

УДК: 616.31-001.17:678.048:611.36

© Черкасов Е.В., Гунас І.В., Черешнюк І.Л., Лисенко Д.А., 2012

**ОСОБЛИВОСТІ КЛІТИННОГО ЦИКЛУ КЛІТИН ТИМУСУ ЩУРІВ ПІСЛЯ ОПІКОВОГО УРАЖЕННЯ ШКІРИ****\*Черкасов Е.В., Гунас І.В., Черешнюк І.Л., Лисенко Д.А.***\*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця; Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова*

**Черкасов Е.В., Гунас І.В., Черешнюк І.Л., Лисенко Д.А.** Особливості клітинного циклу клітин тимусу щурів після опікового ураження шкіри // Український морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, № 3. – С. 109-113.

В статті представлені результати дослідження показників кінетики клітинного циклу клітин тимусу щурів на фоні термічного опікового ушкодження та застосування 0,9 % розчину NaCl. Виявлено, що опікове ураження через 1 добу після опікової травми супроводжується суттєвими змінами проліферативної активності клітин тимусу у вигляді збільшення кількості клітин з фрагментованою ДНК (апоптоз), пригнічення синтезу ядерної ДНК (фаза S), а також зменшення індексу проліферації (IP). Через 3 доби відмічається зменшення показників фази G0G1 ( $p < 0,01$ ), збільшення кількості клітин в S фазі ( $p < 0,01$ ) та зменшення клітин із ознаками фрагментації ДНК (SUB-G0G1) ( $p < 0,05$ ). На фоні застосування 0,9 % розчину NaCl через 7, 14, 21 та 30 діб після опікового ураження шкіри всі показники клітинного циклу клітин тимусу статистично значуще не відрізнялись від аналогічних показників у групі без опіку.

**Ключові слова:** тимус, клітинний цикл, опік, ДНК-цитометрія.

**Черкасов Э.В., Гунас И.В., Черешнюк И.Л., Лисенко Д.А.** Особенности клеточного цикла клеток тимуса крыс после ожогового поражения кожи // Український морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, № 3. – С. 109-113.

В статье представлены результаты исследования показателей кинетики клеточного цикла клеток тимуса крыс на фоне термического ожогового повреждения и применения 0,9 % раствора NaCl. Выявлено, что ожоговое повреждение через 1 сутки после ожоговой травмы сопровождается значительными изменениями пролиферативной активности клеток тимуса в виде увеличения количества клеток с фрагментированной ДНК (апоптоз), угнетения синтеза ядерной ДНК (фаза S), а так же уменьшения индекса пролиферации (IP). Через 3 суток отмечается уменьшение показателей фазы G0G1 ( $p < 0,01$ ), увеличение количества клеток в S фазе ( $p < 0,01$ ) и уменьшение клеток с признаками фрагментации ДНК (SUB-G0G1) ( $p < 0,05$ ). На фоне использования 0,9 % раствора NaCl через 7, 14, 21 та 30 суток после ожогового поражения кожи все показатели клеточного цикла клеток тимуса статистически значимо не отличались от аналогичных показателей в группе без ожога.

**Ключевые слова:** тимус, клеточный цикл, ожог, ДНК-цитометрия.

**Cherkasov E.V., Gunas I.V., Cheresnyuk I.L., Lysenko D.A.** Features of thymus cells cell cycle in rats after burn lesion of a skin // Український морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, № 3. – С. 109-113.

The article presents results of a study of the kinetics of thymus cells cell cycle parameters in rats on a background of thermal burn injury and the use of 0,9 % solution of NaCl. Found that burn injury damage after 1 day after burn injury is accompanied by significant changes in proliferative activity of thymus cells as increasing the number of cells with fragmented DNA (apoptosis), inhibition of synthesis of nuclear DNA (phase S), and reduce of proliferation index (IP). After 3 days observed decrease of phase G0G1 ( $p < 0,01$ ), increasing the number of cells in S phase ( $p < 0,01$ ) and reduction of cells with signs of DNA fragmentation (SUB-G0G1) ( $p < 0,05$ ). On the background of 0,9 % NaCl solution usage after 7, 14, 21 and 30 days after burn injury to the skin all parameters of cell cycle thymus cells not difference statistically significantly from similar parameters in the group without burn injury.

**Key words:** thymus, cell cycle, burn, DNA cytometry.

Тимус як один з ключових органів, що забезпечує гомеостаз організму в цілому та виконує важливу роль в розвитку захисних реакцій при багатьох патологічних станах є одночасно й ефектором і мішенню пошкодження при опіковій хворобі [5]. В загальному тимус відіграє ключову роль у формуванні імунітету, імунної відповіді у будь якого віці, а також забезпечує виконання важливої функції відновлення гомеостазу після впливу пошкоджуючих факторів [8]. Для кожного виду ураження описуються окремі особливі форми імунної відповіді, зокрема й реакції тимусу, що вимагає диференційованого підходу до вивчення та спроб корекції. Саме основна роль ураження імунної системи й, окремо, тимусу встановлена як експериментально так і при клінічних дослідженнях призводить до комплекс-

сного імунодефіциту, хоча більшість дослідників вказують на основну роль пригнічення саме Т-клітинного імунітету, тобто тимусзалежних клітин [1, 6, 9]. Даний імунодефіцит призводить до розвитку місцевих і загальних інфекційних ускладнень, що практично 100 % ускладнюють перебіг опікової хвороби, є надзвичайно важкими та суттєво погіршують прогноз цього захворювання [10]. Тому вивчення морфологічних і патофізіологічних змін тимусу на фоні опікової хвороби дозволить окреслити нові напрями терапії цього патологічного стану. Одиначні дослідження присвячені дослідженню показників клітинного циклу в тимусі проведени в 70-х роках за методиками, що є недостатніми відносно об'єктивної оцінки поділу клітин [3].

**Мета роботи** – вивчення за допомогою ме-

тоду проточної ДНК-цитометрії динаміки показників клітинного циклу та фрагментації ДНК клітин тимусу у щурів яким корекція наслідків дермального поверхневого опіку площею 21-23 % проводилась лише 0,9 % розчином NaCl.

**Матеріали та методи.** Експериментальне дослідження динаміки показників клітинного циклу та фрагментації ДНК клітин тимусу при опіковій хворобі (через 1, 3, 7, 14, 21 і 30 діб) на тлі застосування 0,9 % розчину NaCl виконано на 72 щурах-самцях лінії Вістар масою 155–160 грамів на базі науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова. Утримання та маніпуляції з тваринами проводили у відповідності до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), також керувалися рекомендаціями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985) і положеннями «Правил доклінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів (GLP)». Тварини були розділені на 2 групи: I – щури без термічної травми, яким проводилась інфузія 0,9% розчину NaCl; II – тварини з опіком, яким також проводилась інфузія 0,9% розчину NaCl.

Опік (після відповідної премедикації) викликали шляхом прикладання до бічних поверхонь тулуба тварин чотирьох мідних пластинок (по дві пластинки з кожного боку), які попередньо тримали протягом шести хвилин у воді з постійною температурою 100 °С. Загальна площа опіку у щурів зазначеної маси складала 21-23 % при експозиції 10 сек, що є достатнім для формування опіку II ступеня – дермального поверхневого опіку (колішній III А ступінь) та розвитку шокового стану середнього ступеня важкості.

0,9 % розчин NaCl вводили внутрішньовенно протягом 5-6 хв. у дозі 10 мл/кг маси тіла. Інфузію проводили у нижню порожнисту вену, для чого виконували її катетеризацію в асептичних умовах через стегнову вену. Катетер, встановлений у стегновій вені, підшивали під шкіру. Його просвіт по всій довжині заповнювали титрованим розчином гепарину (0,1 мл гепарину на 10 мл 0,9 % розчину NaCl) після кожного введення 0,9 % розчину NaCl. Перше введення 0,9 % розчину NaCl здійснювали через 1 годину після моделювання патологічного стану, наступні інфузії виконували щоденно впродовж 7 діб. Забір матеріалу проводився під наркозом. У тварин після декапітації робили розтин грудної порожнини і вирізали за допомогою леза невеликі шматочки тимуса.

Вміст ДНК в ядрах клітин тимуса щурів визначався методом проточної цитометрії. Суспензії ядер з клітин тимуса отримували за допомогою спеціального розчину для дослідження ядерної ДНК CyStain DNA фірми Partec, Німеччина відповідно до протоколу-інструкції виробника. Даний розчин дозволяє швидко та одно-

часно виконувати екстракцію ядер і маркувати ядерну ДНК діамідинофеніліндолом (англ. DAPI), який входить до його складу.

У процесі виготовлення нуклеарних суспензій використовувались спеціальні одноразові фільтри CellTrics 50 мкм (Partec, Німеччина).

Проточний аналіз виконувався на багатофункціональному науково-дослідному проточному цитометрі "Partec PAS" фірми Partec, Німеччина в науково-дослідному центрі Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

Для збудження флуоресценції DAPI застосовувалось УФ-випромінювання. З кожного зразка нуклеарної суспензії аналізу підлягало 20 тис. подій.

Розподілення ДНК, що відображає клітинний цикл та фрагментацію ДНК показані на сторінці з однією гістограмою з використанням лінійної шкали.

Циклічний аналіз клітин виконувався засобами програмного забезпечення FloMax (Partec, Німеччина) у повній цифровій відповідності. Цифрова відповідність експериментальним даним виконана згідно математичної моделі. Цифровий результат показаний у вікні циклічного аналізу клітин за алгоритмом клітинного циклу разом з графічним представленням фаз G0G1, S, G2+M та експериментальними даними.

Кількісні результати клітинного циклу:

G0G1 – відсоткове співвідношення клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу. На ДНК-гістограмах ділянка G0G1 позначена як G1% і вказує на відсоток ядер клітин з вмістом ДНК=2с.

S – відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу. На ДНК-гістограмах показник S позначений як S% і вказує на відсоток ядер клітин з вмістом ДНК > 2с та < 4с.

G2+M – відсоткове співвідношення фази G2+M до всіх клітин клітинного циклу. На ДНК-гістограмах показник G2+M позначений як G2M% і вказує на клітини в яких відбувається підготовка до поділу (ДНК=4с).

Визначення фрагментації ДНК виконано програмними засобами FloMax (Partec, Німеччина) шляхом виділення SUB-G0G1 ділянки на ДНК гістограмах – RN1 перед піком G0G1 яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК < 2с. Це відсоток ядер клітин у стані апоптозу.

IP – показник проліферації (проліферативний індекс), який визначається за сумою показників S+G2+M. Чим більші його значення, тим інтенсивніше проліферація й навпаки – чим менші значення, тим менше проліферативна активність.

BP – блок проліферації. Збільшення числа клітин в фазі G2+M при низьких значеннях S-фази свідчить про затримку (блок) проліферації клітинного циклу в стадії G2+M. Цей показник оцінюється по співвідношенню S/(G2+M).

Статистична обробка отриманих результатів була проведена в пакеті "STATISTICA 6.1" (нале-

жить НДЦ ВНМУ імені М.І. Пирогова, ліцензійний № ВХХР901Е246022ФА) із застосуванням непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Оцінювали правильність розподілу ознак за кожним з отриманих варіаційних рядів, середні значення кожної ознаки, що вивчалася та стандартне квадратичне відхилення. Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали за допомогою U-критерія Мана-Уїтні.

**Таблиця 1.** Показники клітинного циклу клітин тимусу на фоні дії опікового ураження шкіри і корекції 0,9 % розчином NaCl ( $M \pm \sigma$ )

Доба	Групи тварин	Показники клітинного циклу					
		G0G1	S	G2+M	IP	SUB-G0G1	BP
1	0,9 % р-н NaCl	70,32± 4,66	8,925± 2,654	20,76± 4,04	29,69± 4,66	2,608± 0,536	0,447± 0,165
	Опік + 0,9 % р-н NaCl	83,12± 4,47 #	4,275± 1,846 #	12,60± 4,93 #	16,88± 3,69 #	11,90± 4,46 #	0,415± 0,325
3	0,9 % р-н NaCl	71,70± 8,70	7,782± 3,357	20,52± 5,64	28,30± 8,70	2,172± 0,788	0,370± 0,085
	Опік + 0,9 % р-н NaCl	65,64± 7,55 *	12,54± 3,48 #, *	21,82± 4,78 *	34,37± 7,55 *	12,03± 3,20 #	0,580± 0,110
7	0,9 % р-н NaCl	70,38± 6,87	8,250± 2,444	21,31± 4,88	29,56± 6,88	2,483± 0,633	0,388± 0,073
	Опік + 0,9 % р-н NaCl	66,52± 5,07 *	11,16± 2,94 *	22,32± 2,86 *	33,48± 5,07 *	5,515± 0,780	0,502± 0,110
14	0,9 % р-н NaCl	69,86± 4,34	8,315± 2,861	21,83± 2,33	30,14± 4,34	2,442± 0,641	0,380± 0,130
	Опік + 0,9 % р-н NaCl	75,47± 8,00	6,317± 2,977	18,21± 5,12 *	24,53± 8,00	3,672± 0,928 *	0,332± 0,080
21	0,9 % р-н NaCl	70,86± 1,91	8,480± 1,269	20,60± 1,32	29,08± 2,01	2,098± 0,871	0,412± 0,060
	Опік + 0,9 % р-н NaCl	75,73± 7,06 *	6,662± 2,086 *	17,61± 5,36	24,27± 7,06	3,233± 0,998 *	0,383± 0,077
30	0,9 % р-н NaCl	71,86± 4,11	7,635± 2,416	20,51± 4,66	28,14± 4,11	2,250± 0,921	0,402± 0,194
	Опік + 0,9 % р-н NaCl	75,73± 5,56 *	6,642± 2,195	17,63± 5,45	24,27± 5,56 *	2,428± 0,736 *	0,442± 0,278

**Примітки:** # – позначена статично значуща різниця із показниками відповідної групи тварин без опіку; \* – позначена статично значуща різниця із показниками групи тварин через 1 добу після опіку шкіри.

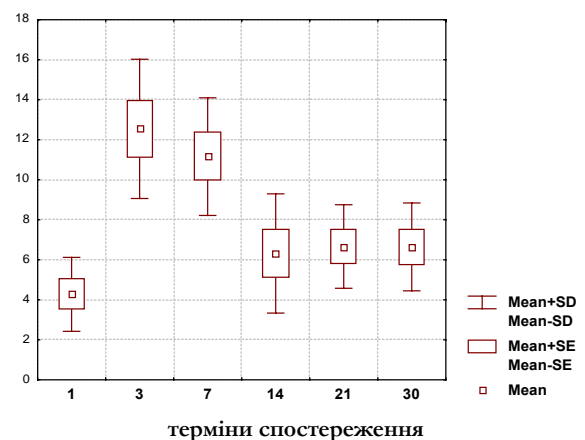
Дані показники вказують на збільшення числа неактивних клітин, що є за даним багатьох дослідників [2] одним із можливих факторів захисту від подальшого пошкодження. Але катастрофічне зниження клітин відбувається в даному випадку і як результат підвищення числа подій в інтервалі SUB-G0G1 більше ніж в 4 рази порівнюючи із контрольною групою, що свідчить про основну роль апоптозу при ушкодженні тимусу на фоні опіку та відповідає даним отриманим нами при морфологічному дослідженні препаратів отриманих в ті ж терміни спостереження.

Отже, можемо зробити висновок, що при опіковому ураженні основне ушкодження клітин тимусу відбувається шляхом апоптозу, із збільшенням числа клітин які знаходяться в неактивному стані. Але також статистично значуще зменшується число клітин, які перебувають в інтервалі S ( $p < 0,01$ ), що свідчить про недостатнє відновлення популяції пошкоджених клітин, як і зменшення індексу проліферації – IP ( $p < 0,05$ ) (рис. 1). Про те, що зафіксовані зміни є комбінацією механізмів ушкодження й захисту може

### Результати дослідження та їх обговорення.

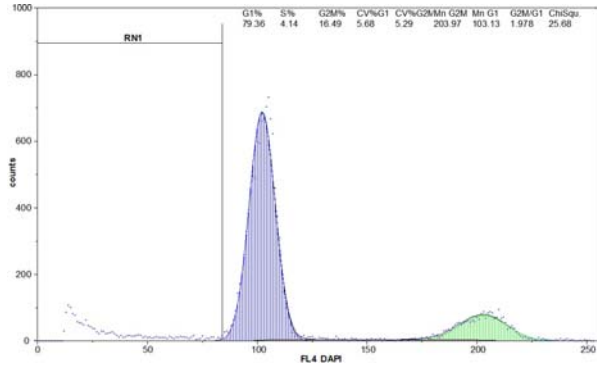
За отриманими результатами (таблиця 1) можемо зробити висновок, що при стандартній корекції 0,9 % розчином NaCl через добу після опікового ураження шкіри відбувається суттєве порушення клітинного циклу клітин тимусу, яке полягає в статистично значущому підвищенні числа клітинних подій в фазі G0G1 ( $p < 0,05$ ), G2+M ( $p < 0,05$ ) та, особливо, підвищення числа подій в інтервалі SUB-G0G1 ( $p < 0,01$ ) (див. табл. 1).

свідчити незмінний показник блоку проліферації BP ( $p > 0,05$ ) на фоні опіку та застосування 0,9 розчину NaCl.



**Рис. 1.** Динаміка показників фази S клітин тимусу на фоні опіку шкіри та застосування в перші 7 діб 0,9 % розчину NaCl.

На рисунку 2 представлено приклад ДНК-гістограми тимоцитів через добу спостереження на тлі застосування 0,9 % розчину NaCl, де рівень показнику інтервалу SUB-G0G1 (фрагментація ДНК) склав 9,07 % із вираженим підвищенням рівня апоптозу в порівнянні із показниками без опікового ураження шкіри.



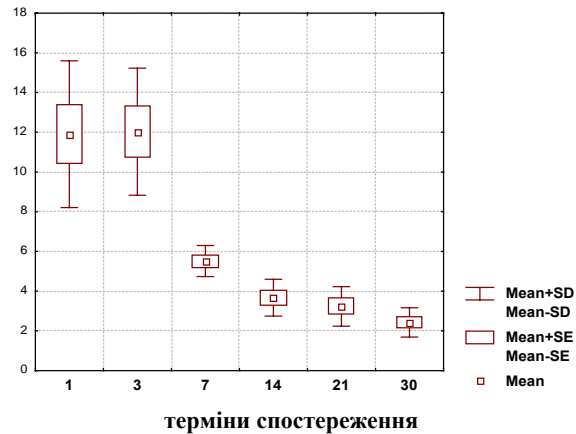
**Рис. 2.** ДНК-гістограма ядерної суспензії клітин тимусу через добу після опікової травми шкіри на тлі застосування 0,9 % розчину NaCl. RN1 (SUB-G0G1, фрагментація ДНК) = 9,07 %.

Виявлені нами особливості змін клітинного циклу вказують на суттєве uszkodження основних параметрів поділу клітин тимусу (синтезу ДНК, проліферації), основним механізмом яких являється запуск механізму апоптозу. Тобто при опіковому ураженні через добу нами зафіксоване суттєве зростання саме клітин, які перебували в інтервалі SUB-G0G1, поряд з цим зростає кількість неактивних клітин, що вказує на можливий запуск саме цього шляху внутріклітинного захисту від токсичних субстанцій, але незбалансованість між показниками апоптозу та синтезу вказує на недостатню компенсацію ендогенними механізмами захисту.

При подальшому розвитку патологічного процесу через 3 доби відбувається статистично значуще зменшення клітин в фазу G0G1 ( $p < 0,01$ ) за рахунок збільшення клітин в фазі S ( $p < 0,01$ ), тобто включається захисний механізм і збільшується проліферативний потенціал на що вказує й тенденція зростання індексу проліферації в порівнянні з першою добою після опікового uszkodження ( $p = 0,065$ ), а також зростання кількості клітин в фазі G2+M. Проте не зважаючи на ці позитивні тенденції показники інтервалу SUB-G0G1 залишаються статистично значуще вищими від показників групи без опіку ( $p < 0,05$ ), що можливо інтерпретувати як збереження високого рівня апоптозу внаслідок самого патологічного процесу (рис. 3).

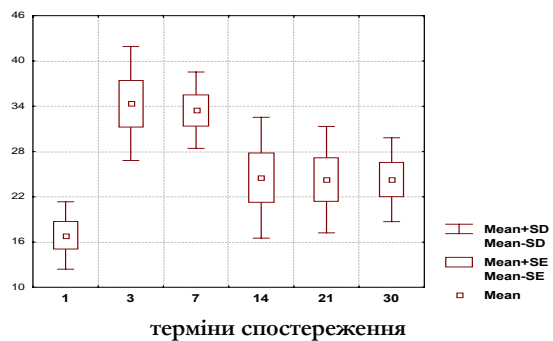
У подальшому через 7 діб спостереження тенденція до нормалізації всіх показників клітинного циклу зберігалась, що проявилось у подальшому зниженні кількості клітин в інтервалі SUB-G0G1 в порівнянні із першою добою після опіку ( $p < 0,05$ ), підвищенні кількості клітин в фазі S ( $p < 0,05$ ), та зменшенні клітин в неактивну фазу G0G1 ( $p < 0,05$ ), відповідно зберігалась і позитивна тенденція відносно збільшення IP

відносно вихідних показників опікового ураження ( $p < 0,05$ ). Вже через 7 діб дослідження всі показники клітинного циклу суттєво не відрізнялись від таких які спостерігались у групі без опіку, тобто компенсація опікового ураження за даними ДНК-цитометрії відбувається через 7 діб.



**Рис. 3.** Динаміка показників інтервалу SUB-G0G1 клітин тимусу на фоні опіку шкіри та застосування в перші 7 діб 0,9 % розчину NaCl.

Через 14, 21 та 30 діб основні показники клітинного циклу є такими, що не відрізняються від показників групи контролю. Хоча за окремими показниками зберігалась відмінність порівняно із показниками 1-ї доби – інтервал SUB-G0G1 через 14 діб спостереження виявився таким, що статистично значуще відрізняється від цього ж показника через 1-у добу ( $p < 0,05$ ), а ось індекс проліферації ( $p = 0,078$ ) (рис. 4) та фаза G0G1 ( $p = 0,078$ ) мали лише незначні тенденції відмінностей в порівнянні із відповідними показниками через 1 добу після опіку шкіри.



**Рис. 4.** Динаміка індексу проліферації клітин тимусу на фоні опіку шкіри та застосування в перші 7 діб 0,9 % розчину NaCl.

Через 21-у добу дослідження зберігалась така ж картина відносно показника інтервалу SUB-G0G1, що статистично значуще відрізнявся від цього ж показника через 1-у добу ( $p < 0,05$ ); а індекс проліферації ( $p = 0,078$ ), фаза S ( $p = 0,058$ ) і фаза G0G1 ( $p = 0,078$ ) мали лише тенденції відмінностей в порівнянні із відповідними показниками через 1 добу після опіку шкіри.

Деяко несподіваними виявились результати

через 30 діб дослідження, коли більш суттєвою виявилась відмінність показників з показниками 1-ї доби спостереження, а саме: фази G0G1 ( $p < 0,05$ ), індексу проліферації IP ( $p < 0,05$ ) та інтервалу SUB-G0G1 ( $p = 0,05$ ), що на нашу думку є ознакою відновлення нормального функціонування та регуляції клітинного циклу клітин тимусу після опікового ураження.

Отримані дані дозволяють зробити висновок про основні закономірності змін показників клітинного циклу на фоні опіку, які встановлені методом ДНК-цитометрії. Найбільш суттєві зміни виявлені через добу опікового ураження, що, здебільше, проявляються в зниженні показників фази S та суттєвого підвищення рівня клітин, які знаходяться в інтервалі SUB-G0G1, тобто посиленій активації апоптозу клітин на фоні суттєвого зниження кількості клітин які перебувають в активному поділі. З одного боку можемо це розцінити як ознаку токсичного ураження, що узгоджується з даними літератури. Але, з іншого боку, дане співвідношення різнонаправлених фаз поділу може бути реалізацією внутрішньоклітинного захисного механізму, що забезпечує швидке відновлення функціональної активності тимусу в подальшому.

Також на користь цієї гіпотези свідчить і відновлення показників через 30 діб спостереження, що суттєво відрізнялись від показників 1-ї доби спостереження на фоні опіку, особливо показників фази G0G1, індексу проліферації IP, інтервалу SUB-G0G1. За даними інших дослідників [7], відновлення показників клітин тимусу не спостерігалось на 8-у добу спостереження, а даних про тривале спостереження за показниками клітинного циклу тимокитів в доступних нам джерелах не виявлено.

Отримані нами дані дослідження показників клітинного циклу клітин тимусу на фоні опіку та застосуванні 0,9 % розчину NaCl дозволили вперше встановити динаміку основних показників поділу клітин, що вказують на суттєві порушення що виникають через 1-у добу, проявляються посиленням апоптозу та суттєвим зниженням синтетичних процесів, які поступово відновлюються й через 7 діб після опіку практично не відрізняються від показників клітинного циклу клітин тимусу тварин, що не зазнали опікового ураження.

#### **Висновки:**

1. Опікове ураження шкіри у щурів через 1 добу після опікової травми на фоні застосування 0,9 % розчину NaCl супроводжується змінами проліферативної активності клітин тимусу у вигляді збільшення кількості клітин з фрагментованою ДНК (апоптоз) в 4,6 разів та пригнічення синтезу ядерної ДНК (фаза S) ( $p < 0,01$ ), а також зменшення індексу проліферації (IP) ( $p < 0,05$ ).

2. Через 3 доби після опікового ураження шкіри на фоні застосування 0,9 % розчину NaCl відмічається зменшення показників фази G0G1 ( $p < 0,01$ ), збільшення кількості клітин в S фазі ( $p < 0,01$ ) та зменшення клітин із ознаками фрагментації ДНК (SUB-G0G1) ( $p < 0,05$ ).

3. На фоні застосування в перші 7 діб після опікового ураження шкіри 0,9 % розчину NaCl через 7, 14, 21 та 30 діб експерименту всі показники клітинного циклу клітин тимусу статистично значуще не відрізнялись від аналогічних показників у групі щурів без опіку шкіри.

Перспективою подальших досліджень є вивчення кінетики клітинного циклу клітин тимусу на фоні різних режимів корекції для виявлення найбільш оптимальних способів лікування.

#### **ЛІТЕРАТУРА:**

1. Артемьев С.А. Онтогенетические особенности механизмов регуляции функциональных возможностей иммунной системы при обширных ожогах у детей : дисс. ... доктор мед. наук : 14.00.37 / Артемьев Сергей Александрович. – Новосибирск, 2009. – 192 с.
2. Тарасов А.Е. Иммунологические аспекты ожоговой болезни в клинике и эксперименте : автореф. дис. ... кандидата мед. наук. : 14.00.36 / Тарасов Александр Евгеньевич. – Владивосток, 2009. – 20 с.
3. Asko-Seljavaara S. Altered cell proliferation in different organs in burned mice // Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Suppl. – 1974. – № 13. – P. 11-21.
4. Barlow Y. T lymphocytes and immunosuppression in the burned patient: a review / Y. Barlow // Burns. – 1994. – № 20. – P. 487-490.
5. Burn enhances toll-like receptor induced responses by circulating leukocytes / Schwacha M.G., Zhang Q., Rani M. [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Med. – 2012. – Vol. 5, № 2. – P. 136-144.
6. D'Elia M. Regulation of glucocorticoid sensitivity in thymocytes from burn-injured mice / M. D'Elia, J. Patenaude, J. Bernier // J. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 296, № 1. – E97-E104.
7. Hale L.P. Histologic and molecular assessment of human thymus / L.P. Hale // Ann. Diagn. Pathol. – 2004. – № 8. – P. 50-60.
8. Pathophysiologic response to severe burn injury / Jeschke M.G., Chinkes D.L., Finnerty C.C. [et al.] // Ann. Surg. – 2008. – Vol. 248, № 3. – P. 387-401.
9. Systemic inflammatory response syndrome and nosocomial infection in trauma / Hoover L., Bochicchio G.V., Napolitano L.M. [et al.] // J. Trauma. – 2006. – Vol. 61, № 2. – P. 310-316.

Надійшла 01.06.2012 р.

Рецензент: проф. С.А.Кашенко