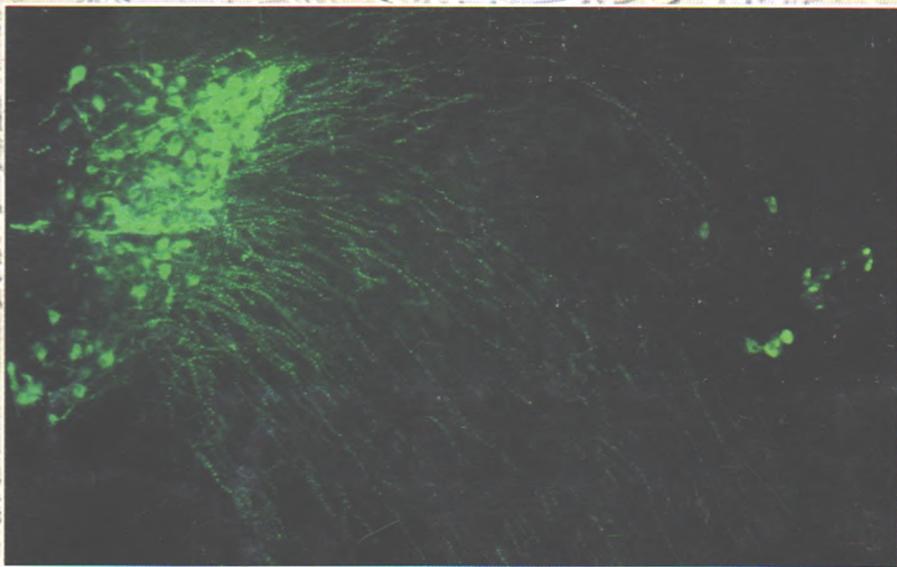


Асоціація патологів України
Запорізький державний медичний університет

ПАТОЛОГІЯ

Том. 1, № 1
2004



Видавництво ЗДМУ
Запоріжжя, 2004

Лекції

В.А.Туманский

Сепсис: классическая патологоанатомическая доктрина, патофизиология и современная клиническая концепция

Огляди літератури

А.В.Абрамов, Ю.М.Колесник

Иммуномодулирующие свойства гипоталамических нейропептидов

На вістрі науки

Г.Г.Скибо

Использование различных экспериментальных моделей для изучения клеточных механизмов ишемического поражения мозга

Експериментальні дослідження

І.В.Чекмарьова, Ю.Б.Чайковський

Морфометричне дослідження тимусу за умов травматичного ушкодження периферійного нерва та дії імунодепресанту

В.Н.Запорожан, Б.А.Насибуллин,

Е.Л.Холодкова, Д.М.Пыхтеев

Морфологические изменения кожи мышей, выявляемые при введении фетальной ткани печени

Ю.М.Колесник, Ю.В.Лебедь,

М.А.Орловский, А.В.Абрамов

Морфофункциональная характеристика вазопрессинергической системы гипоталамуса в онтогенезе

А.Ф.Яковцова, Р.С.Назарян, В.В.Гаргин

Рівень активності апоптозу у тканинах пародонту при утворенні експериментальної несбалансованості фактичного раціону

Б.А.Насибуллин, А.И.Гоженко

К вопросу структурно-функциональных коррелятов гомеостатической стабильности функций сенсомоторной коры головного мозга крыс

М.А.Орловский

Закономерности формирования гипергликемии при экспериментальном сахарном диабете

И.В.Сидорова

Сравнительная оценка противоишемического действия антиоксидантов ряда 4-гидразинохиназолина, эмоксипина, тиотриазолина в условиях моделирования острого нарушения мозгового кровообращения

О.М.Иванова, В.П.Терещенко,

Т.Г.Козлова, О.М.Науменко

Амілоїдоз слизової оболонки носа у хворих на хронічний риніт - учасників ліквідації наслідків чорнобильської катастрофи

Lectures

4 V.A. Tumansky

Sepsis: classical pathologoanatomic doctrine, pathophysiology and modern clinical conception

Literature review

14 A.V. Abramov, Ju.M. Kolesnik

Immunomodulatory properties of the hypothalamic neuropeptides

Latest news of science

22 G.G. Skibo

Application of different experimental models for study of cellular mechanisms of ischemic brain injury

Experimental research

31 I.V. Chekmaryova, Ju.B. Chaykovsky

Morphometrical research of thymus after traumatic damage of the peripheral nerve and action of immunosuppressive drug

34 V. Zaporozhan, B. Nasibullin,

E. Kholodkova, D. Pykhtyeyev

Morphological changes of the mice skin in the case of fetal hepatic tissue introduction

37 Ju.M. Kolesnik, Ju.V. Lebed,

M.A. Orlovsky, A.V. Abramov

Morphology and functional activity of vasopressin hypothalamic system in ontogenesis

44 A.F. Yakovtsova, R.S. Nazaryan, V.V. Gargin

Level of apoptotic activity in periodontal tissues at creation of experimental unbalance of actual ration

47 B. Nasibullin, A. Gogenko

To a question of structurally functional correlation of homeostatic stability of function of rat sensomotoric cerebral cortex

52 M.A. Orlovsky

Consistent patterns of hyperglycemia development during experimental diabetes mellitus

57 I.V. Sidorova

Comparative estimation of antiischemic action of antioxidants of row of 4-hydrazinoquinazolines, emoxipin, thiotriazoline in the conditions of modeling of acute stroke

62 O.N. Ivanova, V.P. Tereshchenko,

T.G. Kozlova, A.N. Naumenko

Amyloidosis of the nasal mucosa in liquidators of consequences of the chernobyl catastrophe, with chronical rhinitis

М.А. Орловский

Закономерности формирования гипергликемии при экспериментальном сахарном диабете

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: экспериментальный сахарный диабет • стрептозоточин • гипергликемия
Key words: experimental diabetes mellitus • streptozotocin • hyperglucemia

Закономірності формування гіперглікемії при розвитку експериментального цукрового діабету

М.О. Орловський

Стрептозоточин-індукований цукровий діабет протягом останніх років є однією із найрозповсюдженіших моделей діабету. Використання цієї моделі дозволяє вивчати патогенез захворювання з моменту первинного ушкодження бета-клітин через формування аутоімунних реакцій до розвитку склерозу панкреатичних острівців і абсолютної інсулінонедостатності. Дане дослідження проведене з метою вивчення закономірностей формування гіперглікемії на протязі раннього періоду розвитку стрептозоточинового діабету під час виникнення аутоімунних реакцій. Експерименти виконано на 63 дорослих щурах-самцях та самках лінії Вістар. Діабет було індуковано інтраперитонеальною одноразовою ін'єкцією стрептозоточину в дозі 45 мг/кг. Через 12 годин та на 1, 2, 3, 3¹/₂, 5, 10, 14 та 20 добу в крові хвостової вени було досліджено рівень глюкози. На 5 добу розвитку діабету також було здійснено тест толерантності до глюкози. В роботі доведено, що формування гіперглікемії після ін'єкції стрептозоточину здійснюється в три етапи. На першому етапі (1-4 день) спостерігається виникнення гіперглікемії (22,37±3,29 мМ) внаслідок первинного ушкодження і загибелі бета-клітин під дією стрептозоточину. Наступний період еуглікемії (5-9 день) може виникати внаслідок активації проліферації бета-клітин за умов первинної гіперглікемії. В цей період спостерігається порушення толерантності до глюкози. Для останнього періоду характерний вторинний розвиток гіперглікемії (22,18±1,12 мМ), що може відбуватися внаслідок аутоімунного пошкодження бета-клітин. Протягом всіх періодів розвитку діабету у самців було зафіксовано більш високий рівень глікемії. За результатами дослідження зроблено висновок, що розвиток діабету на ранніх етапах проходить через кілька стадій з різним рівнем глікемії, що свідчить про комплексний патогенетичний механізм. Подальші дослідження мають дати пояснення механізмів виявленого феномену.

Патологія. – 2004. – Т. 1, №1. – С. 52-56

Consistent patterns of hyperglycemia development during experimental diabetes mellitus

M.A. Orlovsky

Streptozotocin-induced diabetes mellitus is one of the most abundant diabetes models during the recent past. Using this model, one could study the pathogenetic mechanism of diabetes from the time of initial beta-cell damage through autoimmunity development till the sclerosis of pancreatic islets and absolute insulin insufficiency. The present study is undertaken to investigate consistent patterns of hyperglycemia development during the early stages of streptozotocin-induced diabetes mellitus when autoimmune response is being formed. Investigations were carried out on the 63 adult Wistar male and female rats. Diabetes was induced by a single intraperitoneal streptozotocin administration in dose of 45 mg/kg. The sequence of blood samples from caudal vein was taken in 12 hours and on 1, 2, 3, 3¹/₂, 5, 10, 14 and 20 day after streptozotocin administration. The glucose tolerance test was performed on the 5th day of diabetes development. It was shown that hyperglycemia development after streptozotocin administration goes through three main stages. Transient hyperglycemia with peak value about 22,37±3,29 mM is observed on the first stage (1-4 days). It is suggested to result from a primary beta-cell damage and death caused by direct streptozotocin action. The following euglycemia stage (5-9 days) may be resulted from beta-cells proliferation activated by hyperglycemia during the first stage. Nevertheless, a failed glucose tolerance is observed in all rats in this period. The last stage is characterized by stable hyperglycemia (22,18±1,12 mM) and may be as a result of development of anti-beta-cellular autoimmune response. During all stages, male rats has shown significantly higher glucemy level. It is concluded that diabetes development in early terms goes through a sequence of stages with different glycemia level suggesting an involvement of complex pathological processes. Further studies are needed to reveal the concrete pathogenesis of the observed phenomena.

Pathologia. 2004;1(1):52-6

Введение

На протяжении последних десятилетий одной из наиболее распространенных моделей сахарного диабета 1-го типа является стрептозоточиновая модель. Интерес к данной модели не угасает даже в наступившем столетии на фоне широкого применения техно-

логий генной инженерии и создания генетически-модифицированных линий животных со спонтанным развитием сахарного диабета (линии NOD, OLETF, db+/db+) [7]. Интерес к стрептозоточиновой модели диабета обусловлен целым рядом ее неоспоримых преимуществ, в значительной степени приближающих ее к диабету 1-го типа человека.

Адрес для переписки: Орловский М.А., каф. патофизиологии, ЗГМУ, пр. Маяковского 26, г. Запорожье, 69035, УКРАИНА
E-mail: orlovsky@patho.zsmu.edu.ua

Приближенность стрептозотоциновой модели сахарного диабета к диабету 1-го типа человека обусловлена сходным этиологическим механизмом действия стрептозотоцина как фактора, вызывающего повреждение бета-клеток панкреатических островков и, как следствие, запуск аутоиммунной реакции. Подобным образом, у предрасположенных индивидуумов, при инфицировании вирусами, тропными к бета-клеткам (краснуха, корь, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус гепатита С) либо при избыточном применении препаратов, стимулирующих секрецию инсулина, происходит гибель бета-клеток [2-4,12]. Разрушение бета-клеток ведет к экспозиции аутоантигенов с формированием аутоиммунного ответа, чаще всего по типу аутоаллергической реакции IV типа (гиперчувствительность замедленного типа) [15]. Именно возникающий аутоиммунный ответ ведет к развитию как стрептозотоцинового диабета в эксперименте, так и сахарного диабета у человека. В то же время, другие модели сахарного диабета схожи с диабетом человека лишь по своим этиологическим факторам или по отдельным звеньям патогенеза. Так, генетическая модификация генома и создание трансгенных линий животных позволяет изучать лишь наследственную предрасположенность к развитию заболевания.

Указанные особенности стрептозотоцинового диабета делают его важным инструментом для исследований в области диабетологии. Одним из нерешенных вопросов патогенеза сахарного диабета являются ранние изменения углеводного гомеостаза. Эти изменения возникают в период от первичного повреждения бета-клеток диабетогенным фактором до возникновения аутоиммунного ответа, ведущего к развитию манифестной клинической картины заболевания. К сожалению, в современной литературе отсутствуют данные о временной последовательности изменений углеводного гомеостаза в ранний период формирования сахарного диабета.

Целью настоящей работы стало изучение изменений уровня гликемии и толерантности к глюкозе при развитии экспериментального сахарного диабета на протяжении первых пяти недель после инъекции стрептозотоцина.

Материалы и методы

Исследования выполнены на 63 крысах линии Вистар обоих полов в возрасте 5-6 месяцев в осенне-зимний период. Животные находились на стандартном рационе питания со свободным доступом к пище и воде. Перед началом эксперимента за неделю до индукции диабета животные были рассажены в индивидуальные клетки.

Сахарный диабет моделировали однократной внутривенной инъекцией стрептозотоцина (Sigma

Aldrich, США) в дозе 45 мг/кг, растворенного ex tempore в 1 мл цитратного буфера (рН 4,5). Выбор дозировки обусловлен тем, что данное количество стрептозотоцина, согласно литературным данным и нашим предыдущим исследованиям, не превышает LD50, однако достаточно для инициации диабета при однократном введении [1,10].

Измерение концентрации глюкозы в крови, взятой из хвостовой вены, осуществляли глюкозооксидазным методом с использованием прибора Glucocard II Super спустя 12 часов и 1, 2, 3, 3½, 5, 10, 14 и 20 суток после инъекции стрептозотоцина. Измерение гликемии осуществлялось спустя 6 часов с момента последнего приема пищи. На 5-е сутки у всех животных проводился внутривенный тест толерантности к глюкозе, согласно протоколу, рекомендуемому Фармакологическим центром Украины.

Полученные данные обрабатывали на персональном компьютере с использованием методов статистики, реализованных в стандартных пакетах прикладных программ. Для оценки статистической значимости данных использовали t-критерий Стьюдента.

Результаты

В результате проведенных исследований было установлено, что уже по истечении 12 часов после инъекции стрептозотоцина регистрируется достоверное увеличение базального уровня гликемии с $2,8 \pm 0,2$ до $6,4 \pm 2,3$ ммоль/л (рис. 1). На протяжении последующих 36 часов наблюдается дальнейший быстрый рост концентрации глюкозы в крови натощак вплоть до $22,4 \pm 3,3$ ммоль/л. Следует отметить, что в целом для самцов характерен более высокий уровень гликемии (рис. 1).

Высокая гипергликемия сохраняется на протяжении 72 часов от инъекции стрептозотоцина. В дальнейшем в течение 6 часов происходит критическое падение концентрации глюкозы в крови в 2,3 раза – до $8,4 \pm 2,7$ ммоль/л и, в последующем, до $4,51 \pm 0,70$ ммоль/л (рис. 1). Снижение гликемии происходит в равной степени и одинаково быстро у самцов и у самок. Далее, на протяжении 10-14 суток концентрация глюкозы незначительно колеблется в пределах умеренной гипергликемии – 10,9-11,5 ммоль/л. В течение этого периода наблюдается определенная тенденция к постепенному нарастанию гликемии, более выраженная у самцов. Тем не менее, эта тенденция не является статистически значимой.

Внутривенный тест толерантности (рис. 2), проведенный на 4 сутки после инъекции стрептозотоцина, показал, что, несмотря на умеренную гипергликемию, у животных наблюдается значительное увеличение амплитуды гликемической кривой до $18,1 \pm 1,7$ ммоль/л (при амплитуде контроля $9,5 \pm 0,7$ ммоль/л) и

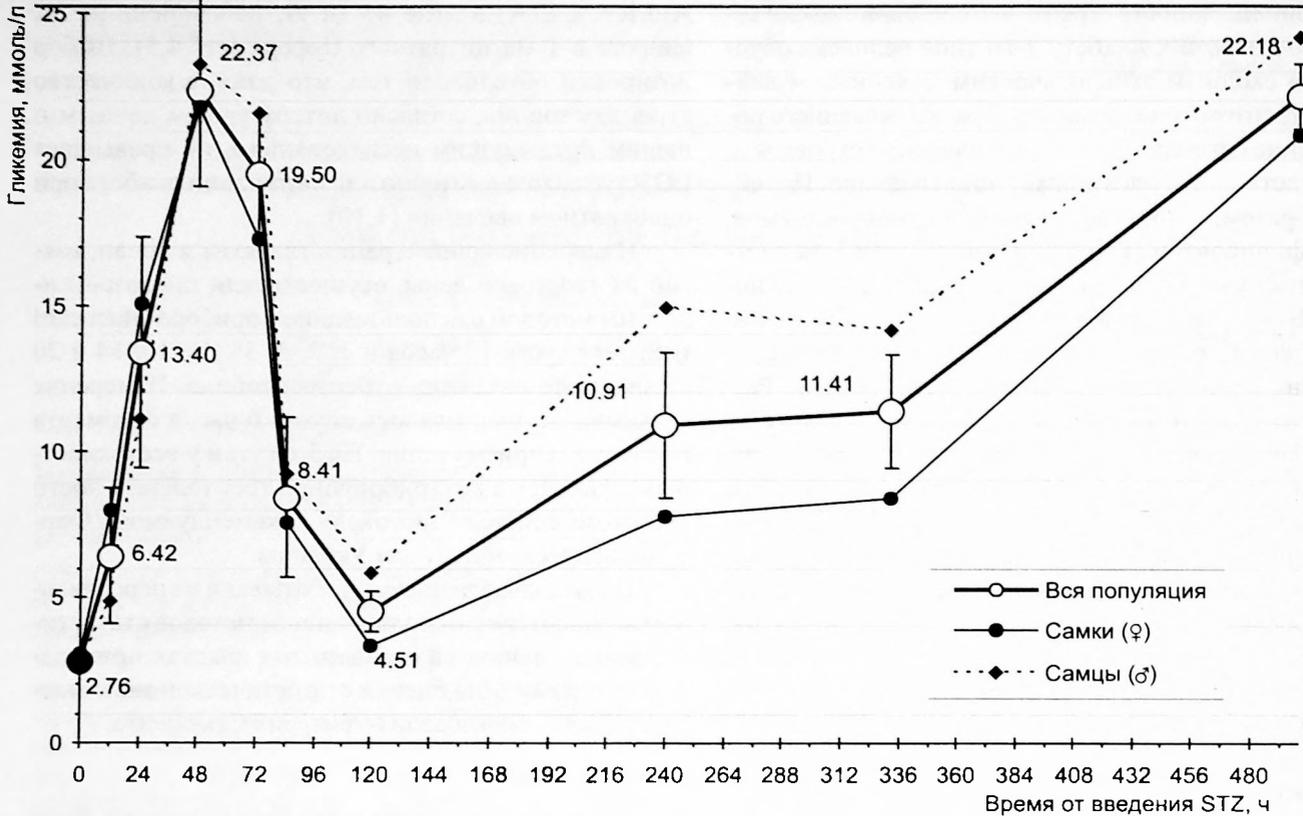


Рис. 2 Динамика изменения уровня гликемии в крови хвостовой вены после введения стрептозотоцина. Маркерами обозначена величина средней \pm ошибка средней.

Fig. 2 Blood glucose changes in samples from tail vein after streptozotocin administration. Markers represent mean \pm S.E.M.

площади под кривой до 754 ± 71 ммоль \cdot мин/л (при величине контроля 320 ± 23 ммоль \cdot мин/л). Концентрация глюкозы в крови по истечении 45 минут у диабетических животных оставалась достоверно выше исходных значений и возвращалась к ним лишь через 2 часа.

Таким образом, в период с 4-5 суток и вплоть до окончания второй недели после индукции сахарного диабета наблюдаются стабильные признаки нарушения углеводного гомеостаза в сочетании со сниженной толерантностью к глюкозе. В этот период у крыс также происходит формирование полидипсии, гиперфагии и полиурии.

По прошествии 2 недель происходит повторное нарастание гликемии. При этом концентрация глюкозы в крови через 20 суток достигает $22,2 \pm 1,1$ ммоль/л, что соответствует значениям, наблюдавшимся на 2 сутки. Тем не менее, нарастание гликемии происходит медленнее по сравнению с периодом первичной гипергликемической реакции.

Через 5 недель после введения стрептозотоцина значительно возрастает летальность животных, умирающих вследствие высокой гипергликемии на фоне значительной кахексии, полидипсии, полиурии и гиперфагии.

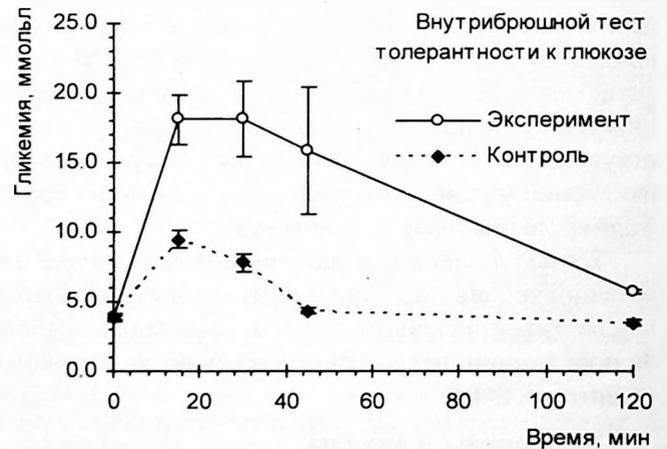


Рис. 2 Результаты внутрибрюшного теста толерантности к глюкозе спустя 5 суток от инъекции стрептозотоцина. Маркерами обозначена величина средней \pm ошибка средней.

Fig. 2 Blood glucose changes in samples from tail vein after streptozotocin administration. Intraperitoneal glucose tolerance test results in 5 days after streptozotocin administration are shown on the inserted graph. Markers represent mean \pm S.E.M.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что формирование гипергликемии при развитии экспериментального стрептозотоцинового сахарного диабета происходит в несколько последовательных этапов: период первичной гипергликемической реакции (1-4 сутки); период эугликемии на фоне нарушенной толерантности к глюкозе (5-9 сутки); период стабильной гипергликемии, гиперфагии, полиурии (10-е сутки и далее). Первичная гипергликемическая реакция, наблюдавшаяся в нашем исследовании уже через 12 часов после введения стрептозотоцина, вероятнее всего, возникает вследствие гибели значительной части бета-клеток в панкреатических островках. Пик гипергликемии приходился на 2 сутки, в этот же период наблюдалась высокая летальность животных. Стрептозотоксин - специфический бета-цитотоксический яд, который при связывании с рецепторами сульфонилмочевины на поверхности бета-клеток приводит к гиперпродукции свободных радикалов и оксида азота [13]. В бета-клетках под действием стрептозотоцина происходит повреждение мембранного аппарата, нарушения процессов окислительного фосфорилирования и угнетение синтеза и секреции инсулина [13]. Указанные факторы приводят к быстрой некротической гибели бета-клеток и высвобождению их содержимого в межклеточную среду [5,11]. Таким образом, первичная гипергликемическая реакция является проявлением гибели и угнетения функций бета-клеток панкреатических островков.

Возникающая вследствие гибели бета-клеток гипергликемия сохраняется на протяжении нескольких суток и в последующем сменяется кратковременным периодом эугликемии. Причиной этого служит то, что в панкреатических островках бета-клетки потенциально способны вступать в митоз под действием высоких концентраций глюкозы [6]. Активация пролиферации бета-клеток, по всей видимости, достигает своего пика на третьи сутки после инъекции стрептозотоцина. Увеличение массы бета-клеток ведет в этот период к выявленному нами быстрому снижению гликемии до физиологических значений.

Последующий за этим период, длящийся до окончания второй недели, соответствует состоянию неполной компенсации функции инсулярного аппарата поджелудочной железы. Неполноценность компенсаторной реакции проявляется нарушенной толерантностью к глюкозе. Причиной незавершенности компенсаторной реакции, во-первых, может служить факт того, что для активной пролиферации бета-клеток необходима концентрация глюкозы порядка 6-18 ммоль/л [8], что превышает уровень, наблюдаемый в крови экспериментальных животных. Другим фактором может выступать неспецифический воспалительный процесс

в островках, возникающий в ответ на первоначальное разрушение бета-клеток. Аутооксиды и свободные радикалы в очаге воспаления могут в значительной степени угнетать секрецию инсулина [9,16].

К окончанию второй недели развития диабета (10-14 день) происходит повторное нарастание уровня гликемии. В этот период, вероятно, происходит формирование развернутого аутоиммунного ответа на неантигены панкреатических островков, ведущее к гибели основной массы бета-клеток, фиброзу и склерозу островков, пролиферации альфа-клеток - процессам, описанным в ряде исследований зарубежными авторами и в наших предшествующих работах [1,5].

В период повторного нарастания уровня гликемии наиболее ярко проявляется половое различие в реакции животных на введение стрептозотоцина. Тенденция, заключающаяся в более высоких уровнях гликемии у самцов на протяжении всего периода развития диабета, на 10-14 сутки становится статистически значимой. Для самцов характерна также более высокая летальность, в несколько раз превышающая уровень летальности самок. Причиной выявленных половых различий может служить разное соотношение уровня половых гормонов у самок и самцов и обусловленные ими различия в нейроиммуноэндокринной регуляции пролиферации бета-клеток [14].

Возникновение устойчивой гиперфагии, полидипсии и полиурии происходит в период с 7-10 по 14-20 день развития экспериментального сахарного диабета, на фоне увеличения базального уровня гликемии. Данный факт подтверждает прогрессирующее формирование недостаточности эндокринной функции инсулярного аппарата поджелудочной железы к окончанию второй недели после инъекции стрептозотоцина.

Полученные в настоящем исследовании результаты позволяют высказать ряд предположений, связанных с патогенезом сахарного диабета человека. Одной из нозологических форм диабета является нарушение толерантности к глюкозе (классификация МКБ-10, рубрика R73.0). Весьма вероятно, что оно является следствием предшествующего повреждения бета-клеток и соответствует периоду неполной компенсации при стрептозотоциновом диабете. Действительно, данные клинических исследований показывают факт высокой частоты перехода нарушенной толерантности к глюкозе в манифестные формы диабета при катamnестическом наблюдении. По нашему мнению, в клинической практике следует оценить возможность использования функциональных нагрузочных проб и иных инструментальных методов выявления ранних нарушений углеводного гомеостаза у пациентов, перенесших бета-цитотропные вирусные инфекции (краснуха, корь, цитомегаловирусные инфекции, инфекционный мононуклеоз и др.). Наличие транзиторных эпизодов гипергликемии у этой категории

больных даже при единичном наблюдении может являться первым предвестником развития сахарного диабета в будущем. Проведение специальных клинических исследований в данном направлении должно способствовать усовершенствованию стратегии ранней диагностики и профилактики сахарного диабета у человека.

Выводы

1. Формирование гипергликемии при развитии экспериментального стрептозотоцинового сахарного диабета происходит в несколько последовательных этапов: период первичной гипергликемической реакции (1-4 сутки); период зугликемии на фоне нарушенной толерантности к глюкозе (5-9 сутки); период стабильной гипергликемии, гиперфагии, полиурии (10 сутки и далее).

2. У самцов по сравнению с самками имеет место более тяжелое течение патологического процесса, сопровождающееся большей летальностью и тенденцией к более высокому уровню гликемии.

Представляется перспективным изучение пролиферации и гибели клеток, экспрессии маркеров активации, продукции гормонов в нейроиммуноэндокринной системе и панкреатических островках на ранних этапах экспериментального сахарного диабета.

Литература

1. Орловский М.А., Колесник Ю.М., Абрамов А.В. Влияние многократных введений холеустиокина 26-33 на альфа-и бета-клетки островков Лангерганса в норме и при экспериментальном сахарном диабете типа I // Проблемы эндокринологии.- 2004.- Т.50, №3.- С.31-41.
2. Способ моделирования сахарного диабета: Авт. свид. № 18002330 СССР / Ю.М. Колесник, А.В. Абрамов, Г.В. Василенко.
3. Allison M.E., Wreghitt T., Palmer C.R., Alexander G.J. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. // J. Hepatol.- 1994.- Vol.21, N6.- P.1135-1139.
4. Andreoletti L., Hober D., Hober-Vandenberghe C. et al. Coxsackie B virus infection and beta cell autoantibodies in newly diagnosed IDDM adult patients. // Clin. Diagn. Virol.- 1998.- Vol.9, N2-3.- P.125-133.
5. Arnush M., Scarim A.L., Heitmeier M.R. et al. Potential role of resident islet macrophage activation in the initiation of autoimmune diabetes // J. Immunol.- 1998.- Vol.160, N6.- P.2684-2691.
6. Bernard C., Berthault M.F., Saulnier C., Ktorza A. Neogenesis vs. apoptosis As main components of pancreatic beta cell changes in glucose-infused normal and mildly diabetic adult rats // FASEB J.- 1999.- Vol.13, N10.- P.1195-1205.
7. Cheta D. Animal models of type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab.- 1998.- Vol.11, N1.- P.11-19.
8. Cousin S.P., Hugl S.R., Myers M.G. et al. Stimulation of pancreatic beta-cell proliferation by growth hormone is glucose-dependent: signal transduction via janus kinase 2 (JAK2)/signal transducer and activator of transcription 5 (STAT5) with no crosstalk to insulin receptor substrate-mediated mi. // Biochem. J.- 1999.- Vol.344, Pt 3.- P.649-658.
9. Eizirik D.L., Sandler S., Hallberg A., Bendtzen K., Sender A., Malaisse W.J. Differential sensitivity to beta-cell secretagogues in cultured rat pancreatic islets exposed to human interleukin-1beta // Endocrinology.- 1989.- V.125.- P.752-759.
10. Gajdosik A., Gajdosik A., Stefek M. et al. Streptozotocin-induced experimental diabetes in male Wistar rats // Gen. Physiol. Biophys.- 1999.- Vol.18, Spec No.- P.54-62.
11. Heitmeier M.R., Scarim A.L., Corbett J.A. Interferon-gamma increases the sensitivity of islets of Langerhans for inducible nitric-oxide synthase expression induced by interleukin 1 // J. Biol. Chem.- 1997.- Vol.272, N21.- P.13697-13704.
12. Jones D.B., Crosby I. Proliferative lymphocyte responses to virus antigens homologous to GAD65 in IDDM. // Diabetologia.- 1996.- Vol.39, N11.- P.1318-1324.
13. Mendola J., Wright J.R., Lacy P.E. Oxygen free-radical scavengers and immune destruction of murine islets in allograft rejection and multiple low-dose streptozotocin-induced insulinitis // Diabetes.- 1989.- Vol.38, N3.- P.379-385.
14. Paik S.G., Michelis M.A., Kim Y.T., Shin S. Induction of insulin-dependent diabetes by streptozotocin. Inhibition by estrogens and potentiation by androgens // Diabetes.- 1982.- Vol.31, N8, Pt.2.- P.724-729.
15. Rabinovitch A. Immunoregulatory and cytokine imbalances in the pathogenesis of IDDM. Therapeutic intervention by immunostimulation? // Diabetes.- 1994.- Vol.43, N5.- P.613-621.
16. Simonsson E., Ahreacate B. Potentiated -cell response to non-glucose stimuli in insulin-resistant C57BL/6J mice // European J. Pharm.- 1998.- V.350.- P.243-250.
17. Yoon J.W., Jun H.S. Viruses in type I diabetes: brief review // ILAR. J.- 2004.- Vol.45, N5.- P.343-348.

Поступила 07.09.2004 г.

Сведения об авторах:

Орловский Максим Александрович – к.мед.н., ассистент кафедры патофизиологии Запорожского государственного медицинского университета.