

**ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПІГМЕНТІВ В ЖОВЧІ СОБАК ТА
ЩУРІВ**

В гострих спробах на щурах з канюльованою загальною жовчною протокою та хронічних дослідах на собаках зі вживленою холецисто-дуоденальною фістульною трубкою вивчали зміни якісних характеристик пігментів жовчі за умов спонтанного холерезу. Показано різну динаміку змін концентрації загальних пігментів та суттєві відмінності у представництві та кількісних співвідношеннях похідних білірубину та білівердину в жовчі досліджуваних тварин.

Ключові слова: пігменти жовчі, щури, собаки.

В острых опытах на крысах с канюлированным общим желчным протоком и хронических – на собаках с вживленной холецисто-дуоденальной фистульной трубкой изучали изменения качественных характеристик пигментов желчи в условиях спонтанного холереза. Показана различная динамика изменений концентрации общих пигментов и существенные отличия в представительстве и количественных соотношениях производных билирубина и биливердина в желчи исследуемых животных.

Ключевые слова: пигменты желчи, крысы, собаки.

We studied the qualitative changes of bile pigments in rats with cannulated common bile duct in acute experiments on rats and in chronic experiments on dogs with cholecystoduodenal fistula tubes under conditions spontaneous bile formation. It was shown various dynamic of changes of the total pigments concentration in bile and the essential distinctions in exist and the quantity ratio of bilirubin and biliverdin derivatives in the investigated animals.

Keywords: bile pigments, rats, dogs.

Вступ

Сучасні уявлення про особливості проміжного обміну пігментів в організмі тварин та людини доволі суперечливі і недостатньо вивчені. Разом з тим, порушення цього обміну веде до тяжких форм жовчнокам'яної хвороби у людей. Експериментальні дані, наведені в літературних джерелах, представлені головним чином відносними величинами рівня білірубину та його фракцій в жовчі і крові людини. В жовчі людей пігменти представлені переважно у вигляді моно- та диглюкуронідів білірубину [1]. Згідно думки багатьох авторів в жовчі людей і вищих ссавців 73–85% білірубину належить до диглюкуроніду білірубину, а близько 20–30% – моноглюкуроніду білірубину [2,3,4,5,6]. Однак, слід відмітити, що при певних патологічних станах, які супроводжуються інтенсивним гемолізом, утворюється переважно моноглюкуронід білірубину. При зменшенні надходження до печінки білірубину або активації ключового ферменту УДФ-глюкуронілтрансферази, що забезпечує кон'югацію пігментів з глюкуроновою кислотою, збільшується вміст диглюкуроніду білірубину. В жовчі людини та тварин виявлено існування кон'югатів білірубину з сірчаною, фосфорною кислотами, гліцином, а також з глюкозою [7].

За даними Sommerer U. et al. [8] білірубін у вигляді диефіру з глюкуроною кислотою та глюкозою є основним кон'югатом в жовчі собак. Інші автори відмічають, що жовч, отримана з жовчного міхура собак, містить менший відсоток диглюкуроніду білірубіну порівняно з вмістом такого в жовчі щурів, але в обох випадках рівень диглюкуроніду білірубіну в жовчі цих видів тварин буде нижчим за відповідні показники жовчі людини. Що стосується моноглюкуроніду білірубіну, то його рівень найбільший в жовчі собак і найменший в жовчі людини [9]. Інші дослідники показали, що рівень некон'югованого (вільного або непрямого) білірубіну в жовчі щурів менший за такий в жовчі людини [10].

Встановлено, що в жовчі травоядних ссавців, амфібій та птахів міститься майже винятково білівердин, який надає жовчі зеленого забарвлення [11], оскільки у цих тварин не виявлений фермент білівердин-редуктаза, котрий в присутності НАДФ-Н₂ відновлює білівердин до білірубіну [3,7,12].

Слід підкреслити, що більша частина робіт, особливо іноземних авторів, присвячена обміну пігментів за певних патологічних станів печінки і проводилась із попереднім застосуванням діазореакції, котра давала доволі широкий спектр азопохідних і ускладнювала ідентифікацію вихідних форм білірубіну та білівердину [13,14,15]. Дослідження, присвячені даному питанню, виконані переважно за умов гіпербілірубінемії або обструктивної жовтяниці безпосередньо при обстеженні хворих, а ідентифікація фракцій білірубіну головним чином оцінювалася за прямою і непрямою реакцією з діазореактивом із наступним їх кількісним спектрофотометричним визначенням [16,17,18,19,20,21]. Враховуючи суперечливість літературних даних щодо пігментного обміну та фракціонування похідних білірубіну вважаємо за необхідне подальше вдосконалення підходів до хроматографічного визначення похідних білірубіну та білівердину в жовчі різних тварин та людини.

Методика

Перша частина роботи виконана на білих щурах самцях масою 180-240 г з канюльованою загальною жовчною протокою за умов гострої спроби. Досліди проводилися під тіопенталовим наркозом (7 мг/100 г маси тіла) після 18-годинного голодування тварин. Впродовж 3 годин спостереження збирали 6 півгодинних проб жовчі, враховуючи її об'єм (в мікролітрах). Друга частина роботи виконана на клінічно здорових безпородних собаках за умов хронічного експерименту. Спроби проведені на голодних (18-20 годин після останнього годування) тваринах зі вживленою холецисто-дуоденальною фістульною трубкою за П.С.Лященком [22]. Щоб уникнути похибок, пов'язаних з добовим ритмом холерезу, досліди проводились в один і той же час доби – з 10 до 14 години. В експериментах враховували кількість продукованої печінкою тварин жовчі (мл) за кожні 30 хвилин впродовж 4 годин секреції. Для біохімічного аналізу використовували жовч, виділену печінкою собак з 11⁰⁰ до 14⁰⁰.

В кожній відібраній пробі жовчі щурів і собак прямим спектрофотометричним методом (λ -453) визначали концентрацію загальних пігментів, які містять кон'юговані і вільні форми білірубіну та білівердину [23,24,25].

Екстракцію загальних пігментів проводили з одночасною депротейнізацією жовчі сумішшю спирту і ацетону (2:7) та стабілізацією кон'югованих похідних білірубіну за допомогою водного розчину (0,5%) аскорбінової кислоти. В останній додавали сульфат амонію (2,0-5,0%) для послаблення зв'язків пірольної складової

пігментів з пептидними зв'язками білків, які входять до ліпопротеїнового комплексу жовчі [26].

Хроматографічний розподіл екстрагованих пігментів проводили на фабрично виготовлених пластинах Silufol та на хроматографічному папері FN-16 («Filtrak»). Для кращого насичення хроматографічної камери («Kavalier») бокові поверхні стінок обкладали фільтрувальним папером і наливали комбіновану суміш розчинників, яка містила аміловий ефір оцтової кислоти, концентровану оцтову кислоту, пропанол, воду та етиленгліколь в об'ємному співвідношенні (21:10:5:5:3).

Після видалення у витяжній шафі з хроматограм розчинника їх аналізували в ультрафіолетовій та в області спектра світла, яка сприймається оком людини при спеціальному освітленні, яке підсилювало флюоресценцію основних груп в молекулах похідних білірубину, використовуючи ультрахроматоскоп та лампу типу А-FC-301. Окремі фракції похідних білірубину та білівердину оцінювали за допомогою денситометру ДО-1М та «Самас-2» як безпосередньо в ультрафіолетовому діапазоні хвилі, так і в ділянці спектра світла, яка сприймається оком людини після фарбування хроматограм барвниками (сульфанілова кислота, нітропрусід натрію, n-диметиламінобензальдегід), котрі специфічно взаємодіють з пірольними групами даних метаболітів [27,28,29].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакету прикладних програм Statistica, використовуючи t-критерій Ст'юдента, оскільки дані мали нормальний розподіл за методом Шапіро-Уїлка. Статистично значущими вважались відмінності між контролем і дослідом при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Результати наших досліджень показали, що спонтанна секреція жовчі у собак відбувається постійно, але нерівномірно. При цьому з перебігом спроби спостерігається закономірне зменшення кількості секретованої жовчі (табл.1). Так, в першу півгодину досліду печінка собак секретувала $4,72 \pm 0,33$ мл жовчі, тоді як у шостому півгодинному проміжку часу жовчі вироблялось лише $1,64 \pm 0,13$ мл, тобто на 65,3% менше ($p < 0,01$). В той же час, зміни рівня екскретованих з жовчю собак загальних пігментів мали протилежний характер. Зокрема, якщо в пробі жовчі, отриманій в першій півгодинний проміжок досліду, концентрація загальних пігментів становила $38,1 \pm 2,3$ мг% то в шостій пробі така збільшилась до $54,2 \pm 3,8$ мг% тобто на 42,2% ($p < 0,05$) (табл.1).

Подібну динаміку холесекреції та екскреції пігментів спостерігали і інші дослідники, які визначали рівень білірубину в жовчі за допомогою хімічних реагентів [30].

Зовсім інші співвідношення динаміки секреції жовчі та зміни рівня в ній пігментів спостерігались у щурів за умов гострого експерименту. Так, зниження рівня холесекреції впродовж досліду було значно меншим і становило щодо першої проби лише 19,8%. На фоні зниження рівня холерезу спостерігалось зменшення концентрації похідних білірубину та білівердину в жовчі на 15,7% щодо першого півгодинного проміжку часу (табл.2).

Такі результати свідчать, що розрив ентеро-гепатичного кругообігу жовчі менш істотно впливає на зовнішньосекреторну функцію печінки щурів ніж собак. Це, можливо, зумовлено більшою інтенсивністю обміну речовин в печінці щурів і підсиленням відповідних компенсаторних біосентитичних процесів в гепатоцитах. В той час, як у щурів зміни рівня пігментів в жовчі певною мірою повторювали динаміку зовнішньосекреторної функції печінки (табл.2), у собак зміни екскреторної

складової характеризувалися більш стабільним відтворенням і певною незалежністю від рівня холерезу (табл.1). Виявлені відмінності змін рівня загальних пігментів в жовчі собак та щурів можуть бути пов'язані з особливостями функціонування різних поліферментних ланок пігментного обміну в печінці піддослідних тварин, про які можна частково судити за співвідношенням окремих фракцій похідних білірубину та білівердину.

Таблиця 1

Динаміка змін об'єму жовчі та концентрації загальних пігментів у собак за умов спонтанного холерезу ($M \pm m$; $n=23$)

№ проби	Час доби	Об'єм жовчі (мл)	Зміни щодо 1-ї проби (%)	Концентрація загальних пігментів (мг%)	Зміни щодо 1-ї проби (%)
1	11 ⁰⁰ - 11 ³⁰	4,72±0,33	100%	38,1±2,3	100%
2	11 ³⁰ - 12 ⁰⁰	4,08±0,28	-13,6%	43,4±2,5	+13,9%
3	12 ⁰⁰ - 12 ³⁰	3,42±0,23	-27,6%	45,2±2,8	+18,6%
4	12 ³⁰ - 13 ⁰⁰	2,79±0,19	-40,9%	47,8±2,9	+25,4%
5	13 ⁰⁰ - 13 ³⁰	1,95±0,15	-58,7%	51,3±3,3	+34,6%
6	13 ³⁰ - 14 ⁰⁰	1,64±0,13	-65,3%	54,2±3,8	+42,2%

Таблиця 2

Динаміка змін об'єму жовчі та концентрації загальних пігментів у щурів за умов спонтанного холерезу ($M \pm m$; $n=34$)

№ проби	Час доби	Об'єм жовчі (мл/г маси тіла)	Зміни щодо 1-ї проби (%)	Концентрація загальних пігментів (мг%)	Зміни щодо 1-ї проби (%)
1	11 ⁰⁰ - 11 ³⁰	1,41±0,072	100%	17,3±1,2	100%
2	11 ³⁰ - 12 ⁰⁰	1,37±0,071	-2,8%	16,8±1,3	-2,9%
3	12 ⁰⁰ - 12 ³⁰	1,30±0,069	-7,8%	16,2±1,1	-6,4%
4	12 ³⁰ - 13 ⁰⁰	1,23±0,065	-12,8%	15,7±0,9	-9,3%
5	13 ⁰⁰ - 13 ³⁰	1,19±0,064	-15,6%	15,3±0,9	-11,6%
6	13 ³⁰ - 14 ⁰⁰	1,13±0,061	-19,8%	14,6±0,8	-15,7%

Застосований нами хроматографічний аналіз екстрактів як в тонких шарах сілікагелю, так і на хроматографічному папері, виявив суттєві відмінності у співвідношенні та представництві окремих фракцій позитивно реагуючих на

пірольну складову розділених компонентів, виходячи з їх сумарного вмісту в пробах жовчі щурів та собак, і приведених на відповідних денситограмах (табл.3;4, рис.1;2). Слід підкреслити, що при хроматографії в тонких шарах сілікагелю спостерігається більш широкий спектр мінорних фракцій як у екскретах із жовчі щурів, так і з жовчі собак. Проте характерне для кожного виду співвідношення основних фракцій пігментів зберігається завжди.

Таблиця 3

Співвідношення фракцій похідних білірубіну в жовчі щурів

№ піка	Rf	% від загальної площі всіх плям
1	0,04	12,7
2	0,07	36,6
3	0,14	36,0
4	0,70	5,7
5	0,72	9,0

Таблиця 4

Співвідношення фракцій похідних білірубіну в жовчі собак

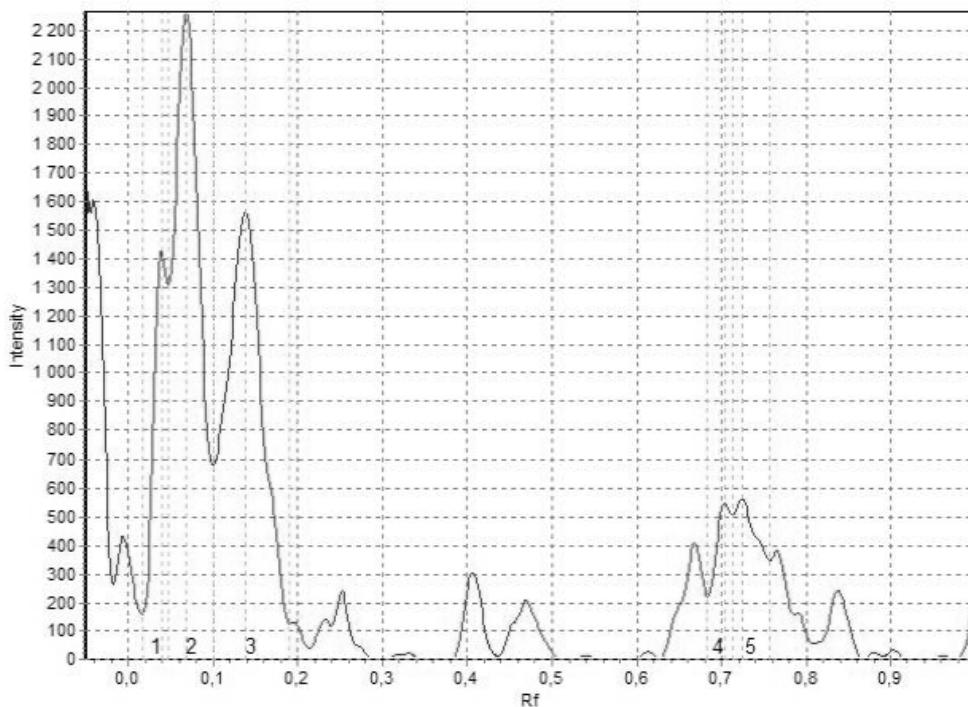
№ піка	Rf	% від загальної площі всіх плям
1	0,04	4,45
2	0,09	18,0
3	0,13	24,0
4	0,21	3,15
5	0,26	3,39
6	0,31	0,87
7	0,37	20,9
8	0,45	5,9
9	0,47	10,6
10	0,52	0,62
11	0,57	0,74
12	0,60	1,42
13	0,87	0,99
14	0,93	2,32
15	0,99	1,21

Зокрема, найбільшими фракціями пігментів, представленими в екстрактах із жовчі щура, є компоненти з $Rf=0,07$ та $Rf=0,14$, які складають 36,6% і 36,0% відповідно від всієї суми пігментів з розрахунку на загальну площу плям всіх складових. Компоненти, які характеризуються рухливістю $Rf=0,04$ та $Rf=0,72$ представлені площею відповідно в 12,7% та 9,0%. Найменша за площею фракція (5,7%) має $Rf=0,70$. Крім того, на денситограмі виявляється ще ціла низка помітних піків, які представлені в мінорних кількостях.

Для хроматограм екстрактів із печінкової жовчі собак характерним є помірний розподіл за кількістю основних фракцій пігментів та більш широке представництво невеликих за площею окремих похідних білірубіну та білівердину.

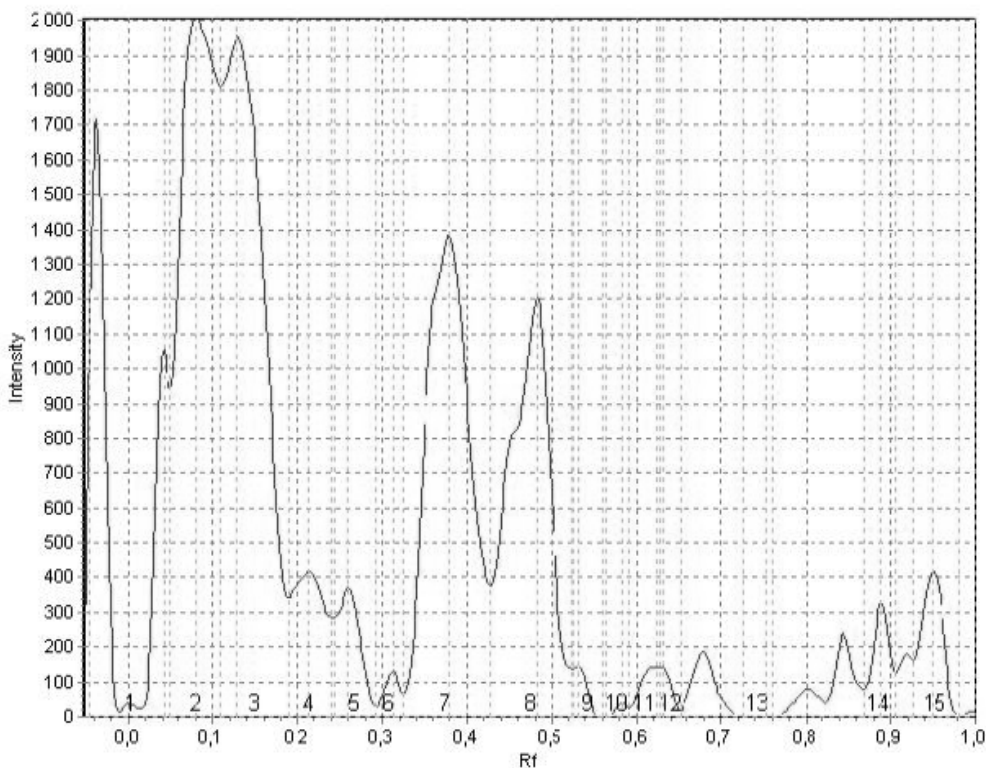
Так, найбільшими є три фракції пігментів, плями яких мають площу 24,0%, 20,9% та 18,0% від загальної, і характеризуються рухливістю відповідно $Rf=0,13$,

$R_f=0,37$ та $R_f=0,09$. До основних фракцій пігментів, характерних для жовчі собак, можна віднести і компонент з рухливістю $R_f = 0,47$, який представлений плямою з площею в 10,6%. Поряд з цим, в жовчі собак виявляється ціла низка невеликих фракцій пігментів, які мають різну рухливість і представлені як в близьких, так і віддалених ділянках хроматограми від місця нанесення екстракту.



Примітка: Intensity – яскравість

Рис.1. Денситограма похідних білірубіну в жовчі шурів.



Примітка: Intensity – яскравість

Рис.2. Денситограма похідних білірубіну в жовчі собак.

Порівнюючи спектри похідних білірубину та білівердину в жовчі щурів та собак, отриманих за однакових умов екстракції та хроматографічного розподілу, необхідно підкреслити, що як серед основних, так і серед менших фракцій є компоненти з доволі близькими характеристиками за рухливістю та подібними відтінками природного забарвлення. Тобто, застосований нами хроматографічний аналіз пігментів підтвердив інформацію інших дослідників [1] про більш широкий спектр похідних білірубину та білівердину в жовчі тварин та людей, ніж це уявлялось раніше. Крім того, проведені аналізи показали, що з перебігом контрольних дослідів (спонтанний холерез) як за умов хронічного експерименту на собаках, так і в гострих спробах на щурах, зміни окремих фракцій пігментів були неоднозначними. Для ідентифікації окремих похідних білірубину та білівердину недостатньо проведення лише специфічної реакції на їх пірольну складову, яка дає можливість виявити цілу гаму кон'югатів пігментів. Тому до аналізу слід залучити низку інших спеціальних реагентів на глюкуронову, вуглеводну, сульфатну та інші можливі складові даних метаболітів.

Таким чином, проведені дослідження виявили різну динаміку змін рівня пігментів в жовчі собак і щурів з перебігом спроби. Для вивчення особливостей проміжного обміну пігментів показано перспективність застосування хроматографічного аналізу за допомогою якого наочно продемонстровано суттєві відмінності у представництві та кількісних співвідношеннях похідних білірубину та білівердину в жовчі досліджуваних тварин.

Література

1. Ларичева Е.С. Методы определения билирубина // Лабораторная диагностика. – 2006. - № 4 (12). – С.23-27.
2. Крупникова Э.З., Сондоре В.Ю. Современные представления об обмене билирубина // Успехи гепатологии. – 1973. – Вып.4. – С.103-125.
3. Блюгер А.Ф. Основы гепатологии. – Рига: Звайгзие, 1975. – 469 с.
4. Романенко В.Д. Печень и регуляция межуточного обмена. – К.: Наукова думка, 1978. – 182 с.
5. Подымова С.Д. Болезни печени.: (Руководство для врачей). – М.: Медицина, 1984. – 474 с.
6. Комаров Ф.И., Гребенев А.Л., Хаземов А.И. Руководство по гастроэнтерологии. Болезни печени и билиарной системы. – М.: Медицина. - Т.2. – 1995. – 527 с.
7. Блюгер А.Ф., Крупникова Э.З. Наследственные пигментные гепатозы. – Л.: Медицина, 1975. – 133 с.
8. Sommerer U., Gordon E.R., Goresky C.A. Microsomal specificity underlying the differing hepatic formation of bilirubin glucuronide and glucose conjugates by rat and dog // Hepatology. – 1988. – Vol.8. – Is.1. – P.116-124.
9. Noir B.A. Bilirubin conjugates in bile of man, rat and dog. Semi-quantitative analysis of bile composition by thin-layer chromatography // Biochem.J. – 1976 - Vol.155. – P.365-373.
10. Скакун М.П. Зовнішньосекреторна функція печінки і жовчогінні засоби. – К.: Здоров'я, 1964. – 179 с.
11. Maines M.D. Heme oxygenase: function, multiplicity, regulatory mechanisms, and clinical applications // FASEB J. – 1988. - № 2 (10). – P.2557-3225.

12. Tichy M., Havrdova J., Cirkrt M. Билирубин желчи у крыс и экспозиция металлом // Журнал гигиены, эпидемиологии, микробиологии и иммунологии. – 1982. – Т.26. - № 45. – С.357-364.
13. Heirwegh K.P.M., Fevery J., Michiels R., Van Hees G.P., Compernelle F. Separation by thin-layer chromatography and structure elucidation of bilirubin conjugates isolated from dog bile // Biochem.J. – 1975. - Vol.145. – P.185-199.
14. Blanckaert N. Analysis of bilirubin and bilirubin mono- and di-conjugates. Determination of their relative amounts in biological samples // Biochem.J. – 1980. – Vol.185. – P.115-128.
15. Muraca M., Fevery J., Blanckaert N. Relationships between serum bilirubins and production and conjugation of bilirubin // Gastroenterology. – 1987. – Vol.92. - № 2. – P.309-317.
16. Кривошеев А.Б., Кривошеев Б.Н. Состояние порфиринового обмена при хронических заболеваниях печени // Терапевтический архив. – 1994. – Т.66, № 2. – С.17-21.
17. Титов В.Н. Патофизиологические основы лабораторной диагностики заболеваний печени // Клиническая биохимия. – 1996. - № 1. – С.3-9.
18. Лукьянчук О.С., Гитель Е.П., Ситникова Л.А. и др. Определение билирубина при фототерапии новорожденных с гемолитической анемией // Клиническая лабораторная диагностика. – 1997. - № 6. – С.36.
19. Маев И.В., Орлов Л.Л., Овчинникова Н.И., Черемушкин С.В. Доброкачественные гипербилирубинемии // Клиническая медицина. – 1999. - № 6. – С.9-14.
20. Радченко В.Г., Шабров А.В., Нечаев В.В. Хронические заболевания печени (этиология, клиника, диагностика, лечение, эпидемиология и профилактика). – СПб.: Лань, 2000. - 192 с.
21. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевание печени и желчных путей: Практич. Рук.: Пер с англ./ Под ред. З.Г.Апросиной, Н.А.Мухиной. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 864 с.
22. Лященко П.С. К методике исследования внешнесекреторной функции печени // Физиологический журнал СССР им.И.М.Сеченова. – 1975. – Т.LXI, № 12. – С.1891-1893.
23. Чеховская Л.Г., Циркина А.С. Экспресс-метод определения содержания билирубина в сыворотке крови доноров // Лабораторное дело. – 1979. - № 12. – С.743-745.
24. Логинов А.С., Асташенкова К.Ю., Сухарева Г.В., Крылова В.И. Экспресс-метод для определения содержания билирубина в капиллярной крови // Лабораторное дело. – 1982. - № 1. – С.30-31.
25. Мыш В.Г., Данилов А.С., Шелакова О.А. Определение концентрации билирубина в желудочном соке // Лабораторное дело. – 1988. - № 12. – С.19-22.
26. Делекторская Л.Н. Методы определения билирубина в сыворотке крови // Современные проблемы развития лабораторного дела. – М.: Медицина, 1973. – С.62-71.
27. Шаршунова М., Шварц В., Михалем Ч. Тонкослойная хроматография в фармации и клинической биохимии: Пер. со словацкого. – М.: Мир, 1980. – Ч.I. - 295 с.
28. Ганиткевич Я.В., Карбач Я.И. Исследование желчи. Биохимические и биофизические методы. – К.: Вища школа, 1985. – 136 с.

29. Данильчик В.С., Зубовская Е.Т., Бовбель И.Э. Способ определения содержания билирубина и его фракций в одной пробе плазмы крови // Здоровоохранение Беларуси. – 1993. – № 34. – С.70-72.
30. Саратиков А. С., Скакун Н. П. Желчеобразование и желчегонные средства. - Томск: Изд-во Томского ун-та, 1991. - 258 с.

**НДІ фізіології імені академіка Петра Богача біологічного факультету
Київського національного університету імені Тараса Шевченка**

Одержано редакцією 04.04.2008

Прийнято до публікації 14.05.2008

УДК 612.112.12:612.17

**В.Л.Соколенко, С.В.Соколенко, Л.О.Піньковська,
О.Г.Яременко, Н.В.Швед**

ПОКАЗНИКИ ЛЕЙКОЦИТАРНОЇ ФОРМУЛИ ТА РІВЕНЬ ХОЛЕСТЕРИНУ У ПЕРИФЕРИЧНІЙ КРОВІ У СТУДЕНТІВ З ВЕГЕТО-СУДИННОЮ ДИСТОНІЄЮ

Вивчали показники лейкоцитарної формули і рівень холестерину в периферичній крові у студентів з вегетосудинною дистонією. Встановили наявність кореляційного зв'язку рівня холестерину з рівнем лімфоцитів і нейтрофілів в периферичній крові.

Ключові слова: показники лейкоцитарної формули, холестерин.

Изучали показатели лейкоцитарной формулы и уровень холестерина в периферической крови у студентов с вегетососудистой дистонией. Установили наличие корреляционной связи уровня холестерина с уровнем лимфоцитов и нейтрофилов в периферической крови.

Ключевые слова: показатели лейкоцитарной формулы, холестерин.

The indexes of leucocytes populations were studied at persons with sings of vegeto-vascular dystonia having a different level of cholesterol in plasma of blood. There was established correlative communication between level of cholesterol and level of lymphocytes and neutrophils.

Key word: indexes of leucocytes populations, cholesterol.

Вступ

Стан імунної системи населення України останнім часом викликає серйозне занепокоєння. Виражена імуносупресія виявляється серед категорій обстежених різного віку, професій, груп здоров'я. Причому, у багатьох випадках пригнічення імунітету спостерігається у практично здорових людей, які не проходять лікування у спеціалізованих медичних закладах. Спеціалісти виділяють кілька головних причин такої негативної тенденції. Зокрема, це радіаційне забруднення територій, зумовлене аварією на Чорнобильській АЕС у 1986 році та хронічне психоемоційне навантаження, особливо, у сфері професійної діяльності [1, 2]. Важливу роль у стійкості імунної системи до природних та соціальних імунодепресантів відіграє генетичний фактор, зокрема, гени, що контролюють реакції імунної відповіді [3]. Останні 30 років детально аналізується роль у діяльності імунітету способу