

УДК: 919.5-001.17-092:[612.112.94-612.018]

Сравнительное изучение динамики уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при ожогах кожи различной природы А.В.Поликарпова, Е.Э.Перский

Харьковский национальный университет имени В.Н.Каразина (Харьков, Украина)

Проведено сравнительное изучение динамики провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов при термическом, химическом и лучевом ожогах 3 степени кожи морских свинок. Показано, что при термическом и химическом ожогах, способных к самостоятельному заживлению, через 1 час после воздействия наблюдается резкое повышение концентрации TNF- α в сыворотке крови и IL-1 β в пораженном участке кожи, достигающее максимального уровня наряду с одновременным снижением содержания противовоспалительных цитокинов. Затем уровень противовоспалительных цитокинов повышался, что свидетельствовало об ингибировании воспалительной реакции и начале репаративных процессов. При лучевом воздействии в экспозиционной дозе 60 Гр на 21 сутки в сыворотке крови наблюдается снижение содержания провоспалительных интерлейкинов и повышение противовоспалительных, а в пораженном участке кожи было выявлено повышение уровня как провоспалительных, так и противовоспалительных интерлейкинов с особо высоким содержанием TNF- α , что является признаком нарушения репаративных процессов.

Ключевые слова: *химический ожог, термический ожог, лучевой ожог, цитокины, воспаление, репарация.*

Порівняльне вивчення динаміки рівнів прозапальних та протизапальних цитокінів при опіках шкіри різної природи Г.В.Поликарпова, Є.Е.Перський

Проведено порівняльне вивчення динаміки прозапальних і протизапальних інтерлейкінів при термічному, хімічному і променевому опіках 3 ступеня шкіри морських свинок. Показано, що при термічному та хімічному опіках, що здатні до самостійного загоювання, через 1 годину після впливу спостерігається різке підвищення концентрації TNF- α у сироватці крові й IL-1 β в ураженій ділянці шкіри, які досягають максимального рівня поряд з одночасним зниженням вмісту протизапальних цитокінів. Через добу рівень протизапальних цитокінів підвищувався, що свідчило про інгібування запальної реакції і початок відновлювальних процесів. При променевому впливі в експозиційній дозі 60 Гр на 21 добу у сироватці крові спостерігалось зниження вмісту прозапальних інтерлейкінів і підвищення протизапальних, а в ураженій ділянці шкіри було виявлено підвищення рівня як прозапальних, так і протизапальних інтерлейкінів з особливо високим вмістом TNF- α , що є ознакою порушення репаративних процесів.

Ключові слова: *хімічний опік, термічний опік, променевий опік, цитокіни, запалення, репарация.*

Comparative study of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine level dynamic under skin burns with different origin А.А.Polikarpova, E.E.Perskiy

The comparative investigation of the pro-inflammatory and anti-inflammatory interleukins dynamics under the 3rd degree thermal, chemical, and radial burns has been carried out. It has been shown that under the thermal and chemical burns, which are able to the self closing up, at 1 hour after influence the sharp increase of TNF- α in blood serum and IL-1 β into damage area of skin to the maximal level together with decrease of anti-inflammatory cytokine content have been observed. After 1 day the level of anti-inflammatory cytokines increased that indicates inflammation inhibition and repair process starting. Under radial influence (60 Gr exposure dose) at 21 day there have been revealed decrease of pro-inflammatory, increase of anti-inflammatory interleukins content in blood serum and increase of both pro-inflammatory and anti-inflammatory interleukins level with especially high TNF- α content in the skin damage area. This is supposed to be the sign of repair process disturbance.

Key words: *chemical burn, thermal burn, radial burn, cytokines, inflammation, repair.*

Введение

Ожог – чрезвычайно часто возникающая травма, поэтому исследованию динамики заживления ожоговых повреждений, а также разработке новых методов терапии уделяется огромное внимание – как со стороны биохимиков, так и со стороны клиницистов.

В зависимости от этиологии повреждения ожоги подразделяются на термические, химические, лучевые (радиационные) и электрические.

Известно, что процесс репарации любого повреждения тканей протекает в несколько этапов. Первым этапом является воспалительная реакция, цель которой заключается в активации внутриклеточных протеаз и освобождении пораженного участка от инородных тел, некротизированных тканей, инфекционных агентов. Если по каким-либо причинам этого не происходит, повреждение неспособно к самостоятельному заживлению и процесс приобретает хроническое течение (Клигуненко и др., 2005).

В реализации воспалительной реакции значительную роль играют как система неспецифической резистентности, так и иммунная система, которая оказывает как диффузное дистантное действие, воздействуя на гуморальные факторы специфического и неспецифического иммунитета, так и местное действие, когда клетки иммунной системы приближаются к источнику антигенной информации, выделяют локально цитокины, различают и убивают клетку (Казаков и др., 2004).

В развитии воспалительного процесса важную функцию выполняют провоспалительные интерлейкины (IL), синтезируемые преимущественно моноцитарно-макрофагальными и CD4-клетками, к которым относятся фактор некроза опухоли- α (TNF- α); IL-1 β , IL-2 (Змушко и др., 2001). Эти цитокины стимулируют пролиферацию T- и B-лимфоцитов, продукцию антител, усиливают синтез адгезивных молекул, обладают пирогенностью, активируют синтез белков острой фазы, принимают участие в реализации как специфического, так и неспецифического иммунитета (Поликарпова, Горбач, 2009).

Следующий этап репарации включает стихание воспалительной реакции и усиленный синтез коллагена. Противовоспалительные интерлейкины, к которым относят IL-10 и IL-4, синтезируемые T_{H2} и T_{H3} клетками, являются антагонистами провоспалительных цитокинов и обладают способностью подавлять их биологическую активность, в частности, они подавляют пролиферацию и ответ T-лимфоцитов на антигены, тормозят продукцию IL-1, TNF- α , оксида азота и простагландинов, уменьшая, таким образом, воспалительные проявления (Ward, Lentsch, 1999).

Однако, сравнение динамики уровней цитокинов при ожогах кожи, вызванных различными причинами, до сих пор проведено недостаточно.

Целью нашей работы было сравнительное изучение динамики содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при естественном заживлении ожогов кожи различной природы (термического, химического, радиационного).

Объекты и методы исследования

Исследования проводились на 100 четырехмесячных морских свинках-самцах массой 350–450 г, содержащихся в стандартных условиях вивария Харьковского национального медицинского университета. Работа с животными проводилась согласно требованиям «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» и «Общих принципов экспериментов на животных, одобренных I Национальным конгрессом по биоэтике (20.09.2001, Киев, Украина)». Термический ожог третьей степени вызывали контактным путем с помощью раскаленного металлического клейма (S=1 см², t=250°C, экспозиция 2 мин). Химический ожог третьей степени производили путем аппликации 20% раствора соляной кислоты (S=1 см², экспозиция 2 мин). Лучевой ожог вызывали путем радиационного воздействия X-rays в области бедра в экспозиционной дозе 60 Гр (TYR – 60, 50 кВ, 10 мА, фильтр 0,6 м А1, мощность дозы 36,74 Гр/мин). (Звягинцева, 1998). Характер и глубина повреждения при радиационном ожоге соответствовали третьей степени термического ожога.

Определение содержания IL-1, IL-2, TNF- α , IL-4, IL-10 проводили иммуноферментным методом с помощью наборов реактивов фирмы DRG (Германия) в сыворотке крови и гомогенатах тканей. Для приготовления гомогенатов образцы кожи замораживали в жидком азоте, размельчали в замороженном виде, затем гомогенизировали в 0,1 М трис-HCl буферном растворе (pH 7,4) в размельчителе тканей с тefлоновым пестиком.

Измерение концентрации интерлейкинов проводили в динамике: через 1 час, 1 и 7 суток при термическом ожоге; через 1 час, 1, 3 и 5 суток при химическом и на 21 и 35 сутки при радиационном. Сроки определения уровня цитокинов подбирались по клиническим признакам: момент начала воспалительной реакции, разгара и стихания воспаления (табл. 1).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием критерия Манна-Уитни (Glantz, 2007).

Результаты

При изучении клинических признаков репарации ожогов различной природы было выявлено, что повреждения, вызванные термическим и химическим факторами, заживали самостоятельно, на 10-е сутки наблюдалась частичная эпителизация дефекта. Самостоятельного заживления лучевого ожога не наблюдалось (табл. 1).

Таблица 1.
Клиническое течение репарации ожогов кожи, вызванных различными факторами

Срок	Термический ожог	Химический ожог	Лучевой ожог
1 час	покраснение, образование пузырей	покраснение, некроз, образование язвы	изменений не обнаружено
1 сутки	выраженные воспалительные явления (боль, покраснение, отек), некроз, образование струпа	воспалительная реакция	гиперемия пораженного участка
3 сутки	выражен воспалительный процесс	интенсивность воспаления снижается	кожа бледная
5 сутки	интенсивность воспаления уменьшается	интенсивность воспалительного процесса уменьшается, язва начинает заполняться соединительнотканскими элементами	кожа бледная
7 сутки	воспалительные явления стихают, рана очищается, начинает заполняться грануляциями	рана заполняется грануляциями	повторная гиперемия очага
10 сутки	рана заполнена грануляциями, начало эпителизации	рана заполнена грануляциями, начало эпителизации	десквамация пораженного участка, образование струпа, уплотнение очага
21 сутки	рана полностью эпителизована	рана полностью эпителизована	образование язвы диаметром 1 см
35 сутки	рана полностью эпителизована	рана полностью эпителизована	дефект был плотный, покрыт коричневым струпом, кожа вокруг бледная, очень плотная, выраженный отек отсутствует

При изучении динамики интерлейкинов установлено, что через 1 час после термического ожога в сыворотке крови наблюдалось максимальное повышение уровня TNF- α . Уровень провоспалительных интерлейкинов IL-1 β и IL-2 также повышался уже через 1 час после воздействия, однако достигал максимального уровня на 1 сутки. Далее уровень провоспалительных интерлейкинов в сыворотке крови постепенно снижался и на 7 сутки немного превышал контрольное значение. Концентрация противовоспалительных интерлейкинов в сыворотке крови снижалась через 1 час. Затем наблюдалось постепенное повышение концентрации IL-4 и IL-10, на 7 сутки уровень этих цитокинов достигал максимального значения (табл. 2).

Анализ динамики содержания интерлейкинов при химических ожогах показал, что через 1 час в сыворотке крови резко увеличивалась концентрация TNF- α , как и в случае термического ожога, однако его уровень в этих группах животных достоверно различался. Уровень других провоспалительных интерлейкинов достигал максимального значения на 1 сутки. Далее уровень провоспалительных интерлейкинов в сыворотке крови постепенно снижался и на 5 сутки немного превышал контрольное значение. Концентрация противовоспалительных интерлейкинов в сыворотке крови снижалась через 1 час. Далее концентрация IL-4 и IL-10 постепенно повышалась, достигая максимума на 5 сутки (табл. 2).

При радиационном ожоге содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови снижалось на 21 сутки, а на 35 сутки концентрация этих медиаторов была в 5–7 раз ниже, чем у контрольных животных. В сыворотке крови наблюдалось увеличение уровня IL-4 на 21 и 35 сутки, а уровень IL-10 на 21 сутки в 11 раз превышал контрольное значение, а на 35 сутки – в 15 (табл. 2).

В пораженном участке кожи при термическом ожоге наблюдалось резкое увеличение уровня всех исследуемых провоспалительных интерлейкинов, однако через 1 час после воздействия

наиболее интенсивно повышался уровень IL-1 β , который именно в этот период был максимальным. Наибольшее значение концентрации IL-2 и TNF- α наблюдалось через 1 сутки, когда уровень IL-1 β оставался высоким, однако, по сравнению с предыдущим периодом, несколько снижался. Далее наблюдалось постепенное снижение содержания провоспалительных цитокинов, а на 7 сутки уровень исследуемых веществ ненамного превышал контрольный. Концентрация IL-10 достигала максимума уже через 1 сутки, максимальные уровни IL-4 наблюдались на 7 сутки (табл. 3).

Таблица 2.

Динамика содержания цитокинов в сыворотке крови при ожогах различной природы, пкг/мл

Срок	Интерлейкин		IL-1 β	IL-2	TNF- α	IL-4	IL-10
	Контроль, n=10		7,45 \pm 0,34	14,08 \pm 1,22	1,16 \pm 0,09	20,37 \pm 1,28	2,64 \pm 0,11
1 час	Ожог	термический n=10	15,87 \pm 0,97*	17,43 \pm 1,24*	5,37 \pm 0,42*	17,48 \pm 1,18*	1,08 \pm 0,07*
		химический n=10	18,45 \pm 1,00*, **	16,74 \pm 1,07	2,47 \pm 0,17*, **	16,42 \pm 1,22*	2,11 \pm 0,14**
1 сутки	Ожог	лучевой	-	-	-	-	-
		термический n=10	28,47 \pm 1,34*	20,28 \pm 1,76*	4,59 \pm 0,31*	26,45 \pm 1,08*	1,77 \pm 0,12*
		химический n=10	20,47 \pm 1,43*, **	18,33 \pm 1,44*, **	1,37 \pm 0,12**	14,42 \pm 1,37*, **	3,27 \pm 0,16*, **
3 суток	Ожог	лучевой	-	-	-	-	-
		термический	-	-	-	-	-
		химический n=10	12,47 \pm 0,47*	13,79 \pm 1,14	1,08 \pm 0,65	26,34 \pm 1,27*	3,76 \pm 0,24*
5 суток	Ожог	лучевой	-	-	-	-	-
		термический	-	-	-	-	-
		химический n=10	8,79 \pm 0,45*	11,73 \pm 0,73*	1,23 \pm 0,08	29,75 \pm 1,55*	4,39 \pm 0,31*
7 суток	Ожог	лучевой	-	-	-	-	-
		термический n=10	8,03 \pm 0,55*	16,11 \pm 1,22*	2,33 \pm 0,16*	38,18 \pm 2,11*	3,92 \pm 0,13*
		химический	-	-	-	-	-
21 сутки	Ожог	лучевой	-	-	-	-	-
		лучевой n=10	5,05 \pm 0,36*	7,03 \pm 0,24*	1,63 \pm 0,21*	30,42 \pm 1,48*	22,09 \pm 0,09*
35 суток	Ожог	лучевой n=10	0,82 \pm 0,04*	2,11 \pm 0,07*	0,33 \pm 0,02*	37,14 \pm 2,08*	29,02 \pm 1,03*

Примечание: * – различия достоверны, $p \leq 0,01$ по сравнению с контрольной группой;

** – различия достоверны, $p \leq 0,01$ по сравнению с термическим ожогом.

Таким образом, при термическом ожоге, как в сыворотке крови, так и в очаге, через 1 час после воздействия наблюдается повышение уровня провоспалительных цитокинов и одновременное снижение противовоспалительных, на 7 сутки отмечается снижение интенсивности воспалительной реакции за счет ингибирующего влияния противовоспалительных интерлейкинов на синтез и секрецию противовоспалительных.

Через 1 час после химического ожога в пораженном участке кожи наблюдалось максимальное увеличение уровня IL-1 β наряду с повышением содержания других провоспалительных интерлейкинов. Через 1 сутки отмечалось постепенное снижение содержания провоспалительных цитокинов, и на 5 сутки уровень исследуемых веществ ненамного превышал контрольный. Концентрация противовоспалительных цитокинов IL-10 и IL-4 начинала увеличиваться через 1 сутки и достигала максимума через 5 суток (табл. 3).

При лучевом воздействии через 21 сутки наблюдалось резкое увеличение всех провоспалительных цитокинов в пораженном участке кожи, однако концентрация TNF- α повышалась наиболее интенсивно. На 35 сутки уровень провоспалительных цитокинов снижался, а TNF- α вообще не был обнаружен. На 21 сутки в пораженном участке кожи наблюдается увеличение содержания противовоспалительных интерлейкинов одновременно с повышенной концентрацией провоспалительных. На 35 сутки уровень IL-10 и IL-4 продолжает расти (табл. 3).

Таблица 3.
 Динамика содержания цитокинов в пораженном участке кожи при ожогах различной природы, пкг/г белка

Срок	Интерлейкин		IL-1 β	IL-2	TNF- α	IL-4	IL-10
	Контроль, n=10		0,00	0,00	0,27 \pm 0,09	6,38 \pm 0,47	1,38 \pm 0,07
1 час	Ожог	Термический n=10	139,14 \pm 14,28*	6,75 \pm 0,33*	63,27 \pm 2,14*	1,07 \pm 0,06*	0,92 \pm 0,05*
		химический n=10	108,60 \pm 9,16 * **	9,62 \pm 0,55 * **	12,45 \pm 1,22 * **	2,05 \pm 0,17 * **	0,74 \pm 0,07 *
		лучевой	-	-	-	-	-
1 сутки	Ожог	термический n=10	93,16 \pm 4,78*	3,12 \pm 0,22*	51,38 \pm 3,76*	0,98 \pm 0,05*	12,48 \pm 1,08*
		химический n=10	70,24 \pm 1,35 * **	18,35 \pm 1,22 * **	37,48 \pm 2,11 * **	3,78 \pm 0,18 * **	1,65 \pm 0,11 * **
		лучевой	-	-	-	-	-
3 суток	Ожог	термический	-	-	-	-	-
		химический n=10	22,15 \pm 1,04*	7,02 \pm 0,43*	5,13 \pm 0,32*	10,78 \pm 1,00*	40,22 \pm 1,18*
		лучевой	-	-	-	-	-
5 суток	Ожог	термический	-	-	-	-	-
		химический n=10	2,07 \pm 0,16*	0,00	0,83 \pm 0,05*	23,17 \pm 1,08*	48,63 \pm 2,13*
		лучевой	-	-	-	-	-
7 суток	Ожог	Термический n=10	5,28 \pm 0,42*	0,68 \pm 0,03*	0,83 \pm 0,06*	39,45 \pm 1,65*	5,33 \pm 0,42*
		химический	-	-	-	-	-
		лучевой	-	-	-	-	-
21 сутки	Ожог	лучевой n=10	66,30 \pm 3,99*	20,48 \pm 1,37*	120,00 \pm 3,50*	14,02 \pm 0,31*	10,68 \pm 0,05*
35 суток	Ожог	лучевой n=10	0,37 \pm 0,02	2,11 \pm 0,16*	0,00*	21,16 \pm 1,75*	18,79 \pm 0,42*

Примечание: * – различия достоверны, $p \leq 0,01$ по сравнению с контрольной группой;
 ** – различия достоверны, $p \leq 0,01$ по сравнению с термическим ожогом.

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при термическом и химическом воздействии наблюдалась сходная динамика протекания всех этапов заживления раны. Так, судя по динамике уровней про- и противовоспалительных интерлейкинов, уже через 1 час после ожога в сыворотке крови и пораженном участке кожи наблюдалась активация моноцитов, макрофагов, дендритных и Тн-клеток, В-лимфоцитов, усиление фагоцитоза, синтеза белков острой фазы воспаления, экспрессии молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1) и антигенов МНС, хемоаттрактивной активности, продукции простагландинов и оксида азота. В сыворотке крови была выявлена максимальная концентрация TNF- α , который, в свою очередь, стимулировал активность лейкоцитов, повышал экспрессию молекул адгезии и секрецию провоспалительных интерлейкинов иммунокомпетентными клетками, вызывая системный воспалительный ответ. В пораженном участке кожи IL-1 β , являясь основным медиатором воспаления, активировал секрецию провоспалительных цитокинов, запуская каскадную реакцию. Этот цитокин оказывал также стимулирующий эффект на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, гормоны которой оказывают выраженный противовоспалительный эффект. На 7 сутки при термическом ожоге и на 5 сутки при химическом наблюдалась интенсивная секреция Тн-лимфоцитами противовоспалительных цитокинов, что ингибировало как местный, так и системный воспалительный ответ и стимулировало заполнение раны грануляциями.

При радиационном ожоге в сыворотке крови на 21 сутки и 35 сутки наблюдалось угнетение системного воспалительного ответа. В пораженном участке кожи через 21 сутки наблюдалось увеличение содержания противовоспалительных интерлейкинов одновременно с повышенной концентрацией провоспалительных, что свидетельствовало о патологическом протекании воспалительного процесса, который приобретал хроническое течение.

Литературные данные свидетельствуют о том, что в иммунологическом ответе организма на местное лучевое воздействие воспаление, возникающее в очаге поражения, характеризуется

угнетением инфильтрационных явлений. Нарушение лейкоцитарной реакции очага проявляется в уменьшении аккумуляции в очаге нейтрофилов и моноцитов, задержке элиминации последних. Персистирующие воспалительные явления лежат в основе нарушения фибробластической реакции, слабого развития грануляционной ткани, задержке эпителизации и, в конечном счете, несостоятельности заживления (Звягинцева, 2004).

Таким образом, можно сказать, что при лучевом ожоге наблюдался дисбаланс содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, воспалительная реакция была выражена слабее, чем при других видах ожогов и приобрела хронический характер.

Выводы

1. Непосредственно после термического и химического ожогов в сыворотке крови и поврежденном участке кожи вначале наблюдалось повышение уровня провоспалительных цитокинов при одновременном снижении противовоспалительных, что свидетельствовало о физиологическом протекании процессов заживления.
2. При термическом и химическом ожогах в сыворотке крови уровень TNF- α достигал максимума практически сразу после воздействия, что позволяет предположить, что повышение концентрации данного цитокина являлось фактором, запускающим каскад провоспалительных цитокинов.
3. При термическом и химическом ожогах в пораженном участке кожи концентрация IL-1 β достигала максимального значения уже через 1 час после воздействия, что позволяет предположить, что воспалительную каскадную реакцию стимулировало увеличение содержания этого интерлейкина.
4. При лучевом ожоге наблюдался дисбаланс содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, воспалительная реакция была выражена слабее, чем при других видах ожогов и приобрела хронический характер.

Список литературы

- Звягинцева Т.В. Иммунологическая реактивность при местных лучевых повреждениях кожи // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2004. – №2. – С. 133–135. /Zvyagintseva T.V. Immunologicheskaya reaktivnost' pri mestnykh luchevykh povrezhdeniyakh kozhi // Eksperymental'na i klinichna medytsyna. – 2004. – №2. – S. 133–135./
- Звягинцева Т.В. Моделювання місцевих променевиx пошкоджень шкіри // Фізіологічний журнал. – 1998. – Т.44, №56. – С. 106–112. /Zvyagintseva T.V. Modelyuvannya mistsevykh promenevykh poshkodzhen' shkiry // Fiziologichnyy zhurnal. – 1998. – T.44, №56. – S. 106–112./
- Змушко Е.И., Белозеров Е.С., Митин Ю.А. Клиническая иммунология. Руководство для врачей. – СПб, 2001. – 574с. /Zmushko Ye.I., Belozеров Ye.S., Mitin Yu.A. Klinicheskaya immunologiya. Rukovodstvo dlya vrachey. – SPb, 2001. – 574s./
- Казаков В.Н., Снегирь М.А., Снегирь А.Г. и др. Пути взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем в регуляции функций организма // Архив клинической и экспериментальной медицины. – Т.13, № 1–2. – 2004. – С. 3–10. /Kazakov V.N., Snegir' M.A., Snegir' A.G. i dr. Puti vzaimodeystviya nervnoy, endokrinnoy i immunnoy sistem v regulyatsii funktsiy organizma // Arkhiv klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny. – T.13, № 1–2. – 2004. – S. 3–10./
- Клигуненко Е.Н., Лещев Д.П., Слесаренко С.В. и др. Интенсивная терапия ожоговой болезни. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 144с. /Kligunenko Ye.N., Leshchev D.P., Slesarenko S.V. i dr. Intensivnaya terapiya ozhogovoy bolezni. – M.: MEDpress-inform, 2005. – 144s./
- Поликарпова А.В., Горбач Т.В. Влияние IL-2 на цитокиновый профиль и уровень гормонов в сыворотке крови морских свинок // Вісник Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна. Серія: біологія. – 2009. – Вип.9, №856. – С. 39–43. /Polikarpova A.V., Gorbach T.V. Vliyaniye IL-2 na tsitokinovyy profil' i uroven' gormonov v syvorotke krovi morskiikh svink // Visnyk Kharkivs'kogo natsional'nogo universytetu imeni V.N.Karazina. Seriya: biologiya. – 2009. – Vyp.9, №856. – S. 39–43./
- Glantz S.A. Primer of biostatistics, 4th edition. – McGraw-Hill, 2007. – 298p.
- Ward P.A., Lentsch A.B. The acute inflammatory response and its regulation // Arch. Surg. – 1999. – №134. – P. 666– 669.

Представлено: В.І.Жуков / Presented by: V.I.Zhukov
 Рецензент: В.В.Мартиненко / Reviewer: V.V.Martynenko
 Подано до редакції / Received: 28.10.11