاهد انتخاب شدند. این افراد از لحاظ بالینی سالم بوده و یافته ای مبنی بر وجود ابتلا به بیماریها یا سایر اختلالات سیستم ایمنی نداشتند. از نمونه های تحت مطالعه پس از ثبت اطلاعات دموگرافیک شامل سن، جنس، محل زندگی، سابقه مصرف مواد لبنی خام، شغل، علائم و نشانه های بیماری، ۱۰-۶ میلی لیتر خون وریدی در لوله های استریل گرفته شد. سرم نمونه های خون جمعیت تحت مطالعه بعد از سانتریفوژ با سرعت ۱۴۵۰ g بمدت ۱۰ دقیقه به دست آمد. نمونه های سرم بدست آمده تا زمان انجام آزمایشات در فریزر -80°C درجه سانتیگراد نگهداری شد و مقادیر sCD26 و sCD30 با روش ELISA ساندویچی بصورت دوتایی و بر اساس دستورالعملهای شرکت سازنده (Bendermed system، وین، اتریش) انجام گردید. حد شناسایی این کیتها برای sCD26 و sCD30 به ترتیب ۳۹ ng/ml و ۶/۳ واحد در میلی لیتر بود و تمام نمونه ها بصورت دوتایی مورد سنجش قرار گرفتند. افراد براساس جنس، سن در رده های مختلف و میزان CD20 و CD30 با هم مقایسه شدند و برای مقایسه داده های کیفی از آزمون (X^2) و برای داده های کمی از آزمون Student's t test و ANOVA استفاده شد و $p < 0.05$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در این مطالعه کلاً ۱۶۰ نفر مورد بررسی قرار گرفتند که شامل ۹۰ بیمار مبتلا به بروسلا و ۷۰ نفر افراد سالم بودند. همانطور که در جدول ۱ آمده است، از ۹۰ نفر بیمار مبتلا به بروسلا، ۵۵ نفر (۶۱/۱٪) مرد و ۳۵ نفر (۳۸/۹٪) زن بودند و از ۷۰ نفر افراد سالم، ۴۴ نفر (۶۲/۹٪) مرد و ۲۶ نفر (۳۷/۱٪) زن بودند. میانگین سنی بیماران مبتلا به بروسلا $43 \pm 19/2$ با محدوده سنی ۵-۸۱ سال و میانگین سنی افراد سالم $41 \pm 14/2$ با محدوده سنی بین ۷-۷۲ سال بود که از نظر آماری تفاوت معنی داری بین آنها وجود نداشت. میانگین CD30 و CD26 از نظر جنس در بیماران مبتلا به بروسلا تفاوت معنی داری نداشت (جدول شماره ۱). در واقع جنس تأثیر چندانی در نحوه فعالیت سلولهای نوع Th1 و Th2 ندارد. ۷۸/۹٪ بیماران سابقه مصرف لبنیات محلی و ۲۳/۸٪ سابقه ابتلا به بروسلا داشتند. فراوانترین علائم در بیماران مبتلا به بروسلا به ترتیب، تب (۶۹٪)، کمر درد (۶۶/۹٪)، تعریق (۵۲/۷٪)، بی اشتها (۴۷/۱٪) و خستگی و ضعف (۴۴/۴٪) بود.

میانگین غلظت سرمی CD26 در بیماران مبتلا به بروسلا $847/1 \pm 249/7$ نانوگرم در میلی لیتر بود که نسبت به میانگین آن در افراد شاهد، $50.5 \pm 165/6$ بطور معنی داری بیشتر بود ($p < 0.001$) (نموار شماره ۱). میانگین غلظت سرمی CD30 در بیماران مبتلا به بروسلا $51/3 \pm 35/9$ و در افراد شاهد، $42/8 \pm 20/9$ واحد در میلی لیتر بود که تفاوت معنی داری نشان نداد (نمودار شماره ۲).

مناسب و مورد استفاده برای انسان منجر به کاربرد بروسلا بعنوان عوامل بیوتروریزم شده است. در مطالعات تجربی مشخص شده که پیدایش ایمنی حفاظت دهنده در مقابل باکتریهای بروسلا مستلزم مشارکت توانمند دستجاب سلولهای T و تولید سیتوکاین های مختلف است (۲ و ۳). مطالعات در موش نشان میدهد که پیدایش مقاومت در این بیماری ناشی از عملکرد ماکروفاژهای فعال شده توسط سیتوکاینهای تولید شده توسط سلولهای T می باشد (۴). همچنین مشخص شده که سیتوکاینهای نوع Th1 شامل انترفرون گاما ($\text{IFN-}\gamma$)، اینترلوکین-۲ (IL-2) و لنفوتوکسین (LT) باعث پیدایش مقاومت بر علیه بروسلا می گردد در حالیکه سیتوکاین های نوع Th2 نظیر اینترلوکین-۴ (IL-4)، اینترلوکین-۵ (IL-5)، اینترلوکین-۱۰ (IL-10) و اینترلوکین-۱۳ (IL-13) با افزایش وخامت بیماری همراه است (۵). در مطالعات اخیر نیز مشخص گردید که در بیماران مبتلا به بروسلا مزمن علیرغم تولید مقادیر زیادی IL-12 ، مقدار $\text{IFN-}\gamma$ افزایش نمی یابد تا بتواند با فعال کردن ماکروفاژهای آلوده باعث حذف عفونت گردد (۶ و ۷). بنابراین سیتوکاین ها نقش موثری در پاتوژنز بروسلا از خود نشان داده اند و توازن پاسخهای Th1/Th2 در پیدایش استعداد ابتلا یا مقاومت به این بیماری دخالت دارد (۷ و ۸).

یکی از خاصیهایی که وضعیت فعالیت لنفوسیتهای Th1 و Th2 را نشان می دهد مولکولهای CD30، CD26 می باشد (۹). CD30 یکی از اعضای ابر خانواده گیرنده TNF و NGF می باشد این مولکول در سطح دستجاتی از سلولهای CD8+T و CD4+T تولید کننده سیتوکاینهای Th2 بارز می شود (۱۰-۱۲). مولکول CD26 یک گلیکوپروتئین سطحی سلول بوده که بخش خارج سلولی آن دارای فعالیت دی پپتیدیل پپتیداز-۴ (DPPIV) است (۱۳-۱۶). این مولکول فعالیت کمک محرکی را در روند فعال شدن سلولهای T نشان می دهد (۱۶) و بدنال تحریک سلول، عرضه CD26 در سطح سلولهای Th1 افزایش می یابد (۱۷ و ۱۸). مولکولهای CD26 و CD30 بفرم ترشحی نیز تولید می شوند (sCD26 و sCD30) که می توان آنها را در سرم اندازه گیری نمود (۱۷). بنابراین سطح سرمی هر یک از این مارکرها به ترتیب می تواند بیانگر وضعیت تولید سیتوکاینهای نوع Th1 و Th2 باشد (۱۹ و ۲۰).

ارزیابی وضعیت پاسخهای ایمنی نوع Th1 و Th2 عمدتاً با اندازه گیری سیتوکاینهای تولید شده انجام می گردد که هم طولانی مدت و هم پرهزینه میباشد، از آنجاییکه تاکنون وضعیت سطوح سرمی sCD26 و sCD30 در بیماری بروسلا بررسی نشده است. این مطالعه به منظور ارزیابی و مقایسه غلظت سرمی این مارکرها در بیماران مبتلا به بروسلا و افراد سالم انجام شد تا بتوان راهکاری بالینی برای ارزیابی فعالیت سلولهای پاسخگوی ایمنی ارایه نمود.

مواد و روشها

این مطالعه مورد-شاهدی از اردیبهشت ماه ۱۳۸۴ تا پایان دیماه ۱۳۸۵ بر روی کلیه مراجعه کننده به از مراکز عفونی بیمارستانهای رازی قائمشهر و یحیی نژاد بابل انجام شد. از ۲۴۵ نفر مراجعه کننده به مراکز فوق، که با توجه به علائم بالینی مشکوک به بروسلا بوده و توسط متخصصین بیماریهای عفونی جهت پیگیری برای آنها آزمایشات تشخیصی بروسلا پیشنهاد گردیده بود، تنها ۹۰ بیمار (۵۵ مرد و ۳۵ زن، با میانگین سنی $43 \pm 19/2$) که بیماری آنها براساس

اختلاف قابل توجهی را در میزان تولید sCD26 و sCD30 نشان

نداد (جدول شماره ۲).

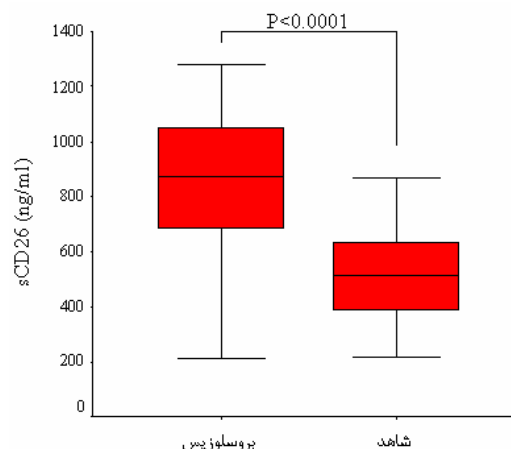
جدول شماره ۲. سطح سرمی sCD26 و sCD30 در بیماران مبتلا به بروسلوز در سنین مختلف

سن (سال)	sCD26 Mean±SD	sCD30 Mean±SD
<۱۵	۶۱۳/۷±۳۵۱/۶	۷۲/۱±۵۵/۴
۱۵-۴۵	۸۵۴/۴±۱۹۱/۸	۴۵/۳±۲۲/۴
>۴۵	۹۰۲/۷±۲۲۶/۶	۴۴/۹±۲۲/۶
p-value	۰/۵۸	۰/۱۱۹

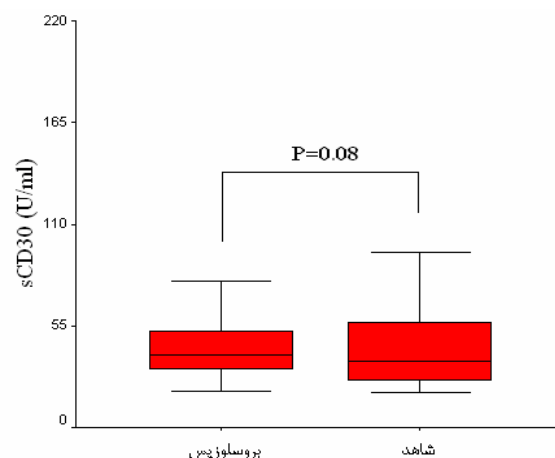
بحث و نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که میزان CD26 در بیماران مبتلا به بروسلوز بطور معنی داری بیشتر از افراد سالم بوده است. این مطالعه برای نخستین بار کاربرد بالینی اندازه گیری سطوح سرمی sCD30 و فعالیت آنزیمی دی پپتیداز -۴ (sCD26) (۱۶) را بعنوان مارکر های پاسخهای Th1 و Th2 در بیماران مبتلا به بروسلوز را بررسی می نماید. اندازه گیری این مارکرها در طب بالینی به آسانی و با سرعت امکان پذیر می باشد. بدین منظور سطح سرمی CD26 و CD30 در ۱۶۰ نفر مورد مطالعه قرار گرفت که شامل ۹۰ بیمار مبتلا به بروسلوز و ۷۰ فرد سالم بودند.

بعد از فعال شدن، لنفوسیت های CD4 براساس الگوی سیتو کاینی به دو دسته عمده سلول های Th1 و Th2 تمایز می یابند (۲۰). سلول های Th1 با تولید $IFN-\gamma$ ، IL-2 و لفتو توکسین موجب کنترل پاسخهای ایمنی سلولی می شوند، در حالیکه سلول های Th2 سیتوکاین های IL-4، IL-5، IL-10 و IL-13 را ترشح می نمایند که عمدتاً در پاسخهای ایمنی هومورال دخالت دارند (۲۱). امروزه ارزیابی بیان سیتوکاین ها ابزار با ارزشی برای شناخت وضعیت ایمنی سلولی و بویژه مشخص نمودن پاسخهای نوع Th1 و Th2 گشته است. گرایش زیاد به تعیین نقش این مولکول های مهم در شرایط مختلف بالینی و تحقیقاتی، باعث انگیزه ایجاد روش های جدید برای بررسی تولید سیتوکاین ها در نمونه های بالینی شده است (۲۲). در روش های متداول بررسی پاسخهای سلولی در برابر آنتی ژن های اختصاصی نظیر بررسی تکثیر و ترایز لنفوسیت ها (LTT) یا بررسی سیتوکاین های مترشح در سوپ کشت سلولی علاوه بر آنکه به ترتیب بعلا طولانی بودن زمان انکوباسیون امکان بروز آپوتیزو و پیدایش نتایج کاذب در آزمایش LTT داشته (۲۳) و حضور غلظت های مختلف پذیرنده های سلولی یا محلول بر ارزیابی کمی تولید سیتوکاین ها امکان اختلال در نتایج ELISA را ایجاد نموده و عملاً علاوه وقت گیر بودن، بسیار پر هزینه نیز می باشند (۲۴). اخیراً ارزیابی و شناسایی مولکول های CD26 و CD30 و اشکال محلول آنها که بترتیب تقریباً انحصاری سلول های Th1 و Th2 می باشند (۲۷-۲۵) یک روش ساده، مفید و کاربردی در تمایز پاسخهای نوع Th1 و Th2 می باشد و با اندازه گیری آنها تا حدود زیادی می توان بر مشکل هزینه ها و شناسایی شبکه سیتوکاینی تعیین کننده بازوهای دوگانه سلول های T کمکی فائق آمد.



نمودار شماره ۱. میانگین غلظت سرمی sCD26 در بیماران مبتلا به بروسلوز و گروه کنترل.



نمودار شماره ۲. میانگین غلظت سرمی sCD30 در بیماران مبتلا به بروسلوز و گروه کنترل.

جدول شماره ۱. سطح سرمی sCD26 و sCD30 در بیماران مبتلا به بروسلوز بر حسب جنس

جنس	sCD26 Mean±SD	sCD30 Mean±SD
مرد	۸۷۳/۴۱±۲۵۶/۱	۵۳/۸±۳۹/۸
زن	۸۰۵/۷±۳۳۷/۰۴	۴۷/۴۶±۲۸/۷
p-value	۰/۲۱۲	۰/۴۱۸

ارزیابی غلظت سرمی sCD26 و sCD30 در زنان و مردان و سنین

مختلف

ارزیابی پاسخهای ایمنی در این بیماری (۷ و ۲۷)، ارزیابی sCD26 و sCD30 در مدت زمان بسیار کوتاه تر و با صرف هزینه بسیار کمتر می تواند وضعیت پاسخهای Th1 و Th2 را در فرد مبتلا مشخص نماید.

عدم ارتباط جنس و سن در تولید مارکرهای فعالیت سلولهای Th1 و Th2 بیانگر عدم تاثیر واضح این متغیرهای در نحوه بروز پاسخهای ایمنی در بروسوز می باشد. البته یکی از محدودیتهای این مطالعه در این قسمت، عدم وجود جمعیت متناسب در طبقات سنی مورد بحث می باشد که این عامل می تواند تاثیر زیادی در نحوه بروز اختلافات فرضی بین تولید sCD26 و sCD30 در سنین مختلف داشته باشد.

در مجموع، یافته های این تحقیق نشان داد که سطوح سرمی sCD26 در بیماران مبتلا به بروسوز افزایش قابل توجهی می یابد و بیانگر وجود الگوی پاسخهای نوع Th1 را در بیماری بروسوز هستند.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از زحمات پرسنل زحمت کش بخش عفونی بیمارستانهای رازی قائم شهر و یحیی نژاد بابل که در تهیه نمونه ها همکاری داشتند و همچنین از مساعدت و همکاری آقای عراز محمد میرابی و خانم فرشیده عابدیان کارشناس آزمایشگاه ایمنولوژی دانشکده پزشکی ساری بدلیل مساعدت در انجام آزمایشات تقدیر می گردد.

مطالعات در موش نشان داد که حفاظت در بیماری بروسوز توسط سلولهای Th1 دارای مارکر CD4، صورت می گیرد در حالیکه پاسخهای Th2 در تشدید و وخامت بیماری موثرند (۲۰). افزایش غلظت سرمی sCD26 در بیماران مبتلا به بروسوز بیانگر افزایش فعالیت سلولهای Th1 در این بیماران می باشد. این یافته با گزارش سایر محققین که نشان دادند لنفوسیت های موشی (۲۶) و انسانی (۲۷ و ۲۸) در پاسخ به تحریک با آنتی ژنهای بروسلا مقدار قابل توجهی سیتوکاینهای IFN- γ و TNF- α تولید می نمایند مطابقت دارد. در بیماری بروسوز فعالیت سلولهای T سیتوتوکسیک نیز افزایش یافته که بواسطه تولید IFN- γ باعث فعالتر شدن مکانیسمهای باکتری کشی ماکروفاژهای الوده به بروسلا می گردد (۲۹). بنابراین ممکن است افزایش مختصر غلظت سرمی sCD30 در بیماران مبتلا به بروسوز در مقایسه با افراد شاهد ناشی از افزایش فعالیت سلولهای T با مارکر CD8 باشد که به عنوان یکی از منابع تولید این مارکر شناخته شده است (۲۷ و ۱۱) ولی چون این افزایش بسیار مختصر و از نظر آماری غیر معنی دار می باشد می توان استنباط نمود که در بیماران مبتلا به بروسوز منبع اصلی تولید کننده CD30 یعنی سلولهای Th2 فعالیت چندانی ندارند. یافته های این تحقیق بخوبی نشان می دهد که اندازه گیری sCD26 و sCD30 مارکرهای خوبی برای ارزیابی پاسخهای ایمنی در بیماری بروسوز و همینطور در مراحل مختلف بیماری و نحوه پاسخ به درمان محسوب می شوند و لذا اندازه گیری این مارکرها ارزش تشخیصی و کاربرد بالینی مناسبی در بررسی وضعیت ایمنوپاتوژنز بیماری بروسوز خواهند داشت. در مقایسه با روشهای رایج

Comparison of Serum Levels of Soluble CD26 and CD30 in Patients with Brucellosis and Controls

A.R. Rafiei (PhD)^{1*}, M.R. Hasanjani Roushan (MD)², Z. Hoseini Khah (MSc)³,
A. Ajami (PhD)⁴, Z. Orouji (GP)⁵

1. Associate Professor of Immunology, Molecular Cell Biology Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
2. Professor of Infectious Diseases, Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
3. MSc in Microbiology, Research Center for Molecular and Cellular Biology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
4. Professor of Immunology, Department of Microbiology and Immunology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
5. General Practitioner, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

Received: Nov 28th 2008, Revised: Feb 18th 2009, Accepted: May 13th 2009.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Brucellosis is a zoonotic disease in the world. It has been shown that host resistance to brucella bacteria depends on Th1 response, whereas Th2 response is involved in the severity of the disease. It is suggested that CD26 and CD30 are surface molecules expressed on activated Th1 and Th2 cells, respectively. The aim of the present study was to determine the levels of soluble (s) CD26 and CD30 molecules in sera of brucellosis and healthy controls.

METHODS: The study included 90 brucellosis patients and 70 healthy controls. Brucellosis was diagnosed base on clinical findings, microbiologic or/and serologic findings. The levels of sCD26 and sCD30 were determined by a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay in sera of study population.

FINDINGS: Serum levels of sCD26 were 847.07 ± 249.7 and 504.97 ± 165.6 ng/ml in brucellosis and controls, respectively, which shown a significant difference ($p < 0.0001$). Meanwhile, there was no significant difference in sCD30 levels between brucellosis and controls (51.33 ± 35.9 and 42.75 ± 20.87 IU/ml).

CONCLUSION: These findings indicate that assessment of sCD26 and sCD30 levels are a valuable and quick method for evaluating immune response to brucellosis.

KEY WORDS: Brucellosis, CD26, CD30.

*Corresponding Author;

Address: Department of Microbiology & Immunology, Research Center for Molecular and Cellular Biology, Medical School, Sari

E-mail: rafiei1710@gmail.com

References

1. Cutler SJ, Whatmore AM, Commander NJ. Brucellosis-new aspects of an old disease. *J Appl Microbiol* 2005; 98(13): 1270-81.
2. Zhan Y, Kelso A, Cheers C. Differential activation of Brucella-reactive CD4⁺ T cells by Brucella infection or immunization with antigenic extracts. *Infect Immun* 1995; 63(3): 969-75.
3. Jung T, Lack G, Schauer U, et al. Decreased frequency of interferon- δ and interleukin-2 producing cells in patients with atopic diseases measured at the single cell level. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96(4): 515-27.
4. Keane NM, Price P, Lee S, Stone SF, French MA. An evaluation of serum soluble CD30 levels and serum CD26 (DPPIV) enzyme activity as markers of type 2 and type 1 cytokines in HIV patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Exp Immunol* 2001; 126(1): 111-6.
5. Enright FM. The pathogenesis and pathobiology of Brucella infection in domestic animals. In: Nielsen K, Duncan JR. (ed). *Animal brucellosis*. CRC Press Inc, Boca Raton, Fla, 1990; pp: 301-20.
6. Rafiei AR, Kariminia A, Ajami A, Kabodanyan Ardestani S. Reduction in production of IFN- γ is accompanied with an increase in production of IL-12 in chronic Brucellosis patients. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2004; 42(14): 11-21.
7. Kariminia A, Kavoosy G, Khatami S, Zowghi E, Ardestani SK. Study of interleukin-10 and interleukin-12 productions in response to lipopolysaccharides extracted from two different Brucella strains. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2002; 25(2): 85-93.
8. Fernandez Lago L, Rodriguez Tarazona R, Vizcaino N. Differential secretion of interleukin-12 (IL-12) subunits and heterodimeric IL-12p70 protein by CD-1 mice and murine macrophages in response to intracellular infection by Brucella abortus. *J Med Microbiol* 1999; 48(12): 1065-73.
9. Pasquelli P, Adone R, Gasbarre LC, Pistoia C, Ciuchini F. Effect of exogenous interleukin-18 and IL-12 in the course of Brucella abortus 2308 infection in mice. *Clin Dig Lab Immunol* 2002; 9(2): 491-2.
10. Keane NM, Price P, Lee S, Stone SF, French MA. An evaluation of serum soluble CD30 levels and serum CD26 (DPPIV) enzyme activity as markers of type 2 and type 1 cytokines in HIV patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Exp Immunol* 2001; 126(1): 111-16.
11. Del prete G, De Carl M, Almerigogna F, et al. Preferential expression of CD30 by human CD4⁺ T cell producing Th2-type cytokines. *FASEB J* 1995; 9(1): 81-6.
12. Mavilia C, Scaletti C, Romagnani P, et al. Type 2 helper T cell predominance and high CD30 expression in systemic sclerosis. *Am J Pathol* 1997; 151(6): 1751-8.
13. Schlaf G, Altermann WW, Rothhoff A, Seliger B. Soluble CD30 serum level- an adequate marker for allograft rejection of solid organs? *Histol Histopathol* 2007; 22(11): 1269-79.
14. Umetsu DT, Dekruyff RH. TH1 and TH2 CD4⁺ cells in human allergic diseases. *J Allerg Clin Immunol* 1997; 100(1): 1-6
15. Ansorge S, Bank U, Heimburg A, et al. Recent insights into the role of dipeptidyl aminopeptidase IV (DPIV) and aminopeptidase N (APN) families in immune functions. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47(3): 253-61.
16. Reinhold D, Goihl A, Wrenger S, et al. Review: Role of dipeptidyl peptidase IV (DP IV)-like enzymes in T lymphocyte activation: investigations in DP IV/CD26-knockout mice. *Clin Chem Lab Med* 2009. [Epub ahead of print].
17. Jafari Shakib R, Shokrgozar MA, Nassiri Kashani M, Malakafzali B, Nikbin B, Khamesipour A. Plasma sCD26 and sCD30 levels in cutaneous leishmaniasis. *Acta Trop* 2009; 109(1): 61-3.
18. Zhan Y, Cheers C. Endogenous interleukin-12 is involved in resistance to Brucella abortus infection. *Infect Immun* 1995; 63(4): 1387-90.

19. Murphy EA, Sathiyaseelan J, Parent MA, Zou B, Baldwin CL. Interferon- γ is crucial for surviving a *Brucella abortus* infection in both resistant C57BL/6 and susceptible BALB/c mice. *Immunology* 2001; 103(4): 511-18.
20. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today* 1996; 17(3): 138-46.
21. Berghella AM, Pellegrini P, Del Beato T, et al. The significance of an increase in soluble interleukin-2 receptor level in colorectal cancer and its biological regulating role in the physiological switching of the immune response cytokine network from TH1 to TH2 and back. *Cancer Immunol Immunother* 1998; 45(5): 241-9.
22. Asanuma H, Sharp M, Maecker HT, Maino VC, Arvin AM. Frequencies of memory T cells specific for varicella-zoster virus, herpes simplex virus, and cytomegalovirus by intracellular detection of cytokine expression. *J Infect Dis* 2000; 181(3): 859-66.
23. Ahmed K, Al Matrouk KA, Martinez G, Oishi K, Rotimi VO, Nagatake T. Increased serum levels of interferon-gamma and interleukin-12 during human brucellosis. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61(3): 425-7.
24. Yaqoob P, Newsholme E, Calder PC. Comparison of cytokine production in cultures of whole blood and purified mononuclear cells. *Cytokine* 1999; 11(8): 600-5.
25. Monsalve-De Castillo F, Romero TA, Estevez J, et al. Concentrations of cytokines, soluble interleukin-2 receptor, and soluble CD30 in sera of patients with hepatitis B virus infection during acute and convalescent phases. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9(6): 1372-5.
26. Denoel PA, Vo TK, Tibor A, et al. Characterization, occurrence, and molecular cloning of a 39-kilodalton *Brucella abortus* cytoplasmic protein immunodominant in cattle. *Infect Immun* 1997; 65(2): 495-502.
27. Altermann W, Schlaf G, Rothhoff A, Seliger B. High variation of individual soluble serum CD30 levels of pre-transplantation patients: sCD30 a feasible marker for prediction of kidney allograft rejection? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(10): 2795-9.
28. Rafiei A, Ardestani SK, 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.
29. Oliveira SC, Splitter GA. CD8⁺ type 1 CD44^{hi} CD45^{RBlo} T lymphocytes control intracellular *Brucella abortus* infection as demonstrated in major histocompatibility complex class I- and class II-deficient mice. *Eur J Immunol* 1995; 25(9): 2551-7.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.