

Гомон Микола Лонгінович - к. мед. н. доцент кафедри хірургії №1, курс анестезіології-реаніматології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; mgomon@meta.ua  
 Чорнопищук Роман Миколайович - магістрант кафедри загальної хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; mgomon@meta.ua

© Петрик І.О.

УДК: 616.831-005.4:547.756

Петрик І.О.

Вінницький обласний наркологічний диспансер "Соціотерапія" (вул. Пархоменка, 13, м. Вінниця, Україна, 21034)

## МОНІТОРИНГ КАРДІОПРОТЕКТОРНИХ ЕФЕКТІВ ПОХІДНОГО 3,2'-СПІРО-ПІРРОЛО-2-ОКСІНДОЛУ СПОЛУКИ R-86 ПРИ МОДЕЛЬНІЙ КАРДІАЛЬНІЙ ІШЕМІЇ ЗА РІЗНИХ РЕЖИМІВ ВВЕДЕННЯ

**Резюме.** У досліджах на щурах встановлено, що похідному 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу сполуці R-86 (10 мг/кг внутрішньошлунково) притаманна кардіопротекторна дія, яка проявилась вірогідним зниженням амплітуди сегменту ST відносно групи контрольної патології, як при фармакопрофілактичному, так і при лікувальному введеннях на двох різних за генезом моделях міокардальної ішемії - діатермокоагуляційному некрозі міокарда та пітуїтрин-ізадринівому інфаркті міокарда. За величиною кардіопротекторного ефекту при превентивному введенні сполука R-86 в умовах діатермокоагуляційного некрозу міокарда не поступалась кордарону, мексидолу та тіотріазоліну, вірогідно переважаючи корвітин при терапії шурів з пітуїтрин-ізадринівим ІМ. Досліджуване похідне 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу є перспективною біологічно-активною речовиною для подальшого поглибленого вивчення її кардіопротекторних властивостей.

**Ключові слова:** похідне 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу, гостра кардіальна ішемія, кардіопротекторна дія.

### Вступ

Незважаючи на значні досягнення у створенні нових лікарських засобів для лікування ішемічної хвороби серця (ІХС), пошук обґрунтованих шляхів впливу на перебіг коронарної ішемії залишається актуальною задачею сучасної фармакології [Михин, Савельєва, 2009; Целуйко, 2009]. Пошук нових речовин із кардіопротекторними властивостями, які б могли стати основою для створення нового вітчизняного лікарського засобу є актуальною задачею фармакології [Михин, Савельєва, 2009; Ходаківський, 2013]. Для забезпечення кардіопротекції в умовах ІМ широко використовують лікарські засоби, в яких однією із складових механізму захисної дії на ішемізовані клітини є антигіпоксична активність. Відомо, що гіпоксичний процес обов'язково супроводжує будь-який прояв ішемічного ураження тканин. ІХС не є винятком. Гіпоксія є одним із провідних механізмів ушкодження серця у хворих із інфарктом міокарда (ІМ), що призводить до незворотних змін у кардіоміоцитах [Мойбенко та ін., 2008]. Оскільки серцевий м'яз відрізняється високим рівнем споживання кисню і великою чутливістю до його дефіциту, навіть в умовах достатнього насичення крові киснем і за нормальних показників центральної та вінцевої гемодинаміки, в осередку ішемічного вогнища клітини страждають від гіпоксичного енергодефіциту.

У цьому аспекті нашу увагу привернули синтезовані к. фарм. н., старшим науковим співробітником ДУ "Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАН України" Р.Г. Редькіним похідні 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу, котрі за структурою молекули є біоізостерними рослинним алкалоїдам 3,3'-спіро-піролідін-2-оксіндольного ряду та мають високий потенці-

ал фармакологічної активності [Цубанова та ін., 2010]. Крім того, раніше серед похідних спіро-пірано-2-оксіндолу нами вже було описано сполуки з вираженими антигіпоксичними та церебропротекторними властивостями [Багаурі та ін., 2013].

**Мета** дослідження - оцінити величину захисних властивостей похідного 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу сполуки R-86 в умовах гострої міокардальної ішемії за динамікою електрокардіографічних змін.

### Матеріали та методи

Кардіопротекторні ефекти похідного 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу сполуки R-86 оцінювали при фармакопрофілактичному введенні на моделі діатермокоагуляційного некрозу міокарда (ДКНМ) та у лікувальному режиму при пітуїтрин-ізадринівому ІМ. ДКНМ здійснювали шляхом діатермокоагуляції маргінальної гілки лівої коронарної артерії [Гуминский и др., 1991]. Для цього наркотизованих депільованих тварин фіксували на спині, спеціальним електродом у четвертому міжребір'ї на відстані 2 мм від лівого краю груднини пунктували перикард. Електрод занурювали на необхідну глибину, розташовували латерально для поперекового положення відносно маргінальної гілки лівої коронарної артерії. Пасивний пластинчатий електрод розміщували на правій половині грудної клітини. За допомогою апарату для високочастотної хірургії EH-57M використовували діатермокоагуляцію поверхневого шару міокарда та маргінальної гілки лівої вінцевої артерії. До та після маніпуляції з метою контролю наявності ІМ реєстрували електрокардіограму (ЕКГ) у другому стандартному відведенні одноканальним електро-

кардіографом. Пітуїтрин-ізадринний ІМ моделювали шляхом введення впродовж 3 діб коронаростастичного агента пітуїтрину (1 Од/кг підшкірно), а потім  $\beta$ -адреноміметика ізопреналіну (ізадрину), 200 мг/кг внутрішньом'язово (Sigma Chemical Co. (St. Louis, США)) [Беленічев и др., 2013].

Похідне 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу сполуку R-86 вводили в умовно-ефективній дозі 10 мг/кг в/ш - доза застосування якої забезпечує максимальну реалізацію її антигіпоксичної активності [Багаурі та ін., 2013]. У якості препаратів порівняння було обрано тіотриазолін 100 мг/кг (ампули 2,5%, виробник ТОВ Галичфарм, Україна), мексидол 100 мг/кг (ампули 5% 2 мл, виробник ТОВ МЦ "Еллара", Росія), кордарон 10 мг/кг (ампули 3% 5 мл, виробник KRKA, Словенія) та корвітин 10 мг/кг ("Корвітин", Борщагівський ХФЗ, Україна), які вводили внутрішньоочеревинно (в/о) [Ходаківський, 2010]. Фармакопрофілактичне введення сполуки R-86 та референс-препаратів проводили кожні 24 год. три доби поспіль до моделювання патології (ДКНМ) Лікувальну терапію проводили впродовж 3 діб через 20 хв. після ін'єкції (ізадрину).

Усі травматичні маніпуляції на щурах (гоління, діатермокоагуляція, реєстрація ЕКГ) проводили в умовах пропофологічного наркозу (60 мг/кг в/о). Ефективність оцінювали за електрокардіографічними змінами.

Кількісні дані обробляли за допомогою програми статистичної обробки StatPlus 2009. Використовували параметричний критерій t Стьюдента у випадках нормального розподілу варіаційного ряду, непараметричний критерій W Уайта - за його відсутності, парний критерій  $\chi^2$  Вілкоксона - для визначення змін у динаміці всередині групи. Відмінності вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

### Результати. Обговорення

Одним із функціональних маркерів, який віддзеркалює глибину ішемічного ураження міокарду та ефективність фармакологічної кардіопротекції є динаміка амплітуди сегменту ST. Тому, важливим є дослідити його зміни упродовж критичного періоду ДКНМ (перші 4 год.) на тлі профілактичного введення сполуки R-86 (10 мг/кг в/ш) та референс-препаратів (табл. 1). Проведене дослідження показало, що одразу ж після моделювання експериментальної патології у 100% випадків відмічається ескалація сегменту ST над ізолінією, що у ряді випадків супроводжувалось формуванням монофазної кривої, яка є ознакою масивної ішемії. Не дивлячись на реалізацію компенсаторних авторегуляторних механізмів адаптації кардіоміоцитів до дії ішемічного чинника (на що вказувала тенденція до зниження рівня сегменту ST в середньому на 12,66% через 4 год. після моделювання патології), амплітуда досліджуваного показника у щурів групи контрольної патології була вірогідно вищою відносно початкового рівня в

**Таблиця 1.** Динаміка амплітуди сегменту ST (мВ) у щурів з діатермокоагуляційним некрозом міокарду на тлі профілактичного введення сполуки R-86, кордарону, мексидолу та тіотриазоліну ( $M \pm m$ ,  $n=7$ ).

Умови досліду	Доза	Фоновий показник (до моделювання ІМ)	Одразу після моделювання ІМ	4-та год після моделювання ІМ
0,9 % NaCl+ ДКНМ (контрольна патологія)	2 мг/кг в/о	0,217 $\pm$ 0,083	0,664 $\pm$ 0,053 (+ 205,99%)	0,580 $\pm$ 0,084* + 167,28 % -12,66%
Кордарон + ДКНМ	10 мг/кг в/о	0,189 $\pm$ 0,087	0,707 $\pm$ 0,094* (+274,07%)	0,364 $\pm$ 0,038**^ +92,59% -48,52% [-37,25%]
Мексидол+ ДКНМ	100 мг/кг в/о	0,190 $\pm$ 0,054	0,683 $\pm$ 0,083* (+259,47%)	0,390 $\pm$ 0,040**^ +105,26% -42,65% [-32,76%]
Тіотриазолін+ ДКНМ	100 мг/кг в/о	0,230 $\pm$ 0,045	0,730 $\pm$ 0,055* (+217,39%)	0,371 $\pm$ 0,035**^ +61,30% -49,18% [-46,04%]
R-86+ ДКНМ	10 мг/кг в/ш	0,213 $\pm$ 0,090	0,679 $\pm$ 0,050* (+218,77%)	0,341 $\pm$ 0,031**^ +60,09% -49,80% [-41,21%]

**Примітки:** ДКНМ - термокоагуляційний некроз міокарду; в/ш - внутрішньошлунково; в/о - внутрішньоочеревинно; \* -  $p < 0,05$  відносно вихідної (фонові) амплітуди сегменту ST; # -  $p < 0,05$  відносно показника сегменту ST одразу після моделювання ІМ; ^ -  $p < 0,05$  відносно показника сегменту ST у групі контрольної патології на 4-ту годину ІМ; \* -  $p < 0,05$  відносно на 4-ту годину ІМ; у числінику зміна (у %) відносно початкового показника сегменту ST, у знаменнику - відносно першої доби; у квадратних дужках зміна (у %) відносно показника сегменту ST групи контрольної патології (на 4-ту годину ІМ).

**Таблиця 2.** Амплітуда сегменту ST (мм) ЕКГ щурів з модельним інфарктом міокарду (4-та доба) на тлі лікувального введення сполуки R-86 та корвітину ( $M \pm m$ ,  $n=10$ ).

Інтактні тварини	Контрольна патологія (ІМ+ 0,9% NaCl, 2 мг/кг в/о)	ІМ + сполука R-86 (10 мг/кг в/ш)	ІМ + корвітин (10 мг/кг в/о)
Амплітуда сегменту ST (мм)			
0,251 $\pm$ 0,031	4,00 $\pm$ 0,262*	1,939 $\pm$ 0,122**^	2,655 $\pm$ 0,097**

**Примітки:** ІМ - інфаркт міокарда; в/ш - внутрішньошлунково; в/о - внутрішньоочеревинно; \* -  $p < 0,05$  відносно показника інтактних щурів; 3.# -  $p < 0,05$  відносно показника групи контрольної патології; ^ -  $p < 0,05$  відносно показника групи корвітину.

середньому на 167,28% (табл. 1).

Такі зміни є свідченням що, окрім наявної зони некрозу, в перифокальній ділянці ІМ відбувається значна ішемізація кардіоміоцитів.

Превентивне введення в організм щурів сполуки R-86, так само, як і референс-препаратів гальмувало подальшу ішемізацію міокарда, на що вказувало зменшення амплітуди інтервалу ST, як відносно його значення одразу після моделювання патології (в середньому на 49,8%), так і відносно його величини у групі

контрольних щурів на 4-ту год. ДКНМ (в середньому на 41,21%).

На тлі фармакопрофілактичного застосування кордарону (10 мг/кг/в/о), мексидолу (100 мг/кг) та тіотриазоліну (100 мг/кг в/о) амплітуда інтервалу ST в кінці терміну спостереження виявилась вірогідно меншою відносно щурів яким вводили лише 0,9% NaCl в середньому відповідно на 37,25%, 32,76% та 46,04%.

За величиною кардіопротекторної дії в умовах даної патології та здатністю зменшувати ступінь ішемії міокарда, сполука R-86 в дозі 10 мг/кг в/ш не поступалась кордарону, мексидолу та тіотриазоліну. Для того, щоб стверджувати про наявність у тієї чи іншої сполуки кардіопротекторної активності, необхідно довести її хоча б на двох різних за механізмом розвитку моделях кардіальної ішемії, зокрема не тільки при фармакопрофілактичному, а й при терапевтичному введенні. Ця теза знайшла своє підтвердження при встановленні захисного впливу на ішемізований міокард у сполуки R-86 у лікувальному режимі на моделі пітуїрин-ізадринного інфаркту міокарда.

Так, на 4 добу після постадійного введення пітуїрину та ізадрину у щурів групи контрольної патології у 100% випадків відмічався підйом над ізолінією сегменту ST. Вірогідне збільшення його амплітуди порівняно з інтактними тваринами було майже у 16 разів. Причому у 4 із 10 тварин (у 40% випадків) спостерігалось формування монофазної кривої, що є свідченням розвитку трансмурального ІМ.

Лікувальне введення сполуки R-86 як і референс-препарату корвітину вірогідно сприяло зменшенню амплітуди сегменту ST. На користь такого твердження вказувало суттєве зменшення його величини порівняно з групою щурів групи контрольної патології на 4-ту добу експерименту при застосуванні сполуки R-86 в середньому на 51,53%, а - корвітину на 33,62% ( $p < 0,05$ ).

Причому за ефективністю (зниження амплітуди сегменту ST) сполука R-86 вірогідно переважав корвітин у середньому на 26,94% (табл. 2).

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать, що похідному 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу сполуці R-86 притаманна кардіопротекторна дія, яка проявилась на двох моделях гострої кардіальної ішемії, як при фармакопрофілактичному, так і при лікувальному введенні. За величиною кардіопротекторної дії при превентивному застосуванні в умовах ДКНМ сполука R-86 в дозі 10 мг/кг в/ш не поступалась кордарону, мексидолу та тіотриазоліну. Поряд з цим лікувальне застосування досліджуваного 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу в умовах пітуїрин-ізадринного ІМ вірогідно ліпше за корвітин сприяло зниженню амплітуди сегменту ST.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Похідному 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу сполуці R-86 (10 мг/кг в/ш) притаманна кардіопротекторна дія, яка проявилась вірогідним зниженням амплітуди сегменту ST щодо групи контрольної патології, як при фармакопрофілактичному, так і при лікувальному введеннях.

2. За величиною кардіопротекторного ефекту при превентивному введенні сполука R-86 (10 мг/кг в/ш) в умовах ДКНМ сполука R-86 в дозі 10 мг/кг в/ш не поступалась кордарону, мексидолу та тіотриазоліну, вірогідно переважаючи корвітин при терапії щурів з пітуїрин-ізадринним ІМ.

Похідне 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу сполука R-86 є перспективною біологічно-активною речовиною для подальшого поглибленого вивчення її кардіопротекторних властивостей, зокрема встановлення можливих клітинних механізмів її захисної дії на ішемізований міокард.

### Список літератури

- А.с. 1651315 ССР. Способ моделирования инфаркта миокарда / Ю. И. Гуминский, О. Ю. Роменский, Л. В. Фомина, И. С. Семенов (СССР). - 1991. - Бюл. №19.
- Багаурі О. В. Скринінг антигіпоксичної активності в ряду нових похідних 3,2'-спіро-пірроло-2-оксіндолу / О. В. Багаурі, Р. Г. Редькін, О. А. Ходаківський // Вісник фармації. - 2013. - № 2 (74). - С. 63 - 65.
- Михин В. П. Роль кардиоцитопротекторов в терапии хронической сердечной недостаточности ишемического генеза / В. П. Михин, В. В. Савельева // Ліки України. - 2009. - № 7. - С. 87 - 93.
- Мойбенко А. А. Проблемы патогенеза и эндотекции при острой ишемии и инфаркте миокарда / А. А. Мойбенко, В. Е. Косенко, А. Н. Пархоменко // Вісник фармакології та фармації. - 2008. - № 9. - С. 56 - 61.
- Пат. № 49 789 Україна, МПК (25.11.09) А61К 31/33, 31/403, 31/4353, 31/38 Застосування 4,3'-спіро[2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-С]хромен-5-он]-5-метил-2'-оксіндол] як церебропротекторного засобу / Н. А. Цубанова, С. Ю. Штриголь, Р. Г. Редькін. - опубл. 11.05.10, Бюл. № 9.
- Фармакологическая коррекция нарушений в сопряженных системах НО-свободные тиолы при экспериментальном инфаркте миокарда с помощью метаболитотропного кардиопротектора "лизаний" / И. Ф. Беленичев, Л. И. Кучеренко, Н. В. Бухтиярова [и др.] // Экспериментальная физиология та біохімія. - 2012. - № 2. - С. 7 - 11.
- Ходаківський О. А. Экспериментальне дослідження впливу адемола (сполуки ЮК-1) на коронарну та системну гемодинаміку в умовах наркозу / О. А. Ходаківський // Biomedical and biosocial anthropology. - 2011. - № 16. - С. 7 - 9.
- Ходаківський О. А. Оцінка захисної дії на міокард нових похідних адамантану в умовах експериментального кардіогенного шоку / О. А. Ходаківський // Вісник морфології. - 2010. - Т. 16, № 3. - С. 564 - 568.
- Ходаківський О. А. Перспективи використання нового похідного адамантану як кардіопротектора при ішемії серця : інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я №3-2013 / Ходаківський О. А. - К., 2013. - 4 с.
- Целуйко В. И. Диагностика и лечение осложненного инфаркта миокарда / В. И. Целуйко // Ліки України. - 2009. - № 4. - С. 33 - 39.

*Петрик І.А.*

**МОНИТОРИНГ КАРДИОПРОТЕКТОРНЫХ ЭФФЕКТОВ ПРОИЗВОДНОГО 3,2'-СПИРО-ПИРРОЛО-2-ОКСИНДОЛА СОЕДИНЕНИЯ R-86 ПРИ МОДЕЛЬНОЙ КАРДИАЛЬНОЙ ИШЕМИИ**

**Резюме.** В опытах на крысах установлено, что производному 3,2'-спиро-пирроло-2-оксиндола соединению R-86 (10 мг/кг внутривенно) присуще кардиопротекторное действие, которое проявилось достоверным снижением амплитуды сегмента ST относительно группы контрольной патологии, как при фармакопрофилактическом, так и при лечебном введении на двух разных за генезом моделях миокардиальной ишемии - диатермокоагуляционном некрозе миокарда и питуитрин-изадриновом инфаркте миокарда. По величине кардиопротекторного эффекта при превентивном введении соединение R-86 в условиях диатермокоагуляционного некроза миокарда не уступало кордарону, мексидолу и тиотриазолину, достоверно превышая корвитин при терапии крыс с питуитрин-изадриновым ИМ. Исследуемое производное 3,2'-спиро-пирроло-2-оксиндола является перспективным биологически активным соединением для дальнейшего углубленного изучения ее кардиопротекторных свойств.

**Ключевые слова:** производное 3,2'-спиро-пирроло-2-оксиндола, кардиальная ишемия, кардиопротекторное действие.

*Petryk I. O.*

**MONITORING OF CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF DERIVATIVE 3,2'-SPIRO-PYRRHOL-2-OXINDOLE, COMPOUND R-86 IN THE COURSE OF MODEL CARDIAL ISCHEMIA WHEN DIFFERENT DRUG ADMINISTRATION IS USED**

**Summary.** During experiments on rats it has been found that Derivative 3,2'-Spiro-Pyrrhol-2-Oxindole Compound R-86 (10 mg/kg intragastric administration) has cardioprotective action that manifested itself as probable reduction of segment ST magnitude concerning a control pathology group not only by pharmacoprophylactic administration, but also by therapeutic one on two different as for genesis models of myocardial ischemia - diathermocoagulation myocardium necrosis and pituitrin-isadrine myocardial infarction. As for degree of cardioprotective effect Compound R-86 injected preventively in conditions of diathermocoagulation myocardium necrosis was as good as Cordarone, Mexidolum and Thiotriazolin, probably better than Corvitin in the course of rats' pituitrin-isadrine myocardial infarction treatment. Investigated Derivative 3,2'-Spiro-Pyrrhol-2-Oxindole is a perspective biologically active substance for the further in-depth study of its cardioprotective characteristics.

**Key words:** Derivative 3,2'-Spiro-Pyrrhol-2-Oxindole, acute cardiac ischemia, cardioprotective effect.

Стаття надійшла до редакції 15.05.2014 р.

Петрик Ирина Олександрівна - лікар-нарколог Вінницького обласного наркологічного диспансеру "Соціотерапія"; +38 098 791-05-33

© Путілін Д.А., Камишний О.М., Коновалова О.О., Камишна В.А.

УДК: 616.37-031.64-018.1:616-097]:616.379-008.64]-092.9

*Путілін Д.А., Камишний О.М., Коновалова О.О., Камишна В.А.*

Запорізький державний медичний університет, кафедра мікробіології, вірусології та імунології (проспект Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035)

**ОСОБЛИВОСТІ ЕКСПРЕСІЇ TLR2 І TLR4 АДИПОЦИТАМИ ПАРАПАНКРЕАТИЧНОЇ КЛІТКОВИНИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ**

**Резюме.** Досліджено вплив експериментального цукрового діабету на експресію TLR2 і TLR4 адипоцитами парапанкреатичної клітковини у щурів лінії Вістар. Встановлено, що розвиток ЕЦД збільшував кількість TLR2<sup>+</sup> - та TLR4<sup>+</sup> - адипоцитів та переважно підвищував щільність TLR2<sup>+</sup> - і TLR4<sup>+</sup> -рецепторів на їх мембрані. Введенням метформіну діабетичним щурам знижали загальну кількість TLR2<sup>+</sup> - адипоцитів на 16% (ЕЦД1) - 22% (ЕЦД2), TLR4<sup>+</sup> - адипоцитів на 36% (ЕЦД1), супроводжувалися зменшенням щільності TLR2<sup>+</sup> - і TLR4<sup>+</sup> - рецепторів на поверхні жирових клітин.

**Ключові слова:** експериментальний цукровий діабет, адипоцит, TLR2, TLR4.

**Вступ**

Картина патогенезу ЦД як першого, так і другого типу свідчить про активну участь імунних механізмів в порушенні ендокринної функції панкреатичних острівців [Jin, 2013; Culina, 2013]. В свою чергу, в останні роки з'являється все більше даних про роль жирової тканини в організмі як одного з регуляторів активності функціонування імунної системи [Schiffner, Schilmerich, 2010]. Жирова тканина є не тільки важливим метаболічним регулятором і ендокринним органом, що синтезує більше 30 білків - "адипокінів", але і органом імун-

ної системи [Kaminski, Randall, 2010; Kopp et al., 2009], дисрегуляція якого призводить до морфологічної перестройки - "ремоделювання" адипоцитів, розвитку запалення жирової тканини, та є невід'ємним компонентом в прогресуванні багатьох захворювань, в тому числі і ЦД [Matarese et al., 2012; Procaccini et al., 2011]. Відомо, що жирова тканина може містити цілі кластери клітин вродженої та адаптивної імунної системи, такі як макрофаги, дендритні клітини, NK- і NKT-лімфоцити, цитотоксичні лімфоцити, T-регуляторні Treg, різноманітні