

- ров на процесс старения организма у больных сахарным диабетом / В. В. Емельянов, В. Н. Мещанинов, П. А. Сарапульцев // Госпитальный вестник. - 2005. - № 4. - С. 5 - 9.
- Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / [Западнюк И. П., Западнюк В. И., Захария Е. А., Западнюк Б. В.]. - К. : Вища школа, 1983. - 383 с.
- Роль вільнорадикальних процесів у механізмах пластичності мозку, зумовленої пренатальним стресом / О. В. Ткачук, В. Ф. Мислицький, С. С. Ткачук [та ін.] // Медична хімія. - 2006. - Т. 8, № 3. - С. 89 - 91.
- Ahmed N. Neurochemical correlates of alloxan diabetes: glucose and related brain metabolism in the rat / N. Ahmed, N. Zahra // Neurochem. res. - 2011. - Vol. 36, № 3. - P. 494 - 505.
- Cerebral function in diabetes mellitus / G. J. Biessels, A. C. Kappelle, B. Bravenboer [et al.] // Diabetologia. - 1994. - Vol. 37, № 7. - P. 643 - 650.
- Cognitive dysfunction and hippocampal changes in experimental type 1 diabetes / E. O. Alvarez, J. Beauquis, Y. Revsin [et al.] // Behavioural brain research. - 2009. - Vol. 198, Iss. 1. - P. 224 - 230.
- Cognitive dysfunction is associated with poor diabetes control in older adults / M. Munshi, L. Grande, M. Hayes [et al.] // Diabetes care. - 2006. - Vol. 29, № 8. - P. 1794 - 1799.

Гуз В.А.

ИЗУЧЕНО ОРИЕНТИРОВОЧНО - ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ СТАРЫХ КРЫС МЕТОДОМ "ОТКРЫТОЕ ПОЛЕ" ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Резюме. Рассмотрено состояние ориентировочно-исследовательской деятельности крыс в геронтогенезе в условиях экспериментального сахарного диабета. Анализ показателей локомоторной и ориентировочно-исследовательской деятельности показал значительные и достоверные изменения. Уменьшение количества пересеченных квадратов, количество стоек и обследованных норок.

Ключевые слова: аллоксан, моделирование СД, крысы, поведение, "открытое поле".

Guz V.A.

THE TENTATIVELY-RESEARCH ACTIVITY STUDYING, IN THE THE OLD RATS WITH DIABETES MELLITUS BY "OPEN FIELD" METHOD

Summary. The state of tentatively-research activity rats in gerontogenesis in conditions of experimental diabetes mellitus is considered. Analysis of the locomotor and tentatively-research activity indexes shows expressed and exact changes. There is decrease of the quantity crossing squares, sets, and inspected minks.

Key words: alloxan, diabetes mellitus modeling, rats, "open field".

Стаття надійшла до редакції 02.04.2014 р.

Гуз Валерія Анатоліївна - к. мед. н., викладач кафедри патологічної фізіології Дніпропетровської медичної академії; +38 067 630-95-74; guz-valeria.med@rambler.ru

© Деген А.С., Kamiшний О.М.

УДК: 612.017:616.34-018-092]:616.379-008.64-092.9-085.225

Деген А.С., Kamiшний О.М.

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

ХАРАКТЕРИСТИКА РОЗПОДІЛУ NOD-ПОДІБНИХ РЕЦЕПТОРІВ ВРОДЖЕНОГО ІМУНІТЕТУ В КАЛТ ЩУРІВ ПРИ ЕЦД ТА ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ ПЕНТОКСИФІЛІНУ

Резюме. В експерименті досліджувався вплив експериментального цукрового діабету на інтенсивність експресії внутрішньоклітинного рецептора вродженого імунітету NOD2 імунними клітинами клубової кишки. Для визначення NOD2⁺-клітин було застосовано метод непрямої імунофлюоресценції з використанням моноклональних антитіл NOD2 щура. Встановлено, що розвиток діабету супроводжувався збільшенням кількості NOD2⁺-клітин у кишківнику на 37% - 45% на 14 день, але на 4 тиждень перебігу захворювання їх чисельність поверталась до контрольних показників. Індукція діабету призводила до зростання концентрації NOD2 на 7 - 28% в макрофагах та дендритних клітинах і зменшення на 8 - 12% в лімфоцитах. Введення діабетичним тваринам пентоксифіліну зменшувало сумарну щільність популяції NOD2⁺-клітин на 14-й день розвитку ЕЦД на 29% (ВПСОВ) 42% (ІЛВ), але на 4-му тижні ці показники відновлювались до контрольних у ВПСОВ і перевищували їх на 29% у ІЛВ. При цьому концентрація NOD2 також зменшувалась на 2-й тиждень розвитку діабету на 8 - 15% у NOD2⁺-макрофагів і NOD2⁺-дендритних клітин.

Ключові слова: діабет, NOD-подібні рецептори, кишково-асоційована лімфоїдна тканина.

Вступ

Зміна експресії паттерн - розпізнавальних рецепторів (PPR) вродженої імунної відповіді структурами кишково-асоційованої лімфоїдної тканини (КАЛТ) може відігравати критичну роль в старті та розвитку ЦД 1 типу [Pino et al., 2010; Zhong et al., 2013]. Одним з класів PPR

є родина NOD-подібних рецепторів (NLR), що об'єднує близько 22 внутрішньоклітинних білків. NLR локалізовані в цитоплазмі та експресуються в декількох типах клітин від макрофагів, ДК, лімфоцитів до епітеліоцитів [Biswas et al., 2012; Rubino et al., 2012]. Представ-

ник даної родини білок NOD2 складається з 1040 амінокислотних залишків і є цитоплазматичним сенсором структурних компонентів бактеріального пептидоглікану (PGN) мураміддипептидів (muramyl dipeptide MDP - *N*-acetylmuramyl-l-alanyl-d-isoglutamine), які присутні в PGN практично у всіх грам-позитивних та грам-негативних бактерій [Correa et al., 2012]. Сигналізація через NOD2 призводить до активації NF- κ B, який, імпортуючись до ядра клітини, індукує транскрипцію генів прозапальних цитокінів та хемокінів (TNF α , IL-1b, IL-18, IL-12, IL6, CXCL8), монооксиду азоту, костимулюючих молекул (CD40, CD80 і CD86), молекул адгезії й індукції розвитку запального процесу [Philpott et al., 2014]. NOD2 є молекулярним фактором, який визначає взаємовідносини макроорганізму та бактеріальних коменсалів його кишечника, важливим регулятором розвитку КАЛТ [Petnicki-Oscwieja et al., 2009; Strober, Watanabe, 2011]. Не дивлячись на здатність еубіотичної флори через невідомі механізми посилювати експресію NOD2, який, в свою чергу, активує продукцію b-дефенсина-2, криптинів (cryptdins) 1-6 та інших АМП, які сприяють ерадикації патогенної флори кишечника, його гіперекспресія є потужним тригером розвитку аутозапальних процесів. Тому, метою нашої роботи було вивчення особливостей експресії NOD2-рецепторів в КАЛТ при експериментальному стрептозотоциновому цукровому діабеті (ЕЦД) та після введення пентоксифіліну.

Матеріали та методи

Дана робота є фрагментом НДР "Роль порушень взаємовідносин лімфоїдного та епітеліального компартментів імунної системи слизових оболонок в розвитку експериментальної патології", державний реєстраційний номер 0112U005642.

Дослідження проведені на 80 самцях щурів лінії Wistar. Тварини отримані з розплідника Об'єднання ветеринарної медицини ПП "Біомодельсервіс" (Київ). Досліджувані тварини були розділені на 5 експериментальних груп: контрольні щури, яким одноразово внутрішньочеревно вводили 0,5 мл 0,1 М цитратного буферу (pH = 4,5) (група 1); щури з 14 - денним ЕЦД (група 2); щури з 28 - денним ЕЦД (група 3); щури з 14 - денним (група 4) та з 28 - денним ЕЦД (група 5), яким в/ш щоденно протягом відповідно 2 і 4 тижнів вводили пентоксифілін в дозі 9 мг/кг починаючи з 1 дня індукції діабету. Стрептозотозин (STZ) (SIGMA Chemical, США) вводили щурам внутрішньочеревно в дозі 50 мг/кг, розчиненої в 0,5 мл 0,1 М цитратного буферу (pH 4,5) перед самим моментом введення. Час, що минув з дня введення препарату, в подальшому викладі матеріалу інтерпретувався як тривалість перебігу діабету. Визначення концентрації глюкози в крові, яку брали з хвостової вени, проводили глюкозооксидазним методом із застосуванням приладу "BIONIME Rightest™ GM 110" (Швейцарія) через 12 годин і на 1, 2, 3, 5, 7, 10, 14 і 28 добу після ін'єкції STZ. Вимірювання рівня глікемії здійснювали через 6 годин з

моменту останнього прийому їжі. На 3 добу після введення стрептозотозину для подальших досліджень відбирали тварин з рівнем глікемії натще > 8,0 ммоль/л.

Структуру популяції NOD2-клітин вивчали на підставі аналізу серійних гістологічних зрізів й даних їх морфометричних і денситометричних характеристик. Для проведення даного дослідження на ротаційному мікротомі MICROM HR-360 (Microm, Німеччина) робили 5-мікронні серійні зрізи клубової кишки, які потім депарафінували в ксилолі, проводили регідратацію в низхідних концентраціях етанолу (100%, 96%, 70%), відмивали у 0,1 М фосфатному буфері (pH =7,4) і фарбували з первинними кролячими моноклональними антитілами (МКАТ) NOD2-рецепторів щура (Santa Cruz Biotechnology, США) протягом 18 годин у вологій камері при T=4°C. Після відмивання надлишку первинних антитіл в 0,1 М фосфатному буфері, зрізи інкубували 60 хвилин (T=37°C) з вторинними антитілами до повної молекули IgG кролика (Santa Cruz Biotechnology, США), кон'югованими з FITC. Після інкубації зрізи промивали 0,1 М фосфатним буфером і укладали в суміш гліцерину і фосфатного буфера (9:1) для подальшої люмінесцентної мікроскопії. Оброблені гістологічні зрізи вивчали з допомогою комп'ютерної програми ImageJ (NIH, США). Зображення, що отримується на мікроскопі PrimoStar (ZEISS, Німеччина) в ультрафіолетовому спектрі збудження 390 нм (FITC) за допомогою високочутливої камери AxioCam 5c (ZEISS, Німеччина) і пакета програм для отримання, архівування та підготовки зображень до публікації AxioVision 4.7.2 (ZEISS, Німеччина) негайно вводилося в комп'ютер. При цьому в автоматичному режимі визначалися області зі статистично значущою флуоресценцією, характерною для клітин, які експресують NOD2. Обчислювалися морфометричні і денситометричні характеристики імунопозитивних клітин. При фарбуванні МКАТ досліджували NOD2-клітини, розташовані у власній пластинці слизової оболонки ворсинок (ВПСОВ) і в субепітеліальній зоні ізольованих лімфоїдних вузликів (ІЛВ), які є, відповідно, ефекторними та індуктивними зонами імунної відповіді в КАЛТ.

Всі отримані експериментальні дані обробляли на персональному комп'ютері пакетом прикладних і статистичних програм EXCEL з пакету MS Office 2010 (Microsoft Corp., США), STATISTICA 6.0 (Stat-Soft, 2001). Для всіх показників розраховували значення середньої арифметичної вибірки (M), її дисперсії і помилки середньої (m). Для виявлення достовірності різниць результатів досліджень в дослідних і контрольних групах тварин визначали коефіцієнт Стюдента (t), після чого визначали можливість різниці вибірок (p) і довірчий інтервал середньої. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали рівним 0,05.

Результати. Обговорення

Розвиток діабету (2 тижня) супроводжувався збільшенням сумарної щільності NOD2⁺-клітин у

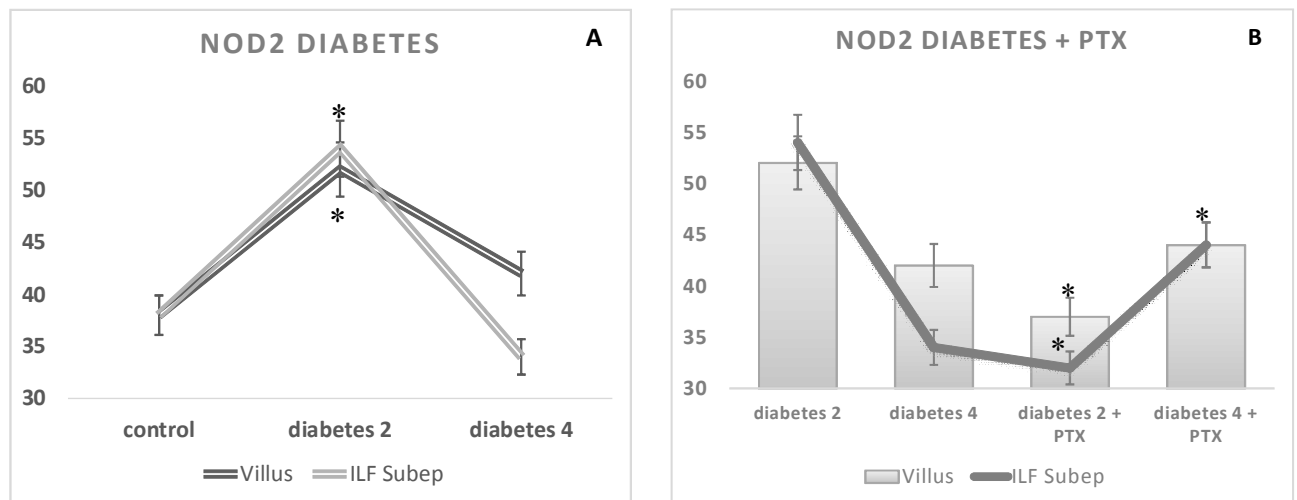


Рис. 1. Сумарна щільність (на 1мм²) NOD2⁺-клітин у ВПСОВ (villus) та субепітеліальній зоні ІЛВ (ILF Subep) при розвитку діабету (2 і 4 тижні) і введенні пентоксифіліну (PTX) діабетичним тваринам.
Примітка. * - $p < 0,05$.

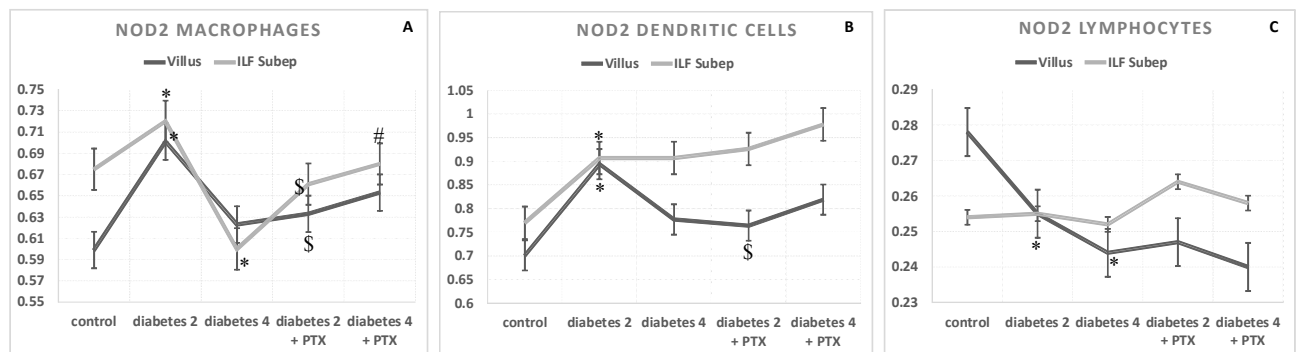


Рис. 2. Концентрація білка NOD2 (Оіф) в імунопозитивних клітинах. * - $p < 0,05$ по відношенню до контролю.
Примітки: \$ - $p < 0,05$ до діабету 2, # - $p < 0,05$ до діабету 4.

ВПСОВ на 37% ($p < 0,05$), а в ІЛВ на 45% ($p < 0,05$), але до 4 тижня ці показники повертались до контрольних (рис. 1 А). Дане зростання загальної кількості NOD2⁺-клітин було обумовлено збільшенням щільності популяції (ЩП) у ВПСОВ NOD2⁺ дендритних клітин (в 2,3 рази, $p < 0,05$) та NOD2⁺ лімфоцитів (на 35%, $p < 0,05$), у ІЛВ ЩП NOD2⁺ макрофагів на 32% ($p < 0,05$), NOD2⁺ дендритних клітин на 67% ($p < 0,05$) і NOD2⁺ лімфоцитів на 36% ($p < 0,05$). Вимірювання інтенсивності флуоресценції NOD2⁺-клітин, що відображає концентрацію внутрішньоклітинних рецепторів NOD2 в імунопозитивних клітинах, показало достовірне збільшення даного параметру при розвитку діабету в NOD2⁺ макрофагах та NOD2⁺ дендритних клітинах у ВПСОВ на 17%, ($p < 0,05$) та на 28% ($p < 0,05$) відповідно, в ІЛВ на 7% ($p < 0,05$) та на 18% ($p < 0,05$) відповідно на 2 тижні ЕЦД, але в NOD2⁺ лімфоцитах ВПСОВ цей показник зменшувався на 8% ($p < 0,05$) на 14 день та на 12% ($p < 0,05$) на 28 день розвитку патології (рис. 2 А-С).

Введення діабетичним тваринам пентоксифіліну супроводжувалось достовірним зменшенням сумарної щільності популяції NOD2⁺-клітин у ВПСОВ на 14 день розвитку ЕЦД на 29% ($p < 0,05$) і в ІЛВ на 42% ($p < 0,05$),

але до 4 тижня ці показники відновлювались до контрольних у ВПСОВ і перевищували їх на 29% ($p < 0,05$) у ІЛВ (рис. 1В). При цьому концентрація NOD2 зменшувалась на 2-й тиждень розвитку патології у ВПСОВ у NOD2⁺ макрофагів (на 10%, $p < 0,05$) і NOD2⁺ дендритних клітин (на 15%, $p < 0,05$) та у ІЛВ у NOD2⁺ макрофагів (на 8%, $p < 0,05$) в порівнянні з діабетичними тваринами (див. рис. 2 А-С).

Здатність лімфоцитів безпосередньо експресувати NLR була показана в цілому ряді робіт. Так, Petterson та ін. за допомогою імуногістохімічного методу, методу RT-PCR та проточної цитометрії показали експресію цілого ряду представників NLRs - NOD1, NOD2, NALP1, NALP3, NAIP, IPAF, рівні їх мРНК та білку в CD3⁺ Т-лімфоцитах людини, а також виявили невідповідність концентрації їх мРНК та експресії рецепторів на рівні білку [Petterson et al., 2011]. NOD2 забезпечує зв'язок між вродженими та адаптивними компонентами КАЛТ, регулюючи диференціювання субпопуляцій Т-хелперів, а за його відсутності відмічається більш високий рівень CD4⁺ Т-клітин, М-клітин в ФАЕ та збільшені рівні Th1- (INF γ , TNF α та IL-12) і Th2-цитокінів (IL-4, IL-5), що пов'язано з збільшеною міжклітинною проникністю та бактеріаль-

ною транслокацією [Magalhaes et al., 2008; Salek-Ardakani, Croft, 2009]. Парадоксально, але NOD2, будучи внутрішньоклітинним сенсором, більшою мірою регулює диференціювання Th2-клітин, які, на відміну від Th1, беруть участь в елімінації перш за все позаклітинних патогенів [Magalhaes et al., 2008]. Активація NOD2 також збільшує TLR-залежну індукцію IL-17 та IL-23, що сприяє диференціюванню Th17-клітин [Stetson, Medzhitov, 2007]. Було показано, що MDP індукує продукцію IL-17 CD4⁺ T-клітинами пам'яті людини, але не наївними лімфоцитами. Ліганд NOD2, мураміддипептид (MDP), активує NF-κB в FOXP3⁺ T-клітинах, такі Treg захищені від Fas-опосередкованого апоптозу, а певні варіанти NOD2 пов'язані з дефіцитом FOXP3⁺ Treg клітин у власній пластинці слизової оболонки кишечника [Rahman et al., 2010]. Принаймні 4 факти підтверджують роль NOD2 в регуляції апоптозу Treg: 1) морфологічні підтвердження захисту від Fas-опосередкованого апоптозу Treg, попередньо інкубованих з MDP, 2) зниження активації каспази-3 в клітинах, що підпадали під дію FasL і попередньо інкубованих з MDP, 3) інгібування NF-κB відміння пригнічуючи апоптоз ефекти MDP та 4) MDP стимулює NF-κB-залежну транскрипцію антиапоптотичних генів в T-лімфоцитах [Rahman et al., 2010]. Між тим, внутрішня експресія NOD2 T-клітинами не потрібна для відповідей CD8⁺ T-лімфоцитів на антиген [Lin et al., 2013]. Інтригуючи дані були отримані Shaw M. et al. (2009), які встановили, що NOD2 необхідний для гомеостатичної проліферації T-клітин навіть без MDP [Shaw et al., 2010]. Так, за відсутності будь-якого NOD2 ліганду, NOD2 дефіцитні CD4⁺ TCR-трансгенні T-клітини, яким *in vitro* введений антиген, виробляють менше IL-2 та демонструють порушення диференціювання в Th1 або Th2-клітини.

Було запропоновано цілий ряд моделей, які пояснюють роль зміни експресії NOD2 в розвитку запальних захворювань кишечника: мутації NOD2 призводять до його гіперфункції та звичайна стимуляція MDP макрофагів NOD22939iC мутантних мишей збільшує акти-

вацію NF-κB і продукцію IL-1β [Biswas et al., 2013]; NOD2 є негативним регулятором TLR2-сигналіну (макрофаги селезінки NOD2-дефіцитних мишей продукують збільшені рівні IL-12 у відповідь на TLR2 стимуляцію за допомогою активації NF-κB) [Strober et al., 2011]; мутація NOD2 призводить до порушення функції клітин Панета та продукції АМР; мутація NOD2 призводить до пригнічення продукції супресорного цитокіну IL-10; зміна рівня NOD2-опосередкованої аутофагії [Cooney et al., 2010]. Крім того, в дендритних клітинах та моноцитах агоністи NOD1 та NOD2 можуть діяти синергічно з агоністами TLRs, індукуючи продукцію прозапальних медіаторів та дозрівання клітин. Так синергізм між NOD1 або NOD2 з TLR4 та TLR3 призводить до посиленої продукції TNFα, IL-1β, IL-6, IL-10 та прискореного дозрівання дендритних клітин (підвищуючи на їх поверхні експресію CD40, CD80, CD86) [Netea et al., 2005].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Розвиток діабету збільшував кількість NOD2⁺-клітин у кишківнику на 37 - 45% на 14 день, але до 4 тижня перебігу їх чисельність поверталась до контрольних показників. Індукція діабету призводила до зростання концентрації NOD2 на 7 - 28% в макрофагах та дендритних клітинах і зменшення на 8 - 12% в лімфоцитах.

2. Введення діабетичним тваринам пентоксифіліну зменшувало сумарну щільність популяції NOD2⁺-клітин на 14 день розвитку ЕЦД на 29% (ВПСОВ) 42% (ІЛВ), але до 4 тижня ці показники відновлювались до контрольних у ВПСОВ і перевищували їх на 29% у ІЛВ. При цьому концентрація NOD2 також зменшувалась на 2 тиждень розвитку діабету на 8 - 15% у NOD2⁺-макрофагів і NOD2⁺-дендритних клітин.

Значний інтерес представляє подальше вивчення компонентів вродженого та адаптивного компартментів імунної системи КАПТ при експериментальному цукровому діабеті.

Список літератури

- Biswas A. Nod2: a key regulator linking microbiota to intestinal mucosal immunity / A. Biswas, T. Petnicki-Ocwieja, K. S. Kobayashi // *J. Mol. Med. (Berl)*. - 2012. - Vol. 90 (1). - P. 15-24.
- Biswas A. Regulation of intestinal microbiota by the NLR protein family / Biswas A., Kobayashi K. S. // *Int Immunol*. - 2013. - Vol. 25 (4). - P. 207-214.
- Cell Intrinsic NOD2 Is Dispensable for CD8 T Cell Immunity / Y. Lin, M. Wortzman, S. Girardin [et al.] // *PLoS One*. - 2013. - Vol. 8 (2). - P. 560-574.
- Correa R. G. Roles of NOD1 (NLR1) and NOD2 (NLR2) in innate immunity and inflammatory diseases / R. G. Correa, S. Milutinovic, J. C. Reed // *Biosci Rep*. - 2012. - Vol. 32 (6). - P. 597-608.
- Muramyl dipeptide responsive pathways in Crohn's disease: from NOD2 and beyond / M. Salem, J. B. Seidelin, G. Rogler [et al.] // *Cell Mol. Life Sci*. - 2013. - Vol. 70 (18). - P. 3391-3404.
- NOD proteins: regulators of inflammation in health and disease / D. Philpott, M. Sorbara, S. Robertson [et al.] // *Nat Rev Immunol*. - 2014. - Vol. 14 (1). - P. 9-23.
- Nod2 is required for the regulation of commensal microbiota in the intestine / T. Petnicki-Ocwieja, T. Hrnčir, Y. Liu [et al.] // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. - 2009. - Vol. 106, № 37. - P. 15813-15818.
- NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation / R. Cooney, J. Baker, O. Brain [et al.] // *Nat Med*. - 2010. - Vol. 16 (1). - P. 90-97.
- Nod2-dependent Th2 polarization of antigen-specific immunity / J. Magalhaes, J. Fritz, L. Bourhis [et al.] // *J. Immunol*. - 2008. - Vol. 181 (11). - P. 7925-7935.
- Nod-like receptors in the control of intestinal inflammation / S. Rubino, T. Selvanantham, S. E. Girardin [et al.] // *Curr Opin Immunol*. - 2012. - Vol. 24 (4). - P. 398-404.
- Nucleotide-binding and oligomerization domain-like receptors and retinoic acid inducible gene-like receptors in human tonsillar T lymphocytes / T. Pettersson, A. Månsson, K. Riesbeck [et al.] //

- Immunology. 2011. - Vol. 133 (1). - P. 84-93.
- Nucleotide-binding oligomerization domain-2 modulates specific TLR pathways for the induction of cytokine release / M. Netea, G. Ferwerda, D. de Jong, T. Jansen [et al.] // J. Immunol. - 2005. - Vol. 174. - P. 6518 - 6523.
- Pino S. The Role of Innate Immune Pathways in Type 1 Diabetes Pathogenesis / Pino S., Kruger A., Bortell R. // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. - 2010. - Vol. 17 (2). - P. 126 - 130.
- Salek-Ardakani S. T cells need Nod too? / S. Salek-Ardakani, M. Croft // Nat. Immunol. - 2009. - Vol. 10 (12). - P. 1231 - 1233.
- Stetson D. T helper 17 cells get the NOD / D. Stetson, R. Medzhitov // Immunity. - 2007. - Vol. 27 (4). - P. 660 - 669.
- Strober W. NOD2, an intracellular innate immune sensor involved in host defense and Crohn's disease / W. Strober, T. Watanabe // Mucosal Immunol. - 2011. - Vol. 4 (5). - P. 484 - 495.
- T cell-intrinsic role of Nod2 in promoting type 1 immunity to *Toxoplasma gondii* / M. Shaw, T. Reimer, C. Sanchez-Valdeperas [et al.] // Nat. Immunol. - 2009. - Vol. 10 (12). - P. 1267 - 1274.
- The pathogen recognition receptor NOD2 regulates human FOXP3⁺ T cell survival / M. Rahman, E. Midtling, P. Svingen [et al.] // J. Immunol. - 2010. - Vol. 184 (12). - P. 7247 - 7256.
- Zhong Y. Functions of NOD-Like Receptors in Human Diseases / Y. Zhong, A. Kinio, M. Saleh // Front Immunol. - 2013. - Vol. 16. № 4. - P. 333 - 338.

Деген А.С., Камышный А.М.

ХАРАКТЕРИСТИКА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ NOD ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В КАЛТ КРЫС ПРИ ЭСД И ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА

Резюме. В эксперименте изучалось влияние экспериментального сахарного диабета на интенсивность экспрессии внутриклеточного рецептора врожденного иммунитета NOD2 иммунными клетками подвздошной кишки. Для определения NOD2⁺-клеток был использован метод непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител к NOD2 крыс. Установлено, что развитие диабета сопровождалось увеличением количества NOD2⁺-клеток в кишечнике на 37% - 45% на 14 день, но к 4 неделе заболевания их количество возвращалось к контрольным показателям. Индукция диабета приводила к увеличению концентрации NOD2 на 7 - 28% в макрофагах и дендритных клетках и уменьшению на 8 - 12% в лимфоцитах. Введение диабетическим животным пентоксифиллина приводило к уменьшению суммарной плотности популяции NOD2⁺-клеток на 14-й день развития ЭСД на 29% (СПСОВ) 42% (ИЛФ), но на 4-ой неделе эти показатели восстанавливались до контрольных в СПСОВ и превышали их на 29% в ИЛФ. При этом концентрация NOD2 также снижалась на 2-й неделе развития диабета на 8-15% у NOD2⁺-макрофагов и NOD2⁺-дендритных клеток.

Ключевые слова: диабет, NOD-подобные рецепторы, кишечно-ассоциированная лимфоидная ткань.

Degen A.S., Kamyshny A.M.

DISTRIBUTION CHARACTERISTICS OF NOD-LIKE RECEPTORS OF INNATE IMMUNITY IN GALT OF RATS AT AN EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS AND PENTOXIFILLINE ADMINISTRATION

Summary. It was study the peculiarities of NOD2 receptors in gut associated lymphoid tissues (GULT) of rats with experimental STZ-induced diabetes mellitus and pentoxifilline (PTX) administration. Structure of population of NOD2⁺-cells has been studied by the analysis of serial histological sections using the method of indirect immunofluorescence with monoclonal antibodies to NOD2 of rat. It has been established that diabetes development was accompanied with 37% - 45% ($p < 0,05$) increase in quantity of NOD2-cells on the 14th day, but by the 4th week of disease their number returned to the benchmarks. Induction of diabetes leads to increased in concentrations of NOD2 on 7 - 28% in macrophages and dendritic cells and a decrease on 8 12% in lymphocytes. PTX administration of diabetic animal reduces the quantity of NOD2⁺-cells on 29% ($p < 0,05$) in mucous membrane of villus 42% in subepithelial zone of ILF by the 14th day of experimental diabetes mellitus. But by the 4th week of disease their number returned to the benchmarks in mucous membrane of villus and in subepithelial zone of ILF it increase on 29%. The concentration of NOD2 also decreased in 2nd week of diabetes on 8 - 15% in NOD2⁺-macrophages and NOD2⁺-dendritic cells.

Key words: diabetes, NOD2-like receptors, gut-associated lymphoid tissue.

Стаття надійшла до редакції 10.04.2014 р.

Деген Анна Сергіївна - асистент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Запорізького державного медичного університету; +38 067 935-45-83

Камышный Александр Михайлович - д. мед. н., доцент, завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології Запорізького державного медичного університету; +38 061 234-26-31

© Добровольська Р.А., Гошовська Ю.В., Шиманська Т.В., Сагач В.Ф.

УДК: 612.17

Добровольська Р.А., Гошовська Ю.В., Шиманська Т.В., Сагач В.Ф.

Інститут фізіології імені О.О. Богомольця НАНУ, відділ фізіології кровообігу (вул. акад. Богомольця, 4, м. Київ, Україна, 01024)

ВПЛИВ РІЗНИХ ШЛЯХІВ МЕТАБОЛІЗМУ L-ЦИСТЕЇНУ НА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ МІОКАРДА ДО ІШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ

Резюме. В експериментах на ізольованому за Лангендорфом серці щурів показано, що блокада перетворення L-цистеїну в H₂S за допомогою пропаргілгліцину призводила до запобігання постішемічних порушень функції серця і неефективного використання кисню міокардом внаслідок зменшення проникності мітохондріальних мембран. Кардіопротекторний ефект був зумовлений формуванням із L-цистеїну глутатіону, оскільки введення блокатора його синтезу DL-бутіонін-S,R-