

РОЛЬ ЦИТОКІНОВИХ ІМУНОГЕНІВ В МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Н.С. Кугут, студент, natashuk2812@gmail.com

Науковий керівник: к.с.-г.н., доцент Каратєєва О.І.

Миколаївський національний аграрний університет

У статті розглянуто основні групи цитокінів та їх вплив на перебіг запальних реакцій в організмі. Відмічено вплив кількості інтерферонів, інтерлейкінів та факторів некрозу пухлин на перебіг певної стадії хвороби. Було порівняно результати досліджень різних науковців, які працювали з проблемами раку яєчників, раку легень та туберкульозу.

Ключові слова: цитокін, інтерферон, інтерлейкін, фактор некрозу пухлин, запалення, імунна система.

Постановка проблеми. В останні роки спостерігається збільшення кількості досліджень, які стосуються запальних процесів в організмі людини. Переосмислення результатів цих досліджень дає змогу з іншого боку підійти до питання, як імунна система реагує на те чи інше запалення [7, 11, 30, 33]. Відносно незначні запальні захворювання, травми або алергії, підготували ґрунт для більш серйозних запальних процесів таких, як наприклад, рак чи туберкульоз. Запалення в організмі регулюється в основному цитокінами, факторами росту, гормонами та пептидами. На сьогодні залишається актуальним питання ролі цитокінових імуногенів на формування імунітету при різних запальних процесах [4, 17, 22, 30].

Аналіз останніх досліджень та публікацій. Дослідження, проведені рядом науковців, свідчать, про вплив кількості інтерферонів, інтерлейкінів та факторів некрозу пухлин на перебіг певної стадії хвороби [18, 27, 25-34].

За даними А. С. Симбирцева на сьогодні описано більше 300 різноманітних цитокінів, які утворюють самостійну систему регуляції імунної системи [21]. Встановлено, що вони забезпечують послідовність та завершеність імунної відповіді. Кожний цитокін має певну спрямованість дії; дефект одного компенсується наявністю інших, які виконують подібну функцію, чим визначається збалансованість цитокінового спектру.

Н. М. Бережною та А. С. Симбирцевим доведено, що дефіцит цитокінів сприяє розвитку ряду захворювань [3, 21]. Важливим є той факт, що більшість цитокінів є не лише ендогенними регуляторами імунних реакцій, але і ключовими факторами, що індукують запальну реакцію та гострофазну відповідь організму, можуть чинити імунопатологічну дію на клітини та тканини. При цьому, особливістю цитокінів є те, що вони самі не можуть проявляти вплив на чужорідні антигени і служать винятково для передачі інформації від однієї імунної клітини іншим. Тому без участі цитокінів неможливий розвиток нормальної імунної відповіді [23, 31].

Мета роботи: Тому нами було поставлено за мету порівняти динаміку зміни рівня цитокінових імуногенів (інтерлейкінів, інтерферонів та інших

елементів цитокінової природи) та їх роль в розвитку локальних і дистанційних ефектів при прогресуючих формах запалень.

Результати досліджень. Цитокіни – клас невеликих пептидів та білків, що регулюють міжклітинні та міжсистемні взаємодії в організмі, стимулюють або пригнічують ріст клітин, функціональну активність й апоптоз, диференціацію, забезпечують узгодженість дії нервової, ендокринної та імунної систем у відповідь на патологічні дії. Цитокіни активні в дуже низьких концентраціях. Їх біологічний ефект на клітини реалізується через взаємодію зі специфічним рецептором, локалізованим на клітинній мембрані [7, 20]. Цитокіни є необхідними транспортерами міжклітинної взаємодії в нормі чи при патології, вони утворюють цілісну систему взаємодіючих елементів – цитокінову мережу комунікативних сигналів між клітинами імунної системи й клітинами інших органів і тканин. Секретовані або експресовані цитокіни зв'язуються зі специфічними рецепторами на цитоплазматичній мембрані клітин-мішеней, викликаючи тим самим каскад реакцій, що веде до індукції, посилення або пригнічення активності регульованих ними генів.

Цитокіноterapia історично була першим методом імунотерапії, який застосовувався самостійно для лікування онкологічних захворювань. Спочатку передбачалося, що ключовим моментом цитокіноterapiї був імуномодулюючий ефект препаратів, проте подальші дослідження в області онкоімунології дозволили прояснити деякі тонкі механізми взаємодії пухлинної клітини і імунопрепарату. З'ясувалося, що ця взаємодія не вкладається лише в імунологічні рамки, а зачіпає також процеси проліферації, диференціювання пухлинних клітин і ангиогенезу [16, 22].

Групування цитокінів за механізмом біологічної дії дозволяє розподілити їх на такі групи:

- протизапальні – такі, що обмежують розвиток запалення (*IL-4*);
- прозапальні, що забезпечують мобілізацію запальної відповіді (інтерлейкіни (*IL-6*, *IL-1β*), фактор некрозу пухлини альфа (*TNF-α*));
- регулятори клітинного та гуморального імунітету – природного або специфічного, що мають власні ефекторні функції (протівірусні, цитотоксичні) [1, 6].

За біологічною активністю цитокіни поділяють на групи, межі між якими умовні :

- **колонієстимулюючі фактори** (гемопоетичні цитокіни – хемокіни).
- **інтерферони** (цитокіни з протівірусною активністю);
- **фактори некрозу пухлин** (цитокіни з цитотоксичною активністю);
- **інтерлейкіни** (фактори взаємодії лейкоцитів);

Теоретичні передумови використання цитокінів у терапії пов'язані з їх біологічними властивостями та основними функціями:

1. Регуляція захисних реакцій на місцевому та системному рівні, що пов'язується з двома основними напрямками біологічної дії цитокінів – захистом від інфекційних агентів та відновленням ушкоджених тканин. Цитокіни є тою організуючою системою, що формує та регулює весь комплекс захисних реакцій від проникнення патогену [12].

2. Регуляція окремих фізіологічних функцій. Більшість цитокінів не синтезується клітинами без наявності запальної реакції та імунної відповіді [24].
3. Регуляція ембріогенезу, закладання та розвитку органів імунної системи. Деякі цитокіни починають синтезуватися досить рано на певних етапах розвитку організму. Під час онтогенезу *FCGF* (фактор росту стовбурових клітин), *TGF* (трансформуючий фактор росту), *TNF* і ряд хемокінів регулюють диференціювання клітин, міграцію лімфоїдних попередників та закладання органів імунної системи [33].

Враховуючи такі різноманітні функції та властивості цитокінів, стає очевидним, що ці речовини можуть бути одними з найбільш ефективних лікарських препаратів, які впливають на всі ланки неспецифічної резистентності та специфічного імунітету організму людини. Однак слід пам'ятати, що цитокіни можна застосовувати лише в точно визначених фізіологічних концентраціях. Цитокіни в більш високих дозах викликають розвиток системної запальної реакції, їх гіперпродукція призводить до розвитку септичного шоку та гибелі організму, тоді як у низьких дозах є необхідними для правильного формування місцевого запалення [12].

У протитуберкульозному захисті *IL-2* приймає участь у реакціях гіперчутливості уповільненого типу, індукує проліферацію *B*-лімфоцитів, активує цитотоксичні *T*-клітини, моноцити, макрофаги, які підвищують синтез і секрецію *IL-6*, *TNF- α* [11]. Основним результатом дії *IL-2* на стимульовані антигеном клітини є забезпечення їх проліферації, що визначає даний цитокін в якості типового ростового фактора клітин лімфо-мієлоїдного комплексу. Встановлена пряма залежність між рівнем антитіл до *IL-2* і активацією *T*-клітин в сироватці хворих на туберкульоз [14].

За даними дослідження D.E. Browder [25], встановлено, що у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень рівень стимульованої продукції *IL-2* нижчий, а резерв *IL-2*-секретуючої реактивності лімфоцитів крові вищий, ніж у хворих на туберкульоз легень зі збереженою чутливістю до бактерії туберкульозу. Також, ними виявлено, що стимуляція продукції ендogenous *IL-2* лімфоцитами крові досягається лише при хіміорезистентному туберкульозі легень.

Дані I. A. Сахарової зі співавторами [19], також свідчать про те, що у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень визначається зниження продукції *IL-2*, що вказує на пригнічення у цих хворих клітинної імунної відповіді. При цьому, такі зміни в більшій мірі спостерігаються при дисемінованому туберкульозі легень, що є імунологічним обґрунтуванням частішої реактивації специфічного процесу і відповідає відсутності клініко-рентгенологічної динаміки в умовах інтенсивної хіміотерапії у 41% хворих на дисемінований туберкульоз легень. За даними, інших авторів, при розповсюджених легневих процесах з вираженими симптомами туберкульозної інтоксикації визначається супресія продукції *IL-2* і підвищення *IL-6* [19, 22].

IL-6 продукується активованими макрофагами, ендотеліальними клітинами, активованими Т-клітинами та рядом клітин, які не є імуніцитами [3]. Його використовують в якості маркера для ранньої оцінки тяжкості багатьох захворювань. *IL-6* інгібує продукцію *TNF-α* та завершує розвиток запального процесу. З *TNF-α* пов'язують розвиток механізмів захисту при туберкульозному процесі [18, 23]. Він стимулює міграцію клітин запалення у місце інфекції, формування специфічної гранульоми. За даними P. L. Lin et al. [31], при зниженому рівні *TNF-α* у людини підвищується чутливість до туберкульозу. Експериментально доведено, що у мишей з генетично відсутнім *TNF-α* не відбувається міграція запальних клітин у зону інфекції та не утворюється гранульома, а розвивається генералізований туберкульоз, який призводить до швидкої смерті. Існують дані, що *TNF-α* може бути маркером прогресування активного туберкульозного процесу [31].

Одними із найважливіших медіаторів гострої фази запалення є *IL-6* та *TNF-α*. За різноманітним клітинним джерелом продукції та мішеней біологічної дії *IL-6* є одним із найбільш активних цитокінів, які беруть участь у реалізації імунної відповіді та запальної реакції [4]. *IL-6* продукується активованими моноцитами або макрофагами, ендотеліальними клітинами, фібробластами, активованими Т-клітинами, а також клітинами, які не є імуніцитами [2]. Він відіграє провідну роль у рості пухлинних клітин при множинній мієломі та хворобі Кастельмана. *IL-6* синтезується пухлинним мікрооточенням при великоклітинних лімфомах, і його інгібування може викликати протипухлинну дію [1].

Інший цитокін, *TNF-α* також бере участь у системному запальному процесі, зокрема й при ревматологічних захворюваннях. *TNF-α* індукує синтез *IL-1* та *IL-6*, сприяє збільшенню рухливості лейкоцитів, проникності судин мікроциркуляторного русла, інтенсифікації апоптозу, що запускає каскад запальних процесів, які відіграють основну роль при різних видах запалення та в першу чергу при пухлинах [11].

Отже, і визначення концентрації *IL-6* та *TNF-α* в крові надає інформацію про функціональну активність різних типів імунікомпетентних клітин, про тяжкість запального процесу, його перехід на системний рівень і прогноз захворювання [1, 17]. *IL-2* – є важливим прозапальним цитокіном, який стимулює проліферацію та диференціювання активованих Т-лімфоцитів у цитотоксичні клітини, стимулює природні кілери. Гіперпродукція цитокінів є причиною розвитку ряду патологічних станів, що супроводжуються розвитком масивної деструкції тканин.

В даний час інтерлейкін-2 (*IL-2*) є одним з основних препаратів, включених в сучасні схеми лікування імуніогенних пухлин, таких як меланома, нирковоклітинний рак, рак сечового міхура, деякі види пухлин головного мозку. Активно досліджується можливість застосування імунотерапії при лікуванні лімфопроліферативних захворювань і мієломної хвороби. Використання препаратів інтерлейкіну-2 при онкологічних захворюваннях базується, перш за все, на те, що це основний цитокін, що запускає імунну відповідь і активує фактори, які беруть участь в протипухлинному захисті.

Інтерлейкін-2 має цілу низку властивостей, які дозволяють використовувати його як протипухлинний агент [8].

Таким чином, інтерлейкін-2 може впливати на пухлинні клітини опосередковано через систему цитотоксичних лімфоцитів, натуральних кілерів і синтез ендогенних інтерферонів, і безпосередньо втручаючись в процеси проліферації і диференціювання пухлинних клітин [10].

Особливо цікавим та прогностично сприятливим є дослідження вмісту цитокінів *IL-6* та *TNF- α* при раку легені (РЛ) та при поєднанні його з паранеопластичним ревматологічним синдромом (ПНРС), що являє собою одночасний розвиток пухлинного та запального процесів [28].

За даними досліджень С. А. Лисенко і С. І. Кіркільєвського було встановлено, що в дослідній групі мали місце достовірно вищі значення цього показника відносно контрольної групи, а саме: у пацієнтів з раком легень без паранеопластичного ревматологічного синдрому він дорівнював $7,62 \pm 0,12$ нг/л, а у хворих на рак легень з проявами паранеопластичного ревматологічного синдрому – $13,8 \pm 0,22$ нг/л. Також встановлено, що первинний рівень *TNF- α* в плазмі крові хворих з паранеопластичним ревматологічним синдромом достовірно вищим *TNF- α* = $119 \pm 2,17$ нг/л (на 97,7%), ніж у пацієнтів без нього *TNF- α* = $60,2 \pm 2,27$ нг/л відповідно.

У ході дослідження з участю хворих на рак легень з проявами паранеопластичного ревматологічного синдрому, які не отримали жодного спеціального лікування, встановлено, що рівень *IL-6* в плазмі крові підвищується майже вдвічі – на 99,3%. Так, первинний рівень становив $13,8 \pm 0,66$ нг/л, а через 1 міс без лікування – $27,5 \pm 1,47$ нг/л. Одночасно констатували й значне підвищення рівня *TNF- α* в плазмі крові у хворих даної підгрупи: при прийомі в клініку – $118 \pm 5,79$ нг/л та $222 \pm 9,15$ нг/л – через 1 міс без спеціального лікування, тобто достовірне підвищення на 88,1%. Отже, у хворих на рак легень з паранеопластичним синдромом на відміну від аналогічних хворих без даного синдрому лише під впливом радикального хірургічного лікування відбувається суттєве зниження рівня цитокінів *IL-6* та *TNF- α* відносно їх первинного рівня. Під впливом спеціального консервативного лікування спостерігається достовірне підвищення рівня *IL-6* та *TNF- α* в динаміці у хворих на рак легень як з наявністю, так і без паранеопластичного ревматологічного синдрому. Без будь-якого спеціального лікування через 1 міс відбувається різке підвищення вмісту даних цитокінів, більш виражене у хворих на рак легень з проявами синдрому [13].

Дані М.Є Блюма зі співавторами [4] також свідчать про те, що в результаті проведених досліджень встановлено суттєве і достовірне підвищення рівня *IL-1 β* , *IFN- γ* и *TNF- α* у хворих на рак порівняно зі здоровими людьми.

Імунохіміотерапія – найбільш інтенсивно розвивається в даний час метод цитокінотерапії. При лікуванні онкологічних захворювань антипроліферативні і цитотоксичні агенти найчастіше використовуються в максимально переносимих дозах з метою ерадикації якомога більшої кількості пухлинних клітин. В даний час активно досліджується вплив субпорогових доз

хіміопрепаратів на процеси ангіогенезу і модифікації імунної відповіді. Експериментами, проведеними на тваринах, доведено негативний вплив на процеси ангіогенезу адриамицина і циклофосфаміду [25]. В якості модифікаторів імунної відповіді відомо значно більше число хіміопрепаратів. Найбільш відомими з них є: циклофосфамід, 6-меркаптопурин, метотрексат, 5-фторурацил, вінбластин, вінкрестин, доксорубіцин, блеоміцин, мітоміцин С, цисплатин і нітрозосечовина. Останнім часом також широко вивчається здатність препаратів з відносно нової групи таксанов активувати макрофаги і дендритні клітини. Встановлено, що препарати з імуномодулюючою ефектом посилюють цитотоксичну активність CD 8+ клітин, макрофагів, натуральних кілерів, а також збільшують продукцію ними *IL-1*, *PGE2*, *TNF-α* [32]. *TNF-α*, як відомо, є аутокринним регулятором функцій макрофагів.

Під дією модифікаторів біологічної відповіді його концентрація різко підвищується, що супроводжується посиленням експресії генів інших цитокінів, таких як *IL-1*. Деякі хіміопрепарати, наприклад, доксорубіцин, сприяють також посилення експресії *IL-2* [34]. В деталях механізм дії препаратів з імуномодулюючою дією до кінця не ясний, однак цілком очевидно, що на клітинному рівні основні ефекти проявляються у вигляді активації макрофагів і посилення цитотоксичної активності *CD8* + лімфоцитів. Введення хіміопрепарата до застосування рекомбінантного інтерлейкіну-2 може сприяти: 1) "підготовці" імунної системи до наступної імунотерапії, якщо хіміопрепарат володіє імуномодулюючими властивостями; 2) зменшення обсягу пухлинної тканини, що полегшує подальше проведення імунотерапії.

З іншого боку, введення інерлейкіна -2 до застосування хіміотерапії має такі переваги: 1) можна уникнути навіть найменшого імуносупресивного впливу хіміопрепарата; 2) інтерлейкін-2 збільшує проникність капілярів, тим самим покращуючи доступ хіміопрепарата до пухлини; 3) за деякими даними, інтерлейкін-2 знижує рівень експресії гена множинної лікарської стійкості (MDR), що запобігає швидке настання хіміорезистентності [29].

Останнім часом активно вивчається можливість посилення протипухлинного ефекту при спільному застосуванні цитокінів (*IL-2* і *IFN-α*) і хіміотерапевтичних препаратів – в першу чергу, 5-фторурацилу (*5-FU*) – в лікуванні поширених форм нирковоклітинного раку. Ще в 1992 році В. R. Murphy показав, що комбінація *5-FU* та інтерферону-альфа-2A неефективна при лікуванні цієї форми раку. Тому пізніше стали інтенсивно досліджувати наступну комбінацію препаратів: *IL-2* + *IFN-α* + *5-FU*. У 1998 р дослідники з Німеччини – Н. Kirchner, J. Atzpodien et al. представили результати лікування хворих нирково-клітинного раком за допомогою іммунохіміотерапії, що включає вказану комбінацію імуно-та хіміопрепаратів. Ефективність зазначеної схеми за їхніми даними склала близько 30% [30].

Висновки і перспективи подальших досліджень. В медичній практиці зустрічається багато прикладів лікування запальних реакцій різного ступеня тяжкості, за допомогою цитокінів. Цитокінові імуногени – «оборонці» імунної системи, при надходженні сигналу про запальний процес в організмі, вони миттєво накопичують свої сили і підтримують імунітет.

При запальному процесі в організмі відбувається збільшення вмісту всіх цитокинових елементів, що свідчить про посилену імунну відповідь. В основному цитокінотерапія використовується для лікування онкологій. Цитокини впливають на пухлинні клітини, безпосередньо через захисні агенти імунної системи, і втручаються в процеси проліферації і диференціації пухлинних клітин. Вони дійсно мають великий вплив на перебіг захворювань, але це не означає, що потрібно відмовлятися від інших методів терапії. Кожен спосіб по своєму має позитивні і негативні сторони, і тільки в комплексі того чи іншого лікування можливо спостерігати позитивний ефект.

Список використаних джерел

1. Бережная Н. М., Чехун В. Ф. Иммунология злокачественного роста. Киев : Наук. Думка, 2005. 792 с.
2. Бережная Н. М. Роль клеток системы иммунитета в микроокружении опухоли. Клетки и цитокины – участники воспаления. *Онкология*. 2009. №11. С. 6-17.
3. Бережная Н. М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы. *Цитокины и воспаление*. 2007. Т. 6. С. 26-34.
4. Блюм Н. Е., и др. Особенности цитокинового баланса при хронической обструктивной болезни легких. *Росс. мед. журн.* 2006. № 14(22). С. 34-39
5. Воронкова О. В. Особенности иммунного дисбаланса при различных клинико-патогенетических вариантах остро прогрессирующего туберкулеза легких. *Бюлл. сибир. медицины*. 2010. № 4. С. 42-50.
6. Змушко Е. И., Белозеров Е. С., Митин Ю. А. Клиническая иммунология: руководство для врачей. Санкт-Петербург : Питер, 2001. 576 с.
7. Кашкин П. К. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2002. №11. С. 21-32.
8. Козлов В. К. и др. Коррекция иммунореактивности рекомбинантным ИЛ-2 : Пособие для врачей. – С.-Петербург. : Изд-во С.-Петербург. ун-та, 2011. 24 с.
9. Комогорова Е. Э. Особенности иммунологических показателей у больных с различными формами туберкулеза. *Иммунология*. 2005. № 1. С. 45-49.
10. Копнин Б. П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров : ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза. *Биохимия*, 2000. Т. 65. С. 5-33.
11. Кричевская О. А. и др. Фактор некроза опухоли α и его растворимые рецепторы при ревматических заболеваниях : клиническое и патогенетическое значение. *Науч.-практ. ревматология*, 2005. № 2. С. 43-46.
12. Лебедев К. А., Понякина И. Д. Иммунная недостаточность (влияние и лечение). М. : НГМА, 2003.
13. Лысенко С. А., Киркилевский С. И. Изменения содержания противоспалительных цитокинов в крови больных раком легкого под влиянием специального лечения. *Выпуск Винницкого национального медицинского университет им. Н.И. Пирогова, Национальный институт рака*. Киев, 2012.
14. Маркелов Е. В. Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях. *Тихоокеанский мед. журнал*. 2008. № 3. С. 24-26.
15. Марущак М. І. Система фактора некрозу пухлин альфа в патогенезі експериментального гострого ураження легень. *Шпитальна хірургія*. 2012. № 2. С. 27-31.
16. Пальцев М. А., Иванов А. А. Межклеточные взаимодействия. М. : Медицина, 1995. 224 с.
17. Разумний Р. В. Показники фагоцитарної активності макрофагів та цитокиновий профіль бронхоальвеолярного секрету у хворих на негоспітальну пневмонію, сполучену із стеатозом печінки. *Укр. пульмонолог. журн.* 2009. С. 62-66.
18. Салина Т. Ю. Особенности продукции фактора некроза опухоли при туберкулезе легких и внелегочных локализаций. *Цитокины и воспаление*. 2010. № 1. С. 45-18.

19. Сахарова И. Я. Особенности иммунного ответа при диссеминированном туберкулезе легких с лекарственно-устойчивыми штаммами микобактерии. *Мед. иммунология*. Сан.-Петербург. 2006.
20. Серебренникова С. Н., Семинский И. Ж. Роль цитокинов в воспалительном процессе. *Сиб. мед. журн.* 2008. С. 5-8.
21. Симбирцев А. С. Цитокины: классификация и биологические функции. *Цитокины и воспаление*. 2004. Т. 3. № 2.
22. Суркова Л. К. Продукция цитокинов у больных прогрессирующим туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью. *Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі*. 2007. № 4. 102 с.
23. Чернушенко Е. Ф. Противотуберкулезный иммунитет (Часть I-II). *Укр. пульмонолог. журн.* 2010. № 4.
24. Якобисяк М. Імунологія. Вінниця : Нова книга, 2004. 625 с.
25. Browder D. E. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer research*, 2000. Vol. 60. P. 1878-1886.
26. Caner S. S., Köksal D., Ozkara S., Berkoğlu M., Aksaray S., & Tarhan, D. The relation of serum interleukin-2 and C-reactive protein levels with clinical and radiological findings in patients with pulmonary tuberculosis. *Tuberkuloz ve toraks*. 2007. 55(3). P 238-245.
27. Christopher S. NG, Andrew C. Novick, Charles S. Tannenbaum. et al. Mechanisms of immune evasion by renal cell carcinoma: tumor-induced T-lymphocyte apoptosis and NFkB supression Urology. *Semin. Oncol.* 2002. Vol. 59. P. 9-14.
28. Coussens L. M., Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002. № 420. P. 860-867
29. Ehrke M. J., Mihich D., Berd D. et al. Effects of anticancer drugs on the immune system in humans. *Semin. Oncol.* 1989.
30. Kirchner H., Buer J., Atzpodien J. et al. Risk and long-term outcome in metastatic renal cell carcinoma patients receiving subcutaneous interleukin-2, interferon-alfa2A and iv 5-fluorouracil. *Springer. New York. NY*. 2015. P. 441-467.
31. Lin P. L. Tumor necrosis factor and tuberculosis. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. Elsevier. 2007. Т. 12. №. 1. P. 22-25.
32. Mihich E., Ehrke M. J. Immunomodulation by anticancer drugs. *Biologic therapy of cancer*. 2001. P. 776-786.
33. Nicola N.A. et al. Guidebook to cytokines and their receptors. – Oxford University Press, 1994.
34. Yang J.C., Rosenberg S.A. An ongoing prospective randomized comparison of IL-2 regimens for the treatment of metastatic renal cell cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 17(3). 2007. P 968-968.

N. Kuhut. THE ROLE OF CYTOCIN IMMUNOGEN IN MEDICAL PRACTICE.

The article considers the main groups of cytokines and their effect on the course of inflammatory reactions in the body. The effect of the number of interferonives, interleukins, and tumor necrosis factors on the course of a certain stage of the disease was noted. There were comparative results of studies of various scientists who worked with problems of ovarian cancer, lung cancer and tuberculosis

Key words: cytokine, interferon, interleukin, tumor necrosis factor, inflammation, immune system.