

О.В. Ткачук

Вплив стрептозотоциніндукованого діабету та неповної глобальної ішемії мозку на апоптоз у тимусі щурів

Досліджено вплив неповної глобальної ішемії–реперфузії головного мозку на активність прота антиапоптотичних процесів у тимоцитах за інтенсивністю експресії білків p53 та Bcl-2. Показано, що в кірковій зоні тимуса щурів із чотиримісячним цукровим діабетом, а також у контрольних щурів і щурів із цукровим діабетом після ішемії–реперфузії головного мозку в цілому переважають антиапоптотичні процеси. У мозковій зоні залози щурів із діабетом, ускладненим і неускладненим ішемією–реперфузією головного мозку, також превалюють антиапоптотичні механізми, однак меншою мірою, ніж у кірковій.

Ключові слова: цукровий діабет, ішемія–реперфузія головного мозку, тимус, апоптоз.

ВСТУП

Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених аутоімунним процесам, відсутня єдина думка щодо тригерного механізму їх розвитку. Однак нині немає жодних сумнівів стосовно того, що провідна роль у їх формуванні належить тимусу. У свою чергу головним механізмом селекції лімфоцитів і формування імунофенотипу тимуса та периферичних лімфоїдних органів є апоптоз [8, 12, 14]. Тому його порушення спричиняє дисрегуляцію Т-клітинної ланки імунної системи, що призводить до розвитку аутоімунних ендокринопатій [2, 4, 13]. Загалом, мабуть не буде перебільшенням сказати, що тимус – єдиний орган, в якому протягом усього життя процеси апоптозу відбуваються так інтенсивно. Однак надзвичайна численність регуляторів апоптозу зумовлює й недостатню дослідженість цієї проблеми. Лише сімейство білків Bcl-2 налічує понад 15 членів [14, 16]. Ми зосередили зусилля на вивченні експресії білків Bcl-2 та p53 у тимусі щурів зі стрептозотоциновим цукровим діабетом,

ускладненим ішемічно-реперфузійним пошкодженням головного мозку, оскільки обидві ці патології сьогодні відносять до тих, що, принаймні частково, мають імунопатологічну природу [1, 5, 3, 11]. Розвиток діабету й ішемічно-реперфузійне пошкодження головного мозку супроводжуються швидкими змінами морфофункціонального стану тимуса [2, 4, 6, 9, 10, 15], однак поєднаний вплив цих патологічних станів на інтенсивність апоптозу в залозі недосліджений, хоча в забезпеченні ауто толерантності цього процесу належить визначальна роль.

Мета нашого дослідження – вивчити співвідношення експресії проапоптотичного білка p53 та антиапоптотичного білка Bcl-2 у клітинах лімфоїдної популяції тимуса щурів із поєднаною дією стрептозотоциніндукованого діабету та неповної глобальної ішемії–реперфузії головного мозку.

МЕТОДИКА

Для моделювання цукрового діабету самцям білих нелінійних щурів віком 2 міс однократно внутрішньоочеревинно вводили

© О.В. Ткачук

стрептозотонин (“Sigma”, США, 60 мг/кг) [2, 15]. Тривалість діабету (з моменту введення стрептозотонину) – 4 міс. Глікемію контролювали глюкозооксидазним методом, в експеримент брали тварин зі вмістом глюкози 10 ммоль/л і більше. У 6-місячному віці частині щурів із діабетом, а також контрольним тваринам аналогічного віку під каліпсоловим наркозом (75 мг/кг) здійснювали двобічну оклюзію загальних сонних артерій протягом 20 хв [7]. Тварин виводили з експерименту на 12-ту добу постішемичного періоду декапітацією під наркозом. Експресію білків Vcl-2 та p53 виявляли методом імунофлуоресценції у випадково відібраних серійних зрізах тимуса товщиною 5 мкм. Зрізи депарафінували в ксилолі, регідрували в низхідних концентраціях етанолу, тричі по 10 хв відмивали в 0,1 М фосфатному буфері (рН 7,4). Для виявлення експресії Vcl-2 зрізи протягом 18 год інкубували у вологій камері при 4°C із первинними мишачими моноклональними антитілами до Vcl-2 щура (mouse IgG1 isotype; “Sigma Chemical”, США). Після відмивання надлишку первинних антитіл в 0,1 М фосфатному буфері зрізи інкубували 60 хв (37°C) зі вторинними антитілами (козячі антитіла до повної молекули IgG миші, кон’юговані з флуоресцеїну ізотіоціонатом (FITC; “Sigma Chemical”, США) у розведенні 1:64.

Експресію p53 виявляли методом подвійної імунофлуоресценції. Для цього регідровані зрізи тимуса впродовж 18 год інкубували у вологій камері при 4°C одночасно з первинними кролячими моноклональними антитілами до p53 щура та мишачими моноклональними антитілами до CD4 щура (“Beckman Coulter”, США), кон’югованими з FITC, промивали 0,1 М фосфатним буфером і заключали в суміш гліцерину та фосфатного буфера (9:1) для подальшої люмінесцентної мікроскопії.

Vcl-2⁺ та p53⁺-лімфоцити кіркової й мозкової зон тимуса ідентифікували за допомогою флуоресцентного мікроскопа

АХІОСКОР. Зображення вводили в комп’ютерну систему цифрового аналізу VIDAS-386 (“Kontron Elektronik”, Німеччина) [2, 3, 4].

Статистичну значимість відмінностей оцінювали за критерієм t Стьюдента для незалежних вибірок. Результати представлені у вигляді середніх арифметичних і стандартного відхилення.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ішемія–реперфузія головного мозку в контрольних тварин призвела до зниження в кірковій речовині тимуса сумарної щільності як Vcl-2⁻, так і p53-позитивних лімфоцитів, яке було нерівномірним: в 1,4 раза для Vcl-2⁺ та 4 рази – для p53⁺-лімфоцитів (табл.1, 2). Таким чином, співвідношення p53⁺/Vcl-2⁺-лімфоцити зменшилося з 1,69 у контролі до 0,60 при ішемії–реперфузії. Такі зміни обох чинників відбулися за рахунок усіх класів тимоцитів: щільність лімфобластів, великих, середніх, малих Vcl-2⁺ та p53⁺-лімфоцитів зменшилася у 2,0, 1,6, 1,5, 1,3, та в 4,0, 3,9, 6,0, 3,2 раза відповідно. Отже, в цілому депресія проапоптотичного чинника значно переважала над такою протиапоптотичного, що підтверджується результатами визначення вмісту відповідних білків (табл. 3, 4).

Слід відмітити посилення експресії білка Vcl-2 у великих, середніх та малих тимоцитах при зниженні експресії білка p53 у всіх класах тимоцитів.

У кірковій зоні залози щурів із цукровим діабетом сумарна щільність Vcl-2⁺-клітин зросла у 2,9 раза (щільність лімфобластів, великих, середніх і малих лімфоцитів підвищувалась у 2,1, 2,2, 2,2, 3,5 раза відповідно), а p53-лімфоцитів – знизилася в 1,3 раза, винятково за рахунок середніх лімфоцитів. Унаслідок цього співвідношення p53⁺/Vcl-2⁺-лімфоцити становило 0,47.

За цих експериментальних умов експресія білка Vcl-2 підвищилася тільки у великих тимоцитах, а зниження експресії білка p53 виявлено в середніх і малих.

Таблиця 1. Щільність Vcl-2⁺-лімфоцитів (на 1 мм²) у тимусі щурів зі стрептозотациніндукованим діабетом, ускладненим ішемічно-реперфузійним пошкодженням головного мозку (M ± m)

Група спостереження	Сумарна щільність Vcl-2 ⁺ -клітин	Vcl-2 ⁺ -лімфо-бласти	Лімфоцити		
			Vcl-2 ⁺ -великі	Vcl-2 ⁺ -середні	Vcl-2 ⁺ -малі
Кіркова зона					
Контроль	59,2±3,87	4,00±0,44	6,55±0,59	16,0±1,23	32,3±2,35
Ішемія–реперфузія	41,5±2,45*	2,01±0,23*	4,16±0,36*	10,9±0,78*	24,4±1,57*
Діабет	170±8,02*	8,24±0,79*	14,3±1,14*	35,3±2,15*	112±5,91*
Діабет та ішемія–реперфузія	54,9±3,84**	3,02±0,26**	4,88±0,53**	11,7±0,98**	35,1±2,65**
Медулярна зона					
Контроль	36,1±3,28	1,45±0,37	3,70±0,68	10,0±0,98	21,0±1,75
Ішемія–реперфузія	30,1±2,94	0,99±0,21	3,73±0,49	7,10±0,78*	18,3±1,97
Діабет	34,6±4,14	0,48±0,17*	2,71±0,46	9,20±1,15	22,2±2,18
Діабет та ішемія–реперфузія	49,0±4,83**	2,73±0,46**	4,24±0,59**	9,28±1,15	32,7±3,40**

Примітки. Тут і в табл. 2–4 *P<0,05 щодо контролю, ** – щодо значень тварин із цукровим діабетом

Отже, зазначені зміни про/антиапопто-тичного потенціалу реалізуються головним чином внаслідок змін кількості Vcl-2⁺- та p53⁺-позитивних тимоцитів і меншою мірою – ступеня експресії відповідних білків.

На нашу думку, виявлене у тварин із діабетом посилення антиапоптотичного потенціалу тимоцитів може лежати в основі погіршення процесів їх селекції і відображати активацію аутоімунних процесів.

Реакція досліджених регуляторів апоптозу на ішемію–реперфузію головного мозку у тварин із цукровим діабетом

кількісно відрізнялася від такої в контрольних щурів: сумарна щільність Vcl-2⁺-лімфоцитів знизилася в 3,1 раза, а p53⁺-лімфоцитів – у 2,3 раза (лімфобластів, великих, середніх і малих тимоцитів – у 2,7, 2,9, 3,0, 3,2 раза відповідно для Vcl-2⁺ та в 1,4, 2,5, 2,2, 2,5 раза – для p53⁺). Таким чином, на відміну від контрольних тварин, в яких ішемія–реперфузія мозку значно знизилася сумарну щільність p53⁺-лімфоцитів, у щурів із діабетом кількісно переважало зниження сумарної щільності Vcl-2⁺-тимоцитів. Однак внаслідок тих змін, які

Таблиця 2. Щільність p53⁺-лімфоцитів (на 1 мм²) у тимусі щурів зі стрептозотациніндукованим діабетом, ускладненим ішемічно-реперфузійним пошкодженням головного мозку (M ± m)

Група спостереження	Сумарна щільність p53 ⁺ -клітин	p53 ⁺ -лімфобла-сти	Лімфоцити		
			p53 ⁺ -великі	p53 ⁺ -середні	p53 ⁺ -малі
Кіркова зона					
Контроль	100±5,88	4,37±0,45	8,20±0,63	35,4±2,50	51,3±3,21
Ішемія–реперфузія	25±1,80*	1,08±0,16*	2,12±0,26*	5,88±0,53*	16±1,25*
Діабет	80±5,45*	4,35±0,54	8,16±0,83	17,1±1,41*	50,0±3,81
Діабет та ішемія–реперфузія	34±2,44**	3,16±0,34**	3,25±0,36**	7,81±0,66**	19,8±1,42**
Медулярна зона					
Контроль	35,6±3,50	0,82±0,24	3,51±0,62	7,92±1,17	23±2,19
Ішемія–реперфузія	54±3,69*	2,78±0,36*	4,13±0,47	13±1,09*	34±2,55*
Діабет	11,7±1,14*	0,26±0,11*	0,24±0,10*	2,67±0,57*	8,51±1,66*
Діабет та ішемія–реперфузія	23±1,76**	1,37±0,28**	1,89±0,36**	5,31±0,75**	14,4±1,85**

виникли під впливом діабету, співвідношення p53⁺/Vcl-2⁺-лімфоцити становило 0,62, тобто не відрізнялося від значень у контрольних тварин. Проте аналіз експресії відповідних білків дає змогу дійти висновку, що істотно пригнічуються апоптотичні процеси, оскільки зменшення експресії білка p53 відбувається в усіх субпопуляціях тимоцитів, а Vcl-2 – лише у великих і малих тимоцитах.

У мозковій зоні тимуса контрольних тварин співвідношення p53⁺/Vcl-2⁺-лімфоцити становило 0,97. У відповідь на ішемію–реперфузію мозку підвищилася сумарна щільність p53⁺-позитивних тимоцитів (в 1,5 раза) внаслідок збільшення щільності лімфобластів, середніх і малих клітин у 3,4, 1,6, 1,5 раза при незмінній щільності Vcl-2⁺

тимоцитів. Серед них на таке втручання відреагували зниженням в 1,4 раза лише середні лімфоцити, що не вплинуло на сумарний показник. Співвідношення p53⁺/Vcl-2⁺-лімфоцити у тварин цієї експериментальної групи становило 1,79, що мало б свідчити на користь посилення апоптозу. Однак аналіз експресії білка Vcl-2 показав її посилення в усіх класах тимоцитів, а білка p53 – тільки в середніх і малих, що до деякої міри нівелює наслідки зростання щільності p53⁺-тимоцитів.

У тварин із цукровим діабетом сумарна щільність p53⁺-позитивних тимоцитів знизилася втричі за рахунок лімфобластів, великих, середніх і малих клітин, щільність яких зменшилася в 3,2, 15, 3,0 та 2,7 раза відповідно. Щільність Vcl-2⁺-позитивних

Таблиця 3. Вміст білка Vcl у тимоцитах щурів зі стрептозотоциніндукованим діабетом, ускладненим ішемічно-реперфузійним пошкодженням головного мозку (M±m)

Група спостереження	Лімфобласти	Лімфоцити		
		великі	середні	малі
Кіркова зона				
Контроль				
сумарний вміст	2,706±0,015	2,447±0,009	2,095±0,008	1,394±0,009
питомий вміст	0,693±0,011	0,639±0,008	0,591±0,005	0,499±0,003
Ішемія–реперфузія				
сумарний вміст	2,736±0,020	2,503±0,012*	2,149±0,009*	1,391±0,008
питомий вміст	0,723±0,017	0,697±0,010*	0,638±0,006*	0,520±0,003*
Діабет				
сумарний вміст	2,710±0,013	2,476±0,008*	2,102±0,008	1,389±0,007
питомий вміст	0,699±0,009	0,674±0,007*	0,597±0,004	0,503±0,002
Діабет та ішемія–реперфузія				
сумарний вміст	2,728±0,014	2,449±0,011	2,107±0,011	1,364±0,009**
питомий вміст	0,708±0,015	0,644±0,009**	0,591±0,007	0,493±0,002**
Мозкова зона				
Контроль				
сумарний вміст	2,631±0,040	2,407±0,019	2,071±0,016	1,390±0,017
питомий вміст	0,649±0,030	0,611±0,016	0,576±0,010	0,503±0,005
Ішемія–реперфузія				
сумарний вміст	2,778±0,030*	2,461±0,018*	2,148±0,014*	1,390±0,013
питомий вміст	0,713±0,026	0,660±0,017*	0,637±0,010*	0,526±0,004*
Діабет				
сумарний вміст	2,737±0,049	2,422±0,018	2,090±0,013	1,358±0,014
питомий вміст	0,713±0,033	0,640±0,014	0,581±0,007	0,493±0,004
Діабет та ішемія–реперфузія				
сумарний вміст	2,659±0,022	2,427±0,014	2,105±0,014	1,341±0,011
питомий вміст	0,660±0,015	0,618±0,013	0,599±0,009	0,479±0,003**

тимоцитів, як сумарна, так і в межах окремих субпопуляцій, не відрізнялася від такої у тварин контрольної групи, за винятком зниження у 2,5 раза кількості лімфобластів. Отже, як і в кірковій зоні, у мозковій знизилася потужність проапопто-тичного чинника, про що свідчить також співвідношення p53⁺/Vcl-2⁺-лімфоцити, яке становило 0,34. Достовірних змін експресії білків Vcl-2 та p53 не виявлено в жодному класі тимоцитів. Таким чином, у тварин цієї експериментальної групи коливання про/антиапоптотичного потенціалу тимоцитів мозкової зони відбулися внаслідок змін сумарної кількості клітин, здатних до експресії того чи іншого маркера.

Те саме спостерігалось і в мозковій зоні тимуса щурів, яким на тлі діабету моделю-

вали ішемію–реперфузію головного мозку – ступінь експресії білків у тимоцитах практично не змінився (за винятком експресії Vcl-2 у малих тимоцитах), однак щільність усіх класів Vcl-2⁺- та p53⁺-тимоцитів зросла порівняно з групою щурів з діабетом. При цьому сумарна щільність Vcl-2⁺-тимоцитів навіть перевищувала таку в контрольних тварин. У групі тварин із діабетом сумарна щільність p53-лімфоцитів підвищилася вдвічі, а лімфобластів, великих, середніх і малих клітин – у 5,3, 8,2, 2,0, 1,7 раза відповідно. Приріст сумарної щільності Vcl-2⁺-тимоцитів становив 1,4 раза, зокрема, лімфобластів, великих і малих клітин – 5,7, 1,6, 1,5 раза відповідно.

Отже, реакція гена p53 у тимоцитах мозкової зони щурів із цукровим діабетом

Таблиця 4. Вміст білка p53 у тимоцитах щурів зі стрептозотоніндукованим діабетом, ускладненим ішемічно-реперфузійним пошкодженням головного мозку (M ± m)

Група спостереження	Лімфобласти	Лімфоцити		
		великі	середні	малі
Кіркова зона				
Контроль				
сумарний вміст	2,688±0,014	2,504±0,011	2,201±0,006	1,471±0,007
питомий вміст	0,670±0,013	0,713±0,010	0,688±0,005	0,567±0,003
Ішемія–реперфузія				
сумарний вміст	2,623±0,025*	2,446±0,015*	2,052±0,011*	1,331±0,010*
питомий вміст	0,582±0,021*	0,642±0,013*	0,568±0,007*	0,472±0,003*
Діабет				
сумарний вміст	2,715±0,016	2,496±0,012	2,143±0,010*	1,385±0,009*
питомий вміст	0,698±0,012	0,698±0,011	0,617±0,006*	0,518±0,003*
Діабет та ішемія–реперфузія				
сумарний вміст	2,710±0,017	2,440±0,015**	2,077±0,013**	1,360±0,010**
питомий вміст	0,636±0,013**	0,634±0,014**	0,574±0,006**	0,479±0,003**
Мозкова зона				
Контроль				
сумарний вміст	2,651±0,053	2,461±0,018	2,077±0,019	1,330±0,015
питомий вміст	0,667±0,047	0,665±0,018	0,567±0,012	0,474±0,005
Ішемія–реперфузія				
сумарний вміст	2,736±0,018	2,487±0,015	2,150±0,010*	1,380±0,010*
питомий вміст	0,735±0,016	0,698±0,013	0,643±0,007*	0,518±0,003*
Діабет				
сумарний вміст	2,627±0,080	2,397±0,064	2,061±0,019	1,375±0,022
питомий вміст	0,600±0,084	0,572±0,044	0,564±0,011	0,481±0,006
Діабет та ішемія–реперфузія				
сумарний вміст	2,644±0,027	2,443±0,024	2,063±0,018	1,349±0,017
питомий вміст	0,629±0,019	0,644±0,022	0,570±0,012	0,474±0,004

на ішемічно-реперфузійне пошкодження головного мозку була схожою на таку в контрольних щурів. Водночас, незважаючи на відсутність змін щільності Bcl-2⁺-тимоцитів у відповідь на ішемію–реперфузію головного мозку в контрольних тварин, у щурів із діабетом значення цього показника збільшилося внаслідок чого співвідношення p53⁺/Bcl-2⁺-лімфоцити (0,47), хоча й стало дещо вищим, ніж у тварин із діабетом, залишалось значно нижчим порівняно з контролем. Таким чином, як і в кірковій речовині, зниження активності чинника, що забезпечує апоптоз, може бути ознакою погіршеної селекції тимоцитів і прояву аутоімунного процесу.

ВИСНОВКИ

1. У кірковій зоні тимуса контрольних тварин після ішемії–реперфузії головного мозку за сумарною оцінкою змін щільності p53⁺- та Bcl-2⁺-тимоцитів і ступеня експресії в них відповідних білків депресія проапоптотичного чинника значно переважає над такою протиапоптотичного. У щурів із чотиримісячним цукровим діабетом виявлено зниження проапоптотичної активності головним чином внаслідок змін співвідношення щільності p53⁺- та Bcl-2⁺-тимоцитів, а у тварин із діабетом, ускладненим ішемією–реперфузією головного мозку – більшою мірою за рахунок змін експресії білків-маркерів апоптозу.

2. У мозковій зоні тимуса контрольних щурів за умов ішемічно-реперфузійного пошкодження головного мозку підвищення сумарної щільності p53⁺-тимоцитів (за рахунок усіх досліджених класів клітин) нівелюється посиленням експресії білка Bcl-2 у всіх класах лімфоцитів. Цукровий діабет у цій зоні знижує сумарну щільність і щільність усіх класів p53⁺-тимоцитів, не впливаючи на таку Bcl-2⁺-клітин та експресію обох досліджених маркерів апоптозу. При поєднанні цукрового діабету та ішемії–реперфузії головного мозку підвищується

щільність як p53⁺-, так Bcl-2⁺-тимоцитів (останніх – вище від рівня в контрольних щурів), при відсутності змін експресії відповідних білків.

А.В. Ткачук

ВЛИЯНИЕ СТРЕПТОЗОТОЦИНИНДУЦИРОВАННОГО ДИАБЕТА И НЕПОЛНОЙ ГЛОБАЛЬНОЙ ИШЕМИИ МОЗГА НА АПОПТОЗ В ТИМУСЕ КРЫС

Исследовано влияние неполной глобальной ишемии–реперфузии головного мозга на активность про- и антиапоптотических процессов в тимocyтах по интенсивности экспрессии белков p53 и Bcl-2. Показано, что в корковой зоне тимуса крыс с четырехмесячным сахарным диабетом, а также у контрольных крыс и крыс с сахарным диабетом после ишемии–реперфузии головного мозга, в целом, преобладают антиапоптотические процессы. В мозговой зоне железы крыс с диабетом, осложненным и неосложненным ишемией–реперфузией головного мозга, также превалируют антиапоптотические механизмы, однако в меньшей мере, чем в корковой.

Ключевые слова: сахарный диабет, ишемия–реперфузия головного мозга, тимус, апоптоз.

A.V. Tkachuk

EFFECT OF STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES AND INCOMPLETE GLOBAL BRAIN ISCHEMIA ON APOPTOSIS IN THE RATS THYMUS

The influence of incomplete global ischemia-reperfusion of the brain on the activity of pro- and antiapoptotic processes in the thymocytes by the intensity of p53 and Bcl-2 - proteins expressions has been investigated. It has been shown that in the cortical zone of thymus of rats with a four-month diabetes, as well as in the control rats and rats with diabetes mellitus after brain ischemia, the antiapoptotic processes are dominated. In the medullary zone of the gland in rats with diabetes, complicated and uncomplicated with brain ischemia-reperfusion the antiapoptotic mechanisms predominate too, but to a lesser extent than in the cortical zone.

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бояджян А.С., Аракуелова Э.А., Айвазян В.А., Манукян Л.А. Интерлейкины и хемокины при остром ишемическом инсульте, отягощенном и не отягощенном диабетом // Цитокины и воспаление. – 2008. – 7, № 1. – С. 40–43.

2. Камышный А.М. Влияние экспериментального сахарного диабета на особенности экспрессии иммунной субъединицы протеасомы LPM-2 и проапоптотического белка P53 в тимусе у крыс со спонтанной гипертензией // Запорож. мед. журн. – 2009. – №1 (52). – С. 17–20.
3. Камышный А.М., Колесник Ю.М., Абрамов А.В., Калиниченко Н.А. Характеристика экспрессии белка Bcl-2 в тимусе у крыс с экспериментальным сахарным диабетом // Клін. анатомія та оперативна хірургія. – 2007. – №1. – С. 68–71.
4. Камышный А.М., Колесник Ю.М., Абрамов А.В. Участие индуцибельной NO-синтазы и белка Bcl-2 в регуляции апоптоза тимоцитов у потомства крыс с экспериментальным гестационным диабетом // Патологія. – 2006. – 3, №3. – С.23–26.
5. Константинова Н.А., Скворцова В.И., Еремін І.І., Константинова Е.В., Комаров А.Н. Аутоиммунные механизмы при ишемии // Аллергология и иммунология. – 2005. – 6, №2. – С. 147–149.
6. Сашук М.М., Ткачук С.С. Реорганізація структури лімфоїдної популяції вилочкової залози неповною глобальною ішемією мозку та її корекція емоксипіном в експерименті // Клін. анатомія та оперативна хірургія. – 2006. – 5, №3. – С. 45–51.
7. Скибо Г.Г. Использование различных экспериментальных моделей для изучения клеточных механизмов ишемического поражения мозга // Патологія. – 2004. – 1, №1. – С. 22–30.
8. Geenen V., Brilot F. Role of the thymus in the development of tolerance and autoimmunity towards the neuroendocrine system // Ann. N.Y.Acad. Sci. – 2003. – 992. – P. 186–195.
9. Geenen V., Brilot F., Louis C., Hansenne I., Renard Ch., Martens H. Importance of a thymus dysfunction in the pathophysiology of type 1 diabetes // Rev. Med. Liege. – 2005. – 60, № 5–6. – P. 291–295.
10. Horwitz M.S., Ilic A., Fine C., Rodriguez E., Sarvetnick N. Presented antigen from damaged pancreatic beta cells activates autoreactive T cells in virus-mediated autoimmune diabetes // J. Clin. Invest. – 2002. – 109, №1. – P. 79–87.
11. Hughes P., Bouillet P., Strasser A. Role of Bim and other Bcl-2 family members in autoimmune and degenerative diseases // Curr. Dir. Autoimmun. – 2006. – 9. – P. 74–94.
12. Liadis N., Murakami K., Eweida M., Elford A.R., Sheu L., Gaisano H.Y., Hakem R., Ohashi P.S., Woo M. Caspase-3-dependent β -cell apoptosis in the initiation of autoimmune // Diabet. Mellitus Mol. Cell. Biol. – 2005. – 25, №9. – P. 3620–3629.
13. Lin M., Yin N., Murphy B., Medof M.E., Segerer S., Heeger P.S., Schroppe B. Immune Cell-Derived C3 Is Required for Autoimmune Diabetes Induced by Multiple Low Doses of Streptozotocin // Diabetes. – 2010. – 59, №9. – P.2247–2252.
14. Marsden V., Strasser A. Control of apoptosis in the immune system: Bcl-2, BH3-only proteins and more // Annu. Rev. Immunol. – 2003. – 21. – P. 71–105.
15. Mic A.A., Mic F.A., Tatu C.A., Ionac M., Ordodi V.L., Paunescu V. Indomethacin inhibits thymic involution in mice with streptozotocin-induced diabetes // Compar. Med. – 2007. – 57, № 5. – P. 476–481.
16. Willis S., Day C., Hinds M., Huang D. The Bcl-2-regulated apoptotic pathway // J. Cell. Sci. – 2003. – 116. – P. 4053–4056.

Буковин. мед. ун-т, Чернівці
E-mail: vfmyslickij@rambler.ru

Матеріал надійшов до
редакції 02.09.2011