

УДК: 616.37–091.8–092.9:[612.017.1+577.118]

М.В. Ковальцова**ЦИТОКИНЫ, МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТЫ ПРИ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОМ НАРУШЕНИИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БЕРЕМЕННЫХ КРЫС И ИХ ПОТОМСТВА***Харьковский национальный медицинский университет, Украина*

Ковальцова М.В. Цитокины, макро- и микроэлементы при стресс-индуцированном нарушении морфофункционального состояния поджелудочной железы у беременных крыс и их потомства // Украинский морфологический альманах. – 2014. – Том 12, № 2. – С. 17-21.

В поджелудочной железе крыс, находящихся в условиях хронического стресса (до и в период беременности) и у их потомства благодаря морфологическому и биохимическому методам выявлены морфофункциональные изменения: отёк и полнокровие соединительной ткани, дистрофия и деструкция экзо- и эндокриноцитов со снижением морфофункциональной активности части секретирующих клеточных элементов, гипертрофии отдельных островков Лангерганса и сокращение их численности, усиление процесса апоптоза, гемодинамические нарушения; дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов с преобладанием маркерного цитокина Th1-лимфоцитов (ИЛ-12); дисбаланс макро- и микроэлементов в ткани поджелудочной железы (гипер- или гипокальциемия, гипермагниемия, снижение содержания цинка). Подобные морфофункциональные изменения поджелудочной железы у животных, свидетельствуют о том, что хронический стресс беременных крыс является существенным фактором риска развития хронической патологии поджелудочной железы (в том числе и сахарного диабета) в дальнейшем не только у самих крыс, но и у их потомства.

Ключевые слова: хронический иммобилизационный стресс, морфофункциональное состояние поджелудочной железы, беременные крысы и их потомство, цитокины, макро- и микроэлементы

Ковальцова М.В. Цитокини, макро- та мікроелементи при стрес-індукованому порушенні морфофункціонального стану підшлункової залози у вагітних щурів та їх потомства // Український морфологічний альманах. – 2014. – Том 12, № 2. – С. 17-21.

У підшлунковій залозі щурів, що знаходяться в умовах хронічного стресу (до та в період вагітності) та у їхнього потомства завдяки морфологічним та біохімічним методам виявлені морфофункціональні зміни: набряк та повнокров'я сполучної тканини, дистрофія та деструкція екзо- та ендокриноцитів зі зниженням морфофункціональної активності частини секретуючих клітинних елементів, гіпертрофії окремих островців Лангерганса та скорочення їх чисельності, посилення процесу апоптозу, гемодинамічні порушення; дисбаланс про- та протизапальних цитокинів з переважанням маркерного цитокину Th1-лімфоцитів (ІЛ-12); дисбаланс макро- та мікроелементів у тканині підшлункової залози (гіпер- або гіпокальціємія, гіпермагніємія, зниження вмісту цинку). Подібні морфофункціональні зміни підшлункової залози у тварин, свідчать про те, що хронічний стрес вагітних щурів є істотним чинником ризику розвитку хронічної патології підшлункової залози (у тому числі цукрового діабету) не тільки у самих щурів, а й у їх потомства.

Ключові слова: хронічний імобілізаційний стрес, морфофункціональний стан підшлункової залози, вагітні щури та їх потомство, цитокини, макро- та мікроелементи

Kovaltsova M. Cytokines, major mineral elements and trace elements under stress-induced violation of morphofunctional state of the pancreas of pregnant rats and their offspring // Український морфологічний альманах. – 2014. – Том 12, № 2. – С. 17-21.

All pregnant rats in conditions of chronic stress (before and during pregnancy), revealed morphological changes of pancreas: edema and hyperemia of the connective tissue, degeneration and destruction of the exocrine and endocrine cells with decreased activity of the morphological and functional cellular elements of the pancreas, involutive changes such as reduction in the number of islets of Langerhans, strengthening the process of apoptosis, hemodynamic disturbances; pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines imbalance with marker cytokine Th1 lymphocytes (interleukin-12) domination; major mineral elements and trace elements imbalance in the pancreas tissue (hyper- or hypocalcemia, hypermagnesemia, reduction of zinc content). Such morphological changes of the pancreas of animals suggest that chronic stress in pregnant rats is a significant risk factor for chronic diseases of the pancreas (including diabetes), further not only in rats themselves, but also their progeny.

Key words: chronic immobilization stress, morphology and function of the pancreas, pregnant rats and their offspring, cytokines, major mineral elements and trace elements.

Вступление. Заболевания поджелудочной железы (ПЖ) занимают значительное место в структуре заболеваемости детей и взрослых, поэтому являются актуальной проблемой медицины. Современные условия жизни человека, в том числе и беременных женщин, создают проблему длительного психического и физического

напряжения. Установлено, что осложнения беременности и родов, вызванные воздействием стрессоров, ведут к отклонениям в развитии потомства, наблюдаемым вплоть до постпубертатного периода жизни [1], значительным эмоциональным расстройствам у потомства крыс и увеличению их смертности [2].

Известно, что нейрогормональная стресс-реакция, обусловленная активацией «системы гипофиз-надпочечники» и симпатической нервной системы, является обязательным компонентом системного ответа организма на воздействие практически любого «чрезвычайного раздражителя», приводящего к патогенетически значимому повреждению тканей. Вторым компонентом неспецифической реакции организма на повреждающее воздействие является системный гуморальный ответ, основу которого составляет активация экспрессии и повышение содержания в крови различных биологически активных веществ, прежде всего цитокинов [3]. Несмотря на то, что особенности цитокинового ответа в ходе реализации системного ответа организма на патогенные воздействия интенсивно изучаются в течение последних десятилетий, многие аспекты влияния цитокинов на формирование органической патологии различных органов, в том числе ПЖ, остаются недостаточно выясненными. Кроме того, ещё недостаточно изучены особенности баланса макро- и микроэлементов при патологии ПЖ, в том числе стресс-индуцированной. В настоящее время установлено, что в условиях гипергликемии кальций стимулирует секрецию инсулина и вызывает апоптоз ацинарных и β -клеток ОЛ [4], магний и цинк снижают содержание глюкозы и НЭЖК в крови, уменьшают явления окислительного стресса, улучшают обмен веществ, способствуют выживаемости клеток ПЖ [5]. Однако, влияние хронического стресса, переносимого крысами в период беременности, на баланс макро- и микроэлементов в ПЖ у них самих и их потомства в позднем постнатальном периоде в доступных литературных источниках не освещено. Между тем, это та проблема, изучение которой может реально способствовать повышению эффективности профилактики стресс-индуцированного повреждения ПЖ у взрослых людей и детей, за счёт патогенетически обоснованной коррекции питания и фармакотерапии пациентов.

Целью исследования явилось уточнение патогенетических механизмов повреждения ПЖ при действии экзогенных неблагоприятных факторов на систему мать-плод, путём изучения

особенностей морфофункционального состояния ПЖ, уровня цитокинов, макро- и микроэлементов при хроническом стрессе у беременных крыс и их потомства.

Объект и методы исследования. При выполнении исследования использована экспериментальная модель, разработанная автором [6]. Изучены морфофункциональные изменения ПЖ беременных крыс и их потомства популяции WAG/G Sto с использованием гистологического, цитохимического и цитоморфометрического методов. Для оценки цитокинов в сыворотке крови иммуноферментным методом по прилагаемым инструкциям определялись ИЛ-4 с помощью набора реагентов фирмы Вектор БЕСТ (Новосибирск), ИЛ-12 с помощью набора реагентов фирмы Ani Biotech Oy (Elisa Kit), Orgenum laboratories Business Unit, Finland. В гомогенате ткани ПЖ спектрофотометрическим методом по прилагаемым инструкциям определялись цинк с помощью набора реагентов фирмы Spectromed (Молдова), магний и кальций с помощью наборов реагентов фирмы «Филист-Диагностика» (Днепропетровск).

Все группы экспериментальных животных включали 10 голов. Основные группы-пы: беременные крысы (1 гр.) и их потомство – новорождённые крысята (гр. 1.1), 1-месячные крысята (гр. 1.2), 2-месячные крысята (гр. 1.3). Группу сравнения составили животные, которые вели обычный образ жизни в стандартных условиях вивария, и их потомство аналогичного возраста. Выведение животных из эксперимента осуществлялось с соблюдением морально-этических принципов работы на животных.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета анализа программ Microsoft Excel-2003, компьютерной программы Biostat.exe-2008 с использованием однофакторного дисперсионного анализа.

Результаты исследований и их обсуждение. У 100% крыс-матерей 1-й группы показатели объёмов паренхиматозного и стромального компонентов такие же, как у крыс группы сравнения (таблица 1). При этом средняя площадь ацинусов снижена на 8,2% ($p=0,028$), что может быть морфологической основой гипопанкреатизма.

Таблица 1. Морфометрические данные структурных элементов экзокринной части поджелудочной железы ($M \pm m$) у крыс-матерей и крысят (в % от норматива)

| Структурные элементы | Крысы-матери (гр. 1) | Возраст крысят | | |
|----------------------|----------------------|-------------------------|--------------------------------------|--|
| | | Новорожденные (гр. 1.1) | 1 месяц (гр. 1.2) | 2 месяца (гр. 1.3) |
| Паренхима, % | 99,3 \pm 0,1 | 89,8 \pm 1,7** | 89 \pm 1,6*** ($p_1=0,736$) | 82,7 \pm 1,9 ($p_1=0,012$, $p_2=0,021$) |
| Строма, % | 99 \pm 0,3 | 126,6 \pm 4** | 130,7 \pm 4,5*** | 225 \pm 13,8*** ($p_{1,2}<0,001$) |
| Площадь ацинусов, % | 91,8 \pm 0,1*** | 93,6 \pm 0,5*** | 88,4 \pm 0,2*** ($p_1<0,001$) | 78,4 \pm 0,2*** ($p_{1,2}<0,001$) |

Примечания. 1). *** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, (сравнение с группой контроля). 2). p_1 – сравнение с гр. 1.1; p_2 – сравнение с группой 1.2.

У новорождѣнных крысят, в отличие от их матерей, наблюдается достоверное уменьшение относительного объѣма паренхимы, увеличение относительного объѣма стромы и уменьшение средней площади ацинусов. Дальнейшее наблюдение показало, что в течение последующих двух месяцев жизни у крысят имеется негативная динамика развития структурных элементов ПЖ: уменьшается и относительный объѣм паренхимы (на 7,13%) при значительном увеличении относительного объѣма стромы (на 98,4%) (см. табл. 1). При микроскопическом исследовании ПЖ крыс, находившихся в условиях хронического стресса, обнаружены отѣк стромы (у 100%), выраженное полнокровие соединительной ткани (у 100%), нарушения гемодинамики (расширение и переполнение кровью сосудов с явлениями стаза) (у 100%), дистрофические изменения ядер (гиперхроматоз, маргинация хроматина, кардиошинок, карiorексис, кариолизис) и цитоплазмы (грубая вакуолизация вплоть до полного цитолиза) (у 40%), активация процесса апоптоза ациноцитов (у 40%), снижение морфофункциональной активности и белково-синтетических процессов в части экзокриноцитов (у 100%). У всех новорождѣнных крысят микроскопически были выявлены изменения в ПЖ, подобные таковым у их матерей. Кроме того, у крысят имела незрелость паренхимы и стромы (у 100%), а активация апоптоза встречалась в 2,5 раза чаще, чем у матерей. По мере роста у крысят до 2-месячного возраста сохраняются большинство из указанных морфологических изменений ПЖ.

Данные морфометрии структурных элементов эндокринной части ПЖ крыс-матерей и крысят представлены в таблице 2. У крыс-матерей и новорождѣнных крысят наблюдается уменьшение площади островков Лангерганса (ОЛ) за сѣт уменьшения количества в них эндокриноцитов. Обращает на себя внимание то, что степень выраженности этих изменений у

новорождѣнных крысят существенно выше, чем у их матерей. В первую очередь, это касается более существенного уменьшения численности α - и β -клеток в ОЛ. Такие данные свидетельствуют о более крупных, чем у матерей, размерах эндокриноцитов у новорождѣнных крысят. В течение последующих двух месяцев жизни у животных происходит дальнейшее отѣшливое уменьшение площади ОЛ (на 41,9%). При этом количество α - и β -клеток остаѣтся достоверно меньше, чем у животных группы сравнения, но без значительной динамики (см. табл. 2). На этом основании можно сделать заключение о том, что уменьшение площади ОЛ происходит за сѣт как уменьшения численности эндокриноцитов, так и их размеров. Указанные изменения ПЖ могут привести к развитию гипoinsулинемии и в дальнейшем являются реальной угрозой развития сахарного диабета. При микроскопическом исследовании ПЖ установлено, что у 60% крыс-матерей ОЛ малочисленны, имеют различные размеры с преобладанием мелких форм, у 40% количество ОЛ увеличено, при этом они крупные и многоклеточные. У 100% животных наблюдается уменьшение размеров и дегенеративные изменения ядер (кардиошинок, карiorексис, кариолизис, гиперхроматоз, маргинация хроматина) β -клеток, дегрануляция и вакуолизация их цитоплазмы, усиление апоптоза, уменьшение содержания ДНК в ядрах и РНК в цитоплазме в большей части эндокриноцитов, свидетельствующее о снижении морфофункциональной активности. У новорождѣнных крысят основой группы морфологические особенности ПЖ практически идентичны таковым у их матерей. Отличие заключается в уменьшении (в 2 раза) частоты встречаемости дегенеративных изменений β -клеток и появлении таких изменений в α -клетках. Большинство из указанных морфологических изменений ПЖ сохраняются до 2-месячного возраста животных.

Таблица 2. Морфометрические данные структурных элементов эндокринной части поджелудочной железы ($M \pm m$) у крыс-матерей и крысят (в % от норматива)

| Структурные элементы | Крысы-матери (гр. 1) | Возраст крысят | | |
|--|----------------------|-------------------------|---------------------------------|---|
| | | Новорожденные (гр. 1.1) | 1 месяц (гр. 1.2) | 2 месяца (гр. 1.3) |
| Площадь островков Лангерганса (S) (%) | 91,8 \pm 0,7*** | 94,2 \pm 0,7*** | 66,8 \pm 0,5*** (p1<0,001) | 50,5 \pm 0,3*** (p1,2<0,001) |
| Количество β -клеток в островке (%) | 92,2 \pm 0,6*** | 84,2 \pm 0,4*** | 86,4 \pm 0,3*** (p1<0,001) | 82,5 \pm 0,2*** (p1=0,001 p2<0,001) |
| Количество α -клеток в островке (%) | 92,9 \pm 0,5*** | 81,3 \pm 0,7*** | 86,7 \pm 0,4*** (p1<0,001) | 81,6 \pm 0,4*** (p2<0,001) |

Примечания. 1). ***p < 0,001 (сравнение с группой контроля). 2). p1 – сравнение с гр. 1.1; p2 – сравнение с группой 1.2.

Таким образом, влияние хронического стресса на организм крыс до и в период беременности оказывает повреждающее действие на экзо- и эндокринный аппарат не только их собственной ПЖ, но и ПЖ плодов. Альтерация ткани ПЖ в данной ситуации является следст-

ствием эндогенных (гормонально-субстратных) нарушений, развивающихся в ходе реализации стереотипной реакции организма на стресс. У крысят нарушения морфофункционального состояния ПЖ можно объяснить развитием синдрома пренатального стресса вследствие стрес-

сирования материнского организма, который после рождения и во взрослом возрасте может проявляться нарушениями стресс-реактивности нейроэндокринной системы и нарушениями обмена веществ [7]. С учётом того, что обнаруженные у крысят морфологические изменения ПЖ имеют стойкий характер без существенной положительной динамики в течение 2-х месяцев жизни, представляется важным выяснение участия иммунных механизмов в повреждении ПЖ и состояния баланса макро- и микроэлементов, поскольку его нарушения могут вносить негативный вклад в поддержание функциональных и морфологических изменений ПЖ. С этой целью был исследован уровень в сыворотке интерлейкинов 12 и 4 (ИЛ-12, ИЛ-4), а так же содержание в гомогенате ткани ПЖ кальция, магния и цинка. Из множества про- и противовоспалительных цитокинов мы выбрали ИЛ-12 и ИЛ-4 так как они определяют направление дифференцировки Т-лимфоцитов из CD4⁺-Т-клеток с образованием Т-хелперов 1-го (Th1) и 2-го (Th2) типов [8], т.е. являются маркерными

цитокинами Th1- и Th2-лимфоцитов. Их уровень позволяет судить о пути реализации иммунного ответа на повреждение тканей, поскольку известно, что Th1-клетки опосредуют реакции клеточного иммунитета, основанные на взаимодействии антиген-Т-лимфоцит, а Th2 клетки – реакции гуморального иммунного ответа, связанного со стимуляцией В-лимфоцитов и выработкой антител [9].

Результаты исследования содержания цитокинов и микроэлементов представлены в таблице 3. Установлено, что у животных всех групп имеются одинаковые тенденции изменения уровня цитокинов: существенное повышение содержания провоспалительного ИЛ-12 и снижение – противовоспалительного ИЛ-4. Наиболее выраженное повышение уровня ИЛ-12 установлено у крыс-матерей (в 3,2 раза по сравнению с животными группы сравнения), самый низкий уровень ИЛ-4 выявлен у 1-месячных крысят (ниже на 55,8% показателя в группе сравнения).

Таблица 3. Содержание цитокинов в сыворотке крови и микроэлементов в ткани поджелудочной железы ($M \pm m$) у крыс-матерей и их потомства (в % от норматива)

| Показатели | Крысы-матери (гр. 1) | Возраст крысят | |
|-------------|----------------------|--------------------|-------------------------------|
| | | 1 месяц (гр. 1.2) | 2 месяца (гр. 1.3) |
| ИЛ-12 (%) | 324 \pm 17,4*** | 134,7 \pm 3,6*** | 197,9 \pm 2,1*** (p1<0,001) |
| ИЛ-4 (%) | 58,6 \pm 13,9** | 46,2 \pm 2,6*** | 82,6 \pm 2*** (p1<0,001) |
| Кальций (%) | 104,8 \pm 0,3 | 72,9 \pm 1*** | 77,5 \pm 0,9*** (p1<0,001) |
| Магний (%) | 170,5 \pm 1,6*** | 128,5 \pm 0,9*** | 124,2 \pm 0,9*** (p1=0,003) |
| Цинк (%) | 63,6 \pm 1,4*** | 81,1 \pm 1,1*** | 83,4 \pm 1,2*** (p1=0,175) |

Примечания: 1) ***p < 0,001, ** p < 0,01 (сравнение с группой контроля); 2) p1 – сравнение с гр. 1.2.

Соотношение ИЛ-12 / ИЛ-4 у крыс матерей составляет 28,1 (в группе сравнения 5,0), у 1-месячных крысят – 18,7 (в группе сравнения 6,3), у 2-месячных крысят – 10,0 (в группе сравнения 4,1). Это свидетельствует о том, что наиболее выраженный цитокиновый дисбаланс имеет место у крыс-матерей, наименее выраженный – у 2-месячных крысят. Таким образом, результаты исследования манифестируют наличие у животных системного гуморального ответа в виде дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов с преобладанием маркерного цитокина Th1-лимфоцитов (ИЛ-12), что свидетельствует о преимущественном вовлечении в патогенез повреждения ПЖ клеточного звена иммунитета. На момент исследования мы не обнаружили у экспериментальных животных морфологических признаков воспаления в ПЖ, однако длительно сохраняющаяся иммунопатологическая реакция (специфическая аллергическая реакция замедленного типа) со временем может привести к развитию хронического панкреатита.

Исследование уровня макро- и микроэлементов в гомогенате ткани ПЖ показало, что у 50% крыс-матерей имеется повышение уровня кальция (у 50% нормальный его уровень); при этом среднее значение показателя практически не отличается от такового у животных группы

сравнения. Уровень магния повышен (в среднем на 70,5%), а цинка снижен (в среднем на 33,4%) у 100% крыс (табл.3). У всех крысят обеих групп, в отличие от их матерей, наблюдается существенное снижение уровня кальция, а изменения содержания магния и цинка такие же, как у матерей, но степень их выраженности меньше (см. табл. 3). Полученные данные свидетельствуют о том, что при стресс-индуцированном повреждении ПЖ морфологические изменения её сочетаются с дисбалансом макроэлементов (кальция и магния) и снижением уровня цинка. Это, безусловно, негативно сказывается на внутриклеточном метаболизме панкреатитов, их экзо- и эндокринной секреторной активности, что может ещё больше усугубить повреждение ПЖ и способствовать развитию воспаления и панкреатической недостаточности [10].

Выводы:

1. У всех беременных крыс, находившихся в условиях хронического стресса, и у их потомства имеют место морфофункциональные изменения ПЖ, которые носят стереотипный характер и проявляются сочетанием дистрофических и некробиотических, атрофических и склеротических изменений, а также усилением апоптоза в специализированных клетках ПЖ.

2. У животных всех экспериментальных

группы выражен системный гуморальный ответ в виде дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов с преобладанием маркерного цитокина Th1-лимфоцитов (ИЛ-12). Это свидетельствует о преимущественном вовлечении в патогенез повреждения ПЖ клеточного звена иммунитета.

3. У животных всех групп имеет место дисбаланс макро- и микроэлементов в ткани ПЖ (гипер- или гипокальциемия, гипермагниемия, снижение содержания цинка), который может усугублять нарушения метаболизма панкреатитов, возникшие вследствие стресс-индуцированных гормонально-субстратных нарушений.

4. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что хронический стресс беременных крыс является существенным фактором риска развития органической патологии ПЖ с секреторной недостаточностью не только у них самих, но и у их потомства.

Перспективы дальнейших исследований.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о перспективности дальнейших научных разработок в данном направлении, поскольку на сегодня ещё остаются неизученными вопросы, касающиеся дальнейшей динамики морфофункциональных изменений ПЖ у потомства крыс, пребывающие в период беременности в условиях хронического стресса, значимость этих изменений на становление репродуктивной функции у этих животных и здоровье их потомства, реальную угрозу формирования хронических заболеваний ПЖ (в том числе панкреатита и сахарного диабета) в зрелом возрасте животных. Выяснение этих вопросов на уровне эксперимента имеет важное значение для углубления знаний относительно патогенеза повреждения ПЖ при стрессе у взрослых людей и детей, а значит и совершенствования методов профилактики и лечения у них заболеваний ПЖ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Хиразова Е. Э. Влияние антенатального иммобилизационного стресса на постнатальное развитие крыс/ Е.Э. Хиразова, И.А. Суворова, М.В. Маслова и др. // XV международная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов»: статья науч. конф., Москва, 8-11 апр. 2008 г. – М., 2008. – с. 44
2. Li Z. Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of Berberine in the Treatment of Diabetes Mellitus / Z. Li, Y.N. Geng, J.D. Jiang, W.J. Kong. // Evid Based Complement Alternat Med. – 2014. – p. 289264
3. Болевич С.Б. Молекулярные механизмы в патологии человека: Руководство для врачей / С.Б. Болевич, В.А. Войнов– М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство». – 2012. – С.8-10.
4. Herchuelz A. Na(+)/Ca (2+) exchange and the plasma membrane Ca(2+)-ATPase in β -cell function and diabetes / A. Herchuelz , E. Nguidjoe , L. Jiang , N. Pachera // Adv. Exp. Med. Biol. – 2013. – p. 385-94.
5. Umrani R.D. Zinc oxide nanoparticles show antidiabetic activity in streptozotocin-induced Types-1 and 2 diabetic rats / K.M. Paknikar // Nanomedicine (Lond). – 2013. – p. 2211 - 2231
6. Пат. 82414 UA, A61D 99/00, G09B 23/28 (2006.01) Спосіб моделювання хронічного імобілізаційного стресу [текст] / Ніколаєва О.В., Ковальцова М.В., Євтушенко Т.Г. (UA); заявник Харківський національний медичний університет (UA). - № у 2013 03868, заявл. 29.03.2013; опубл. 25.07.2013. Бюл. № 14. – 4 с.
7. Авалиани Т. В. Дофаминзависимые формы поведения крысят, матери которых подверглись стрессу в период беременности / Т.В. Авалиани, А.А. Лебедев, Н.К. Белобокова, С.Г. Цикунов, А.Г. Кусов, П.Д. Шабанов // Психофармакологический и биологический нарколог 2005. – т. 5, № 2. – с 953-956
8. O'Garra A. Commitment factors for T helper cells / A. O'Garra // Curr. Biol. – 2000. – Vol. 10, № 13. – P. R492-R494.
9. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы.– СПб.: Наука, 2000. – 231с.
10. Губергриц Н. Б. Клиническая панкреатология / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христинич. – Донецк: ООО «Лебедь», 2000. – 416 с.

Надійшла 17.03.2014 р.

Рецензент: проф. А.А. Савенко