

ніж в 10 разів дератизаційних робіт у 2005 р. внаслідок недостатнього фінансування, намітилась тенденція росту загальної інфекційної захворюваності в області, що свідчить про тривалість дії негативних факторів, здатних впливати на життя-забезпечення постраждалого внаслідок повені населення [3].

### Висновки

1. Своєчасні й у повному обсязі здійснені дезінфекційні та дератизаційні заходи при ліквідації наслідків повеней відіграють провідну роль у запобіганні епідемічним ускладненням.

2. Повний перелік об'єктів епідемічного ризику територіальні заклади санепідемслужби повинні готувати в доповеневий (доаварійний) період із щорічним переобліком.

3. Дезінфекційні та дератизаційні заходи необхідно планувати і проводити систематично в обсягах не менше післяповеневих, як один з основних методів боротьби з інфекційною захворюваністю.

4. У закладах охорони здоров'я рекомендується створити незнижувальні запаси дезінфекційних засобів в об'ємах місячної робочої потреби.

### Література

1. Епідеміологія екстремальних умов з курсом військової епідеміології / Андрейчин М.А., Копча В.С., Крушельницький О.Д., Нарожнов В.В. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – 270 с.

2. Москаленко В.Ф., Волошин В.О., Рогач І.М. Організація лікувально-профілактичних та санітарно-протиепідемічних заходів для ліквідації наслідків повеней. Ужгород, 2001. – 72 с.

3. Шапошников А.А., Лукичева Т.А. Гигиена катастроф, ее содержание и место в системе федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека // Гигиена и санитария. – 2005. – № 6. – С. 34-36.

### PROPHYLACTIC DESINFECTATION DURING LIQUIDATION OF CONSEQUENCES OF HIGH FLOOD

V.P. Markovych

*SUMMARY. Materials on the organization and execution of disinfection and deratization work during liquidation of consequences of catastrophic high flood in Transcarpathian region in 2001 are analyzed. Treatment, carried out in the course of these work, promoted the prevention of epidemiological aggravations among the affected population.*

**Key words:** high flood, disinfection, deratization, sanitation, prophylactic measures.

© Протасов С.А., Карпов І.О., Селявко В.В., Павлов Д.Є., 2007  
УДК 615.31:547.455-06:616.155.32

**С.А. Протасов, І.О. Карпов, В.В. Селявко, Д.Є. Павлов**

## ВПЛИВ ЛІПОПОЛІСАХАРИДУ E. COLI (СЕРОВАР O111:B4), МІЧЕНОГО ФЛУОРЕСЦЕЇНІЗОЦІОНАТОМ, НА ФІЗИЧНИЙ СТАН МЕМБРАН ЛІМФОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ЛЮДИНИ

Білоруський державний медичний університет, Міжнародний екологічний університет ім. А.Д. Сахарова

*Обговорено спосіб зв'язування ліпополісахаридів (ЛПС) грамнегативних бактерій з плазматичною мембраною лімфоцитів. Зазначене включення ліпідного*

*компоненту в зовнішній моношар ліпідного бішару плазматичної мембрани, яке характеризується достатньо високою міцністю, є складним і може бути*

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

віднесене як до розряду неспецифічного, так і до специфічного зв'язування, що, очевидно, має значення для мітогенної активації.

**Ключові слова:** ліпополісахариди, грамнегативні бактерії, мембрана лімфоцитів, мітогенна активація.

Ліпополісахариди є компонентами зовнішньої клітинної мембрани грамнегативних бактерій і утворюють складний комплекс з її білками і ліпідами (О-антиген бактерії), що значною мірою визначає такі властивості бактерійної клітини, як антигенність, адгезивність [1, 2].

ЛПС є одним з провідних патогенних чинників грамнегативних інфекцій. Розуміння механізму дії токсину вимагає визначення активного сайту його молекули, характеристики взаємодії токсину і клітини, встановлення зв'язку початкових подій, що розвиваються услід за введенням в організм токсину, та кульмінаційних клітинних і організмних змін. ЛПС нетоксичний для окремих клітин ссавців, проте токсичний у певному діапазоні доз для всього організму в цілому.

ЛПС здатний «влязати» в ліпідний бішар і в прості фосфоліпідні моношари. Цей тип зв'язування залежить від ліпиду А і не вимагає участі специфічного рецептора. Зв'язування ЛПС з мембраною є пасивною подією, оскільки не залежить від температури і не пригнічується йодацетамідом або ціанідом. Процес зв'язування добре інактивується чинниками, що змінюють ступінь агрегації ЛПС – оксалатом натрію, ЕДТА і кролячою сироваткою [3]. Зв'язування ЛПС з мембраною тільки перший етап у послідовності подій, ведучих надалі до мітогенної активації. Порівняно легке екстрагування ЛПС свідчить про відносно неміцний зв'язок його з іншими структурними компонентами клітинної стінки [4].

Донедавна вважалося, що здатність ЛПС до швидкого формування комплексів з біополімерами (білками, полісахаридами) є звичайним явищем тільки *in vitro* [4], проте у ряді останніх досліджень з'явилися відомості про модулюючі ефекти формування таких комплексів, здатних до біологічних впливів *in vivo* [5, 6].

ЛПС – могутній активатор вроджених імунних реакцій, що приводять до продукції про- і антизапальних медіаторів міелоїдного походження й інших типів клітин. ЛПС-індукована активація клітин залежить від наявності трьох білків, які складають мультибілковий комплекс поверхневого рецептора клітини, названого ЛПС рецепторний комплекс. Основним білком комплексу рецепто-

ра ЛПС є CD14, 55-kDa глікопротеїд, присутній у розчиненій формі (sCD14) у крові або в мембранозв'язаній формі (mCD14) у клітинах міелоїдного походження. Остання форма пов'язана із зовнішнім шаром мембрани клітини за допомогою глікозилфосфатидінозитулу [5].

Лейкоцити відповідають на низьку концентрацію ЛПС (нг/мл) секрецією цитокінів, таких як TNF- $\alpha$ . Надмірна секреція TNF- викликає ендотоксичний удар, часто фатальне ускладнення інфекції. ЛПС у кровообігу швидко зв'язується з сироватковим білком LBP (ліпополісахарид-зв'язувальний білок), і клітинні реакції фізіологічного рівня ЛПС залежать від LBP. CD14, антиген диференціювання моноцитів, зв'язує комплекси ЛПС і LBP і блокує CD14 з моноклональними антитілами, запобігаючи синтезу TNF- $\alpha$ . цілісною кров'ю, що культивується з ЛПС. Таким чином, ЛПС може стимулювати реакції, взаємодіючи з розчинним ліпополісахарид-зв'язувальним білком, який тоді зв'язує зовнішній клітинний білок CD14 [6].

Безліч біохімічних і генетичних експериментів підтверджують думку, що CD14 переважно зв'язує ЛПС і не бере участі в передачі сигналів безпосередньо. Таким чином, повинен бути принаймні один трансмембранний білок, який діє спільно з CD14. Цей передбачуваний трансмембранний білок тепер ідентифікований як один з родини TLR рецепторів ссавців – TLR4. Генетичне і біохімічне дослідження припускають, що TLR4 відіграє важливу роль в передачі сигналів ЛПС у фізіологічному плані. Позиційним клонуванням і секвенуванням *Ipsd* локусу обмежували дефект TLR4 гену. Важливість TLR4 у передачі сигналів ЛПС далі підтверджується тим фактом, що миші з TLR4-дефектом є ЛПС гіпореактивними, але реакція на проби грамполозитивних організмів у нормі. MD-2 – інший білок, який є важливим у передачі сигналів ЛПС. Проте його функція в комплексі рецептора ЛПС нині невідома.

TLR2 – рецептор передачі сигналів для ряду мікробних агентів, які в деяких випадках вимагають CD14 для максимальної активації. Хоча TLR2, як вважалося, функціонував як ЛПС-рецептор, доведено, що він не відіграє головної ролі у фізіологічній відповіді на дію ЛПС. Проте недавні публікації показують, що надмірна експресія TLR2 у клітинах привела до клітинної активації посередником – очищеним ЛПС. Таким чином, TLR2 більш різномірний щодо розпізнавання ліганду і ЛПС повинен бути доданий до списку лігандів TLR2.

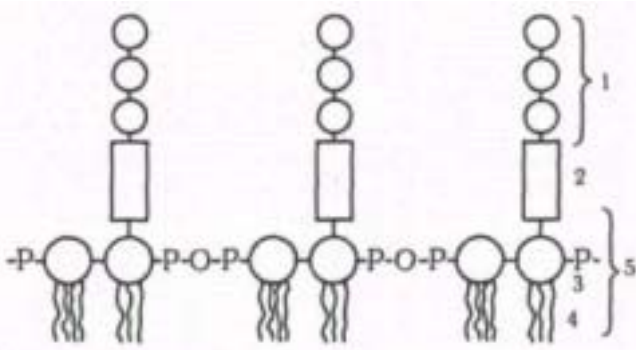
Численні роботи описують пряме зв'язування ЛПС з CD14. Питання чи зв'язується ЛПС, чи пе-

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

ребує в безпосередній близькості з іншими білками рецепторами ЛПС – залишається без відповіді. Дослідження показують, що ЛПС зв'язується з TLR4 тільки коли присутній ЛПС-CD14 комплекс і якщо CD14 і TLR4 експресовані разом з MD-2 [6].

До біологічних ефектів ЛПС на клітинному рівні організації відносять його дію як мітогену й імуногену, як чинника підвищення неспецифічної резистентності до інфекцій і стимулятора інтерферогенезу, як агента, стимулюючого формування колоній тканинними клітинами, і як чинника некрозу в пухлинах. Ендотоксин, застосований разом з протипухлинними препаратами, впливає безпосередньо на процеси метаболізму в культурі ембріональної тканини людини [1].

ЛПС складається з комплексу ліпиду А і пов'язаного з ним полісахариду, що складається з ядра, яке однакове у всіх грамнегативних бактерій, і термінального ланцюжка з цукрів, що повторюються (мал. 1). Останні у різних видів бактерій розрізняються за хімічною природою. Вони зазвичай представлені лінійними трисахаридами або тетра- чи пентасахаридами, що розгалужуються. Термінальні одиниці полісахариду ЛПС, що повторюються, розташовуються на поверхні клітини у вигляді мікрворсинок і визначають її антигенну специфічність. ЛПС синтезується на цитоплазматичній мембрані, а потім транспортується в зовнішню частину клітини. Він прикріплений до зовнішньої мембрани за допомогою гідروفобних зв'язків. ЛПС виконує дві найважливіші функції у грамнегативних бактерій: по-перше, він визначає їх антигенну специфічність, а по-друге, є одним з головних чинників їх патогенності. ЛПС – це ендотоксин.



Мал. 1. Структура ліпополісахариду грамнегативних бактерій: 1 – одиниці, що повторюються; 2 – ядро; 3 – полімер дисахарид-фосфату; 4 – жирні кислоти; 5 – ліпід.

Його токсичність визначається ліпидом А. Крім того, ЛПС в організмі запускає синтез близько двадцяти різних біологічно активних сполук, які опосередковують патогенез ендотоксикозу, і володіє пірогенною дією.

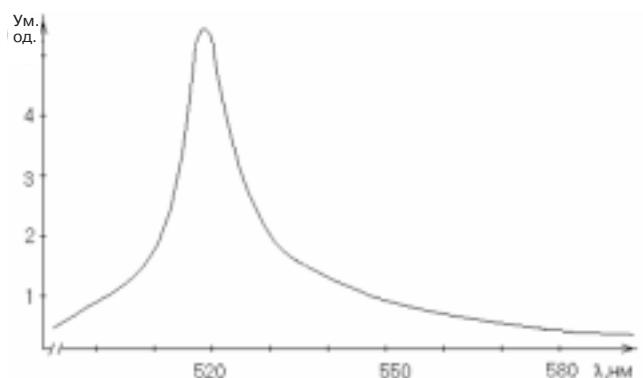
Після проведених досліджень фізичного стану мембран лімфоцитів крові пацієнтів з гострими діарейними інфекціями до суспензії лімфоцитів додавали ЛПС. При цьому роздільно розглядали як контроль препарати крові пацієнтів з гострими кишковими інфекціями та препарати контрольної групи. Як досліджуваний об'єкт виступали препарати з додаванням ЛПС в обох групах.

Паралельно з цим, для вивчення механізмів модифікації плазматичних мембран у результаті їх взаємодії ЛПС використовували як флуоресцентний зонд флуоресцеїнізоціанат (FITC), вбудований в ЛПС.

Для оцінки способів зв'язування ЛПС з мембраною, а також конформаційних змін в самому ЛПС використаний FITC, який як флуоресцентна мітка «пришитий» до ліпополісахариду *E. coli*, серовару O111:B4 (ЛПС+FITC). Використання FITC для цієї мети зумовлене рядом його вигідних властивостей: відносно високою абсорбуючою здатністю, чудовим квантовим виходом флуоресценції і доброю водорозчинністю. FITC має максимум збудження 460 нм, максимум випромінювання 518 нм.

Спектр флуоресценції FITC, що знаходиться у використуваному буферному розчині (концентрація 5мкг/мл), представлений на малюнку 2.

При використанні хвилі збудження  $\lambda_{zb}=460$  нм максимум спектру випромінювання флуоресценції припав на  $\lambda_{рег}=520$  нм, що цілком задовільно співвідноситься з табличним значенням.



Мал. 2. Спектр флуоресценції ЛПС+FITC у розчині буфера TRIS, при довжині хвилі збудження  $\lambda_{zb}=460$  нм. Контрольна проба.

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Були вивчені наступні параметри флуоресценції ЛПС+FITC у препаратах плазматичних мембран лімфоцитів:

1. Параметр А, що відображає максимум спектру випромінювання флуоресценції FITC, при  $\lambda_{zb}=460$  нм і  $\lambda_{рег}=520$  нм у розчині лімфоцитів з додаванням ЛПС+FITC.

2. Параметр В, що відображає другий максимум спектру випромінювання флуоресценції FITC, при  $\lambda_{zb}=460$  нм і  $\lambda_{рег}=550$  нм у розчині лімфоцитів з додаванням ЛПС+FITC.

3. Параметр а, що відображає максимум спектру випромінювання флуоресценції FITC, при  $\lambda_{zb}=460$  нм і  $\lambda_{рег}=520$  нм у розчині лімфоцитів з додаванням ЛПС+FITC, але після одного відмивання на центрифугі (400 г, 10 хв).

4. Параметр b, що відображає максимум спектру випромінювання флуоресценції FITC, при  $\lambda_{zb}=460$  нм і  $\lambda_{рег}=550$  нм у розчині лімфоцитів з додаванням ЛПС+FITC, після одного відмивання на центрифугі (400 г, 10 хв).

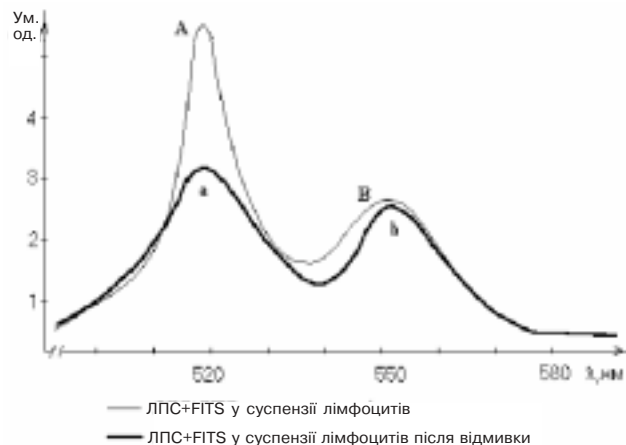
При обробці результатів доцільно ввести додаткові параметри Х і Y, які відображають наступне:  $X=B/A$ ;  $Y=b/a$ , де

X – відносна величина, що характеризує в пропорційному плані співвідношення піків флуоресценції між собою в розчині лімфоцитів, що містить

ЛПС+FITC. Вказує, яку частку піку ( $\lambda_{рег}=520$  нм) складає пік ( $\lambda_{рег}=550$  нм).

Y – відносна величина, що характеризує в пропорційному плані співвідношення піків флуоресценції між собою в розчині лімфоцитів, що містить ЛПС+FITC, але після одного відмивання. Указує, яку частку піку ( $\lambda_{рег}=520$  нм), складає пік ( $\lambda_{рег}=550$  нм).

Результати вимірювань наведено в таблиці 1 і на малюнках 2, 3.



Мал. 3. Спектр флуоресценції ЛПС+FITC у суспензії лімфоцитів при довжині хвилі збудження  $\lambda_{збудж}=460$  нм.

Таблиця 1

Показники, що характеризують ступінь специфічного і неспецифічного зв'язування ЛПС з плазматичними мембранами лімфоцитів

Обстежені пацієнти	X	Y	Y/X
1	0,73±0,05*	0,86±0,07*	1,16
2	0,86±0,02	1,48±0,04*	1,71
3	0,79±0,04*	1,70±0,07	2,17
4	0,66±0,05*	1,12±0,03*	1,68
5	0,88±0,03	1,12±0,04*	1,27
Контроль	0,98±0,03	2,20±0,04	2,24

Примітка. \* – дані, що мають достовірні відмінності ( $P<0,05$ ).

При порівняльному аналізі спектрів флуоресценції, наведених на малюнках 1 і 2, передусім привертає увагу зміна форми кривої, пов'язана з появою другого максимуму при  $\lambda_{рег}=550$  нм. Можна судити, що своїм походженням цей максимум зобов'язаний взаємодії флуоресцентно-міченого ЛПС з лімфоцитами.

Для вичленення із сумарного спектру, який є суперпозицією флуоресценції ЛПС+FITC, що знаходиться у водному розчині і пов'язаного з лімфоцитами, робилося відмивання лімфоцитів від буферного розчину, що містить ЛПС+FITC. Спектр флуоресценції ЛПС+FITC, пов'язаного з лімфоцитами, представлений на малюнку 3. Видно, що

інтенсивність флуоресценції при  $\lambda_{\text{рег}}=520$  нм істотно знижена, тоді як інтенсивність флуоресценції при  $\lambda_{\text{рег}}=550$  нм майже не знижується. Отже, можна припустити, що величина інтенсивності флуоресценції при  $\lambda_{\text{рег}}=520$  нм у суспензії лімфоцитів до відмивання є сумою флуоресценції двох фракцій ЛПС+FITC: 1) ЛПС+FITC, що знаходиться в розчині, і 2) ЛПС+FITC, пов'язаний з клітинами. У той же час, флуоресценція при  $\lambda_{\text{рег}}=550$  нм характерна лише для ЛПС+FITC, пов'язаного з клітинами.

Для пояснення викладених результатів зазначимо, що процес зв'язування ЛПС+FITC з лімфоцитами характеризується достатньо високою міцністю, що підтверджується збереженням асоціації флуоресценції ЛПС+FITC з лімфоцитами після відмивання. Сам же механізм зв'язування ЛПС+FITC з плазматичною мембраною лімфоцитів уявляється складним, як мінімум, двокомпонентним. З цієї точки зору, при  $\lambda_{\text{рег}}=520$  нм після відмивання спостерігається флуоресценція ЛПС+FITC, що взаємодіє з плазматичною мембраною з невисокою спорідненістю. Таке зв'язування може бути віднесене до розряду неспецифічного. Походження його може бути пояснене двома механізмами: по-перше, сорбцією ЛПС+FITC на глікокаліксі лімфоцитів і, по-друге, вбудовуванням ЛПС+FITC у зовнішній ліпідний моношар плазматичної мембрани лімфоцитів за рахунок наявності в молекулі ЛПС жирнокислотних залишків. Вказані жирнокислотні залишки містять парну кількість атомів вуглецю і достатню довжину – до міристинової кислоти включно. Ця обставина, а також полярність ділянки молекули ЛПС, до якої безпосередньо приєднані жирні кислоти, робить термодинамічно і структурно допустимим включення ліпідного компонента в зовнішній моношар ліпідного бішару плазматичної мембрани. Мабуть, саме цей спосіб взаємодії ЛПС з лімфоцитами обговорювався [6] при виявленні взаємодії ліпідного компонента токсину з деякими фосfolіпідами плазматичної мембрани.

Пік флуоресценції, відмічений при  $\lambda_{\text{рег}}=550$  нм, відзначався тільки при зв'язуванні ЛПС лімфоцитами. Майже повне збереження величини піку при  $\lambda_{\text{рег}}=550$  нм після відмивання клітин буфером указує на високу специфічність цього компонента зв'язування. Висновок про присутність зв'язування, що характеризується високою спорідненістю, добре узгоджується з даними літератури. ЛПС ініціює свої біологічні дії через складний рецепторний комплекс, який включає LBP, CD14, TLR4 і MD-2. ЛПС у крові швидко зв'язується з LBP. CD14,

антиген диференціювання моноцитів, зв'язує комплекси ЛПС і LBP і блокує зв'язування CD14 з моноклональними антитілами [5, 7], проте сам не бере участі в передачі сигналів безпосередньо, а діє спільно з трансмембранним білком TLR4, який, у свою чергу, співекспресований з MD-2 [5].

Судити про відносний внесок неспецифічного і специфічного зв'язування ЛПС на плазматичній мембрані в мітогенну активацію поки важко. Те, що в розвитку мітогенного ефекту бере участь зв'язування ЛПС з mCD14 і TLR4, не викликає сумнівів. У той же час є повідомлення про значущість ліпідної частини молекули ЛПС для реалізації мітогенного ефекту [1, 4, 8].

### Література

1. Бартенева Н.С. Взаимосвязь химической структуры и биологической активности эндотоксина грам-отрицательных бактерий // Молек. биол. и клеточн. регуляц. – М., 1985. – С. 62.
2. Болдырев А.А. Введение в биохимию мембран. – М., 1986. – 115 с.
3. Здоровенко Г.М. Воцелко С.К., Скрипник С.И. Физико-химические свойства и гетерогенность ЛПС // Биоорг. химия. – 1986. – Т. 12, № 11. – С. 1540-1541.
4. Ткаченко В.В. Липополисахариды холерного вибриона и некоторых энтеробактерий // Журн. микробиол. – 1982. № 4. – С. 20-29.
5. Silva Correia J., Soldau K., Christen U. et al. Lipopolysaccharide is in close proximity to each of the proteins in its membrane receptor complex // J. Biol. Chem. – 2001. V. 276, N 24. – P. 21129-21135.
6. Tobias P.S., Soldau K., Gegner J.A. et al. Lipopolysaccharide binding protein-mediated complexation of lipopolysaccharide with soluble CD14 // Ibid. – 1995. – V. 270, N 18. – P. 10482-10488.
7. Opal S.M., Palardy J.E., Marra M.N. et al. Relative concentrations of endotoxin-binding proteins in body fluids during infection // Lancet. – 1994. – V. 344, N 8920. – P. 429-431.
8. Raetz C.R., Ulevitch R.J., Wright S.D. et al. Gram-negative endotoxin: an extraordinary lipid with profound effects on eukaryotic signal transduction // FASEB Journal. – 1999. – V. 5. – P. 2652-2660.

### **INFLUENCE OF LIPOPOLYSACCHARIDE E. COLI (SEROVAR O111:B4), MARKED WITH FLUORESCENISOCYONATE, ON PHYSICAL CONDITION OF LYMPHOCYTE MEMBRANES OF HUMAN PERIPHERIC BLOOD**

S.A. Protasov, I.O. Karpov, V.V. Selyavko, D.Ye. Pavlov  
**SUMMARY.** *The way of binding of lipopolysaccharides of gram-negative bacteria with plasmatic membrane of lymphocytes has been discussed. The marked inclusion of lipid component into external monolayer*



## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

*of lipid bilayer of plasmatic membrane, to be characterized by rather high solidity, is complicated and can be considered both as non-specific and specific binding. It is, obviously, important for mitogenic activation.*

**Key words:** *lipopolysaccharides, gram-negative bacteria, lymphocyte membrane, mitogenic activation.*

© Нікітін Є.В., Чабан Т.В., Сервецький С.К., 2007  
УДК 616:612.017

**Є.В. Нікітін, Т.В. Чабан, С.К. Сервецький**

## СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО СИСТЕМУ ЦИТОКІНІВ

Одеський державний медичний університет

*Висвітлено загальну характеристику системи цитокінів. Описано сучасні діагностичні методики їх визначення у біологічних рідинах, що має важливе прогностичне значення для об'єктивного уявлення про стан імунної системи хворого, активність різних типів імунокомпетентних клітин, тяжкість запального процесу та його перехід у хронічну форму.*

**Ключові слова:** *система цитокінів, імунітет, діагностика.*

Протягом останніх 15 років активно вивчаються молекули, які утворюються клітинами для міжклітинного взаємозв'язку та взаєморегуляції їх діяльності. Такі молекули назвали цитокінами (cytos – клітина). Сьогодні під цитокінами розуміють велику кількість різноманітних біологічно активних молекул білкової природи, що секретуються клітинами імунної системи при запаленні, імунній відповіді, гемопоезі тощо [1-6]. Нині до системи цитокінів зараховують близько 200 поліпептидних речовин [7, 8]. Всі вони мають ряд загальних властивостей, серед яких слід відмітити такі:

- плейотропність і взаємозамінність біологічної дії;
- відсутність антигенної специфічності;
- проведення сигналу шляхом взаємодії зі специфічними клітинними рецепторами;
- формування цитокінової мережі [3, 9-12].

Цитокіни практично не утворюються клітинами імунної системи, які перебувають у стані спокою, та не мають на них впливу. Лише за особливих

умов активації імунної системи вони можуть тимчасово накопичуватися в крові. Але більшість цитокінів за короткий відрізок часу виводиться з циркуляції [10-13].

Для системи цитокінів характерною є надмірність: кожний тип клітин імунної системи здатний продукувати декілька цитокінів, кожний їх різновид може секретуватися різними клітинами [13]. Зовнішньо однакові біологічні ефекти можуть викликати різні цитокіни, а кожний цитокін індукує різні біологічні ефекти в одній клітині та в різних [3, 10, 14].

Цитокіни є найбільш універсальною системою регуляції, що здатна проявляти біологічну активність як дистанційно, так і при міжклітинному контакті. Цитокіни є системою-організатором організму, яка формує та регулює весь комплекс патофізіологічних зсувів при проникненні патогену [1-3, 9, 15]. Синтезуючись у вогнищі запалення, цитокіни впливають практично на всі клітини, які беруть участь у розвитку запалення, включаючи гранулоцити, макрофаги, фібробласти, клітини ендотелію, епітелію, Т- та В-лімфоцити [1, 2, 16].

Дефекти продукції або рецепції окремих цитокінів складають значну частину серед вроджених і набутих імунодефіцитів. Надлишкова продукція ендогенних цитокінів сама стає фактором прогресування патологічного процесу [3, 4, 17].

Цитокіни складають власну мережу взаємодій, в якій кожний цитокін функціонально пов'язаний з іншими елементами [2, 10, 14, 18]. Цитокінова мережа – це система, що діє як гармонічний ком-