

УДК 619: 615.276: 615.065

ОТДЕЛЬНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПАНКРЕАТОПАТИИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ НИМЕСУЛИДОМ*

Лазаренко Л. В.^{1,3}, Косарева П. В.², Самodelкин Е. И.¹¹ ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера Минздрава России (614990, Пермь, Россия)² Пермский государственный национальный исследовательский университет (Пермь, Россия)³ Пермский институт ФСИН России (Пермь, Россия)

PATHOGENETIC ASPECTS OF EXPERIMENTAL PANCREATOPATHY INDUCED BY NIMESULID*

Lazarenko L. V.^{1,3}, Kosareva P. V.², Samodelkin E. I.¹¹ E. A. Vagner Perm State Medical University (614990, Perm, Russia)² Perm State National Research University (Perm, Russia)³ Perm Institute of the Federal Penal Service (Perm, Russia)

Для цитирования: Лазаренко Л. В., Косарева П. В., Самodelкин Е. И. Отдельные патогенетические аспекты экспериментальной панкреатопатии, индуцированной нимесулидом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;156(8): 68–72.

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-156-8-68-72

For citation: Lazarenko L. V., Kosareva P. V., Samodelkin E. I. Pathogenetic aspects of experimental pancreatopathy induced by nimesulid. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;156(8): 68–72. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-156-8-68-72

Лазаренко**Людмила Викторовна**

Lazarenko Ludmila V

lazarenko.mila2012@yandex.ru

Лазаренко Людмила Викторовна — доцент кафедры зоотехнии, кандидат ветеринарных наук

Косарева Полина Владимировна — профессор кафедры неорганической химии, химической технологии и техносферной безопасности, д.м.н.

Самodelкин Евгений Иванович — профессор кафедры патологической физиологии, д.м.н., профессор

Lazarenko Ludmila Viktorovna — Associate Professor of the Department of Zootechnics, candidate of veterinary sciences

Kosareva Polina Vladimirovna — Professor of the Department of Inorganic Chemistry, Chemical Technology and Technosphere Safety, Doctor of Medical Sciences

Samodelkin Evgeny Ivanovich — Professor of the Department of Pathological Physiology, Doctor of Medicine, Professor

Резюме

* Иллюстрации к статье – на цветной вклейке в журнал.

* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal.

Цель исследования: изучить участие регуляторного цитокина — интерлейкина-2 в патогенезе НПВП-панкреатопатии, индуцированной длительным приемом нимесулида с использованием иммуногистохимических методов.

Материалы и методы: исследование проводили на лабораторных животных (крысах), которым вводили нимесулид пероральным способом в течение 21 дня в разных дозировках: 0,5 мг/кг (терапевтическая), 2,5 мг/кг и 5 мг/кг. Оценку действия препарата производили по результатам гистологического исследования ткани поджелудочной железы и проявлению иммуногистохимической экспрессии рецепторов интерлейкина-2 (IL-2R α). Для выявления экспрессии рецепторов использовали маркированные антитела IL-2R α (poly), видоспецифичные к антигенам тканей крысы.

Результаты: при гистологических исследованиях выявили патоморфологические изменения, характерные для токсического поражения поджелудочной железы. Оценка степени поражений показала выраженный дозозависимый эффект. Проявление иммуногистохимической экспрессии IL-2R α определяли полуколичественными методами, оценивали интенсивность окрашивания и число позитивно окрашенных клеток. Обнаружили, что экспрессия IL-2R α локализуется в эндокринных островках Лангерганса. У животных экспериментальных групп, получавших высокие дозировки нимесулида, выявлено значительное повышение интенсивности окрашивания эндокринных островков, а также компонентов соединительной ткани, которое обусловлено высокой интенсивностью экспрессии IL-2R α .

Заключение: повышение экспрессии IL-2R α , отражающее повреждение островковых клеток, может быть обусловлено ухудшением трофики островков вследствие гемодинамических нарушений и дистрофических процессов в паренхиме железы и развитием аутоиммунного компонента воспалительного процесса.

Ключевые слова: экспрессия рецепторов интерлейкина-2, НПВП-панкреатопатия, нимесулид

Summary

Objective: to study the involvement of regulatory cytokine-interleukin-2 in the pathogenesis of NSAID-pancreatopathy induced by prolonged intake of nimesulide, using immunohistochemical methods.

Materials and methods: the study was carried out on laboratory animals (rats) who received nimesulide by the oral route for 21 days at different dosages: 0.5 mg / kg (therapeutic), 2.5 mg / kg and 5 mg / kg. Evaluation of the effect of the drug was made on the basis of histological examination of pancreatic tissue and manifestation of immunohistochemical expression of interleukin-2 (IL-2R α) receptors. To identify the expression of receptors, labeled antibodies IL-2R α (poly), species-specific to rat tissue antigens, were used.

Results: histological studies revealed pathomorphological changes characteristic of toxic pancreatic lesions. Assessment of the degree of lesions showed a pronounced dose-dependent effect. The manifestation of immunohistochemical expression of IL-2R α was determined by semi-quantitative methods, the intensity of staining and the number of positively stained cells were evaluated. It was found that the expression of IL-2R α is localized in the endocrine islets of Langerhans. In animals of experimental groups receiving high doses of nimesulide, a significant increase in the intensity of staining of endocrine islets as well as connective tissue components was revealed, which is due to the high intensity of expression of IL-2R α .

Conclusion: increased expression of IL-2R α , reflecting islet cell damage, may be due to deterioration of tissue nutrition of islands due to hemodynamic disorders and dystrophic processes in the parenchyma of the gland and the development of an autoimmune component of the inflammatory process.

Key words: interleukin-2 receptor expression, NSAID-pancreatopathy, nimesulide

Введение

Известно, что длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) сопровождается развитием побочных эффектов со стороны органов пищеварительной системы. В современной научной литературе имеются немногочисленные сведения о том, что препараты данной группы могут провоцировать патологию поджелудочной железы [1–6] и являться причиной острого панкреатита [7]. Данная проблема представляет несомненный интерес, поскольку НПВП часто назначаются в качестве средства для купирования боли при панкреатите.

На сегодняшний день патогенез НПВП-индуцированной панкреатопатии остается не до конца выясненным. Данные исследований показывают, что развитие панкреатита происходит при участии цитокинов. Независимо от механизма развития панкреатита клетки поджелудочной железы повреждаются, в них происходит активация ферментов, которая приводит к выбросу цитокинов – интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, интерлейкина-8, фактора некроза опухоли α , фактора активации тромбоцитов; формируется местная и системная воспалительная реакция. Провоспалительные цитокины индуцируют биосинтез

центрального регуляторного цитокина – интерлейкина-2 [8, 9].

Интерлейкин-2 (IL-2) синтезируется Т-лимфоцитами в ответ на их активацию антигеном или лектином [10]. Действие IL-2 реализуется через его специфический рецептор – IL-2R (CD25); на поверхности большинства клеток, в том числе Т-хелперов, этот рецептор появляется в ответ на иммуногенный сигнал и обеспечивает пролиферацию этого типа клеток под действием IL-2 [11]. Эксперименты на животных позволили выявить значимость рецептора CD25 (IL-2R): у мышей, из кровотока которых были удалены клетки с фенотипом CD4+/CD25+, развивались специфичные для тех или иных органов аутоиммунные заболевания [12, 13].

Целью данной работы было изучение роли интерлейкина-2 в патогенезе НПВП-индуцированной панкреатопатии. Исследовали иммуногистохимическую экспрессию рецепторов интерлейкина-2 (IL-2R α) в ткани поджелудочной железы с использованием маркированных специфических антител. Работу выполняли на лабораторных животных (крысах) с моделированным поражением поджелудочной железы, индуцированным длительным применением нimesулида.

Материал и методы исследования

Эксперимент проведен в центральной научно-исследовательской лаборатории Пермского государственного медицинского университета имени академика Е. А. Вагнера. Исследования проводили на образцах ткани поджелудочной железы, полученных при моделировании НПВП-индуцированной панкреатопатии. Для моделирования использовали нелинейных белых крыс (самцы

и самки) с массой тела 200–250 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. Отбор образцов ткани производили у животных опытных групп, которым в течение 21 дня вводили нimesулид в следующих дозировках: 0,5 мг/кг (терапевтическая доза) (n=25), 2,5 мг/кг (n=20), 5 мг/кг (n=24). В качестве контрольной группы использовали интактных животных (n=21).

Эвтаназию животных производили путем перерезки спинного мозга под эфирным наркозом. Все эксперименты выполнены в соответствии с «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации» (утвержденными приказом Министерства здравоохранения РФ № 708 от 23 августа 2010 г.) и «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» от 18 марта 1986 г.

Гистологическое исследование проводили стандартными методиками, срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Данные, полученные при изучении образцов тканей от животных экспериментальных групп, сравнивали с данными от интактных животных. Изучение экспрессии IL-2Ra проводили с использованием антител IL-2Ra (poly) 1 ml (M-19), sc-666 (Santa Cruz Biotechnology, INC), видоспецифичных к антигенам тканей крысы. Для выявления антител применяли системы детекции Uno Vue detection system, 100 tests, UMR100PD, использовали стекла с полилизинным покрытием Menzel. Антигенпозитивные клетки идентифицировали по появлению коричневого окрашивания

при просмотре препаратов на светооптическом уровне. Результаты реакции оценивались полуколичественным методом – в «крестах» (в связи с локализацией маркеров на клеточной мембране) и по числу позитивно окрашенных клеток – в баллах. Выраженность экспрессии маркеров «в крестах» оценивали, просматривая подряд поля зрения под микроскопом (от 10 до 20 в каждом гистологическом срезе). В зависимости от интенсивности окрашивания, результат относили к четырем группам, которые обозначали от слабopоложительной (+) до резко положительной (++++); отсутствие окрашивания обозначали как отрицательный результат (–) [14]. Оценка экспрессии маркеров проводилась по 6-ти балльной системе: 2 балла – до 20% окрашенных клеток; 4 балла – от 20 до 40% окрашенных клеток; 6 баллов – более 40% окрашенных клеток [15].

Визуализацию и фотосъемку микропрепаратов проводили на микроскопе Micros (Австрия) в программе Score Photo (CamV200, Австрия). Для проведения статистического анализа использован критерий Стьюдента.

Результаты исследования

Для оценки патоморфологических изменений, проводились гистологические исследования образцов ткани поджелудочной железы, полученных от животных с экспериментальной НППВ-индуцированной панкреатопатией. В дальнейшем, данные образцы использовали для иммуногистохимических исследований. При просмотре препаратов были выявлены патологические изменения, характерные для токсического поражения органа. Основными видами нарушений были: полнокровие кровеносных сосудов, вакуольная и жировая дистрофия, нарушение структуры ацинусов. Оценка степени поражений показала выраженный дозозависимый эффект. У крыс, получавших нимесулид в дозировках 2,5 мг/кг и 5 мг/кг, наблюдались некрозы, соответственно, у 25,0 и 83,3% животных от общей численности в группе; в ткани животных, получавших терапевтическую дозу препарата, они отсутствовали. Кроме этого, у части животных всех опытных групп обнаружен фиброз междольковой соединительной ткани. При изучении гистологических препаратов посредством световой микроскопии

нарушений структуры эндокринной части железы не отмечалось [16].

Результаты, полученные при исследовании иммуногистохимической экспрессии IL-2Ra в ткани поджелудочной железы экспериментальных животных, представлены в таблице 1.

Для проведения статистического анализа использован критерий Стьюдента.

При исследовании было обнаружено, что иммунопозитивное окрашивание локализуется в эндокринных островках ткани поджелудочной железы; оно проявлялось у животных как контрольной (интактных), так и экспериментальных групп. В ткани поджелудочной железы интактных животных выявлялись бледные иммунопозитивные островки (диффузная экспрессия IL-2Ra эндокриноцитами островков) (рис. 1).

В экспериментальных группах интенсивность окрашивания была выше, чем в контрольной, за исключением группы, получавшей терапевтическую дозу (рис. 2, 3). У групп, которым применяли повышенные дозы, появлялась экспрессия IL-2Ra компонентами соединительной ткани (междольковой и межацинарной).

Обсуждение полученных результатов

Интерлейкин-2 (IL-2) является медиатором воспаления и иммунитета, он продуцируется Т-клетками в ответ на антигенную и митогенную стимуляцию и необходим для пролиферации Т-клеток и других процессов, регулирующих иммунный ответ. Действие IL-2 осуществляется через гетеротримерный комплекс рецептора, состоящего из трех субъединиц: рецептор интерлейкина-2 α (CD25), рецептор интерлейкина-2 β (CD122) и рецептор интерлейкина-2 γ (CD132). IL-2Ra (α -цепь рецептора) конститутивно экспрессируется на регуляторных

Т-клетках, которые ассоциированы с различными аутоиммунными заболеваниями [17].

Исследования, проведенные нами, выявили, что экспрессия IL-2Ra локализуется в эндокринных островках поджелудочной железы. Согласно литературным данным, диабет 1 типа (СД1) характеризуется аутоиммунным разрушением панкреатических β -клеток, ключевую роль в этом процессе играют аутореактивные Т-клетки; при изучении патогенеза выявлено, что IL-2 имеет непосредственное отношение к разрушению островковых

Клиническая группа	Полуколичественная оценка экспрессии IL-2R α в островках поджелудочной железы	
	В «+» (интенсивность окрашивания)	в баллах (число позитивно окрашенных клеток)
Группа интактных животных (гистологическая норма), n=21	+	4,9 \pm 0,14
Группа, получавшая нимесулид в дозе 0,5 мг/кг (терапевтическая доза), n=25	+	5,3 \pm 0,28 (p=0,234)
Группа, получавшая нимесулид в дозе 2,5 мг/кг, n=20	+++	5,1 \pm 0,24 (p=0,471)
Группа, получавшая нимесулид в дозе 5 мг/кг, n=24	++++	5,92 \pm 0,46 (p=0,052)

Таблица 1.
Результаты полуколичественной оценки экспрессии IL-2R α в островках поджелудочной железы экспериментальных животных

Примечание:
p – по отношению к количеству IL-2R α -позитивных клеток в эндокринных островках у интактных животных.

клеток [17], при этом имеет значение и повышение уровня растворимого IL-2R (sol-2R) [18].

На сегодняшний день известно, что развитие аутоиммунного процесса связано главным образом с резким снижением количества регуляторных Т-лимфоцитов CD4+CD25+ (Трег-клетки), чем с гиперактивацией Т-клеток, в которой IL-2 также играет важную роль [19]. В поддержку этой гипотезы свидетельствует тот факт, что инъекция непораженных Трег-клеток или пересадка здорового костного мозга делает организм животного нечувствительным к данному виду патологии [19].

Трег-клетки являются первичными контролерами иммунологической реактивности и периферической иммунологической толерантности [20]. Также, Трег-клетки регулируют развитие нескольких органоспецифических аутоиммунных заболеваний, в частности СД1, характеризующегося аутоиммунной атакой, направленной в отношении β -клеток в панкреатических островках Лангерганса [21].

Заключение

При панкреатопатии, индуцированной длительным применением нимесулида, выявлено повышение иммуногистохимической экспрессии IL-2R α . У интактных и экспериментальных животных экспрессия IL-2R α была локализована в эндокринных островках Лангерганса. В группах животных, получавших высокие дозы нимесулида, наблюдалось увеличение интенсивности экспрессии IL-2R α на эндокринных клетках, при этом количество позитивно окрашенных клеток было сопоставимо с контролем. Обнаруженные нами изменения мы связываем с действием нимесулида.

Известно, что дистрофические и воспалительные процессы в поджелудочной железе приводят

к поражению островковой части вследствие деструкции ткани [25]. Выявленное нами повышение экспрессии IL-2R α , вероятно, обусловлено ухудшением трофики эндокринных островков вследствие гемодинамических нарушений и дистрофических процессов в паренхиме железы, усилением токсического действия нимесулида и развитием аутоиммунного компонента воспалительного процесса.

Полученные нами данные требуют более детального исследования, базирующегося на изучении патогенеза поражения поджелудочной железы при приеме НПВП.

Удаление в эксперименте Трег-клеток вызывает экспрессию IL-2 и рецептора IL-2R α (CD25) в ткани поджелудочной железы и проникновение в нее НК-клеток [22].

Впервые ассоциация гена, кодирующего IL-2, с СД1 была обнаружена на модели мышей линии NOD (non-obese diabetic) [12]. Эти данные были подтверждены в двух полных геномных поисках маркеров, ассоциированных с СД1 у человека [22, 23]. Таким образом, CD25 (IL-2R) обладает свойствами негативного регулятора аутоиммунных процессов; в гене IL-2R α и прилегающих областях можно выделить три группы маркеров, каждая из которых независимо ассоциирована с СД1 [24].

Таким образом, повышение экспрессии IL-2R α , выявленное в наших исследованиях, можно расценивать как ответную реакцию на повреждение клеток поджелудочной железы со стороны иммунной системы, и включение в патологический процесс аутоиммунного компонента.

Литература | Reference

1. *Flamenbaum M., Abergel A., Marcato N. et al.* Regressive fulminant hepatitis, acute pancreatitis and renal insufficiency after taking ketoprofen // *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1998. № 22. P. 975–976.
2. *Carrillo-Jimenez R., Nurnberger M.* Celecoxib-induced acute pancreatitis and hepatitis: A case report // *Arch. Intern. Med.* 2000. № 160. P. 553–554.
3. *Lee S.C., Dalia S.M.* Drug-induced chronic pancreatitis // *Med Health R I.* – 2012. № 95(1). P. 19–20.
4. *Mete D., Milon A., Belon G., Gatina J.H.* Acute pancreatitis and ketoprofen // *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2001. № 25. P. 721–722.
5. *Mennecier D., Ceppa F., Sinayoko L. et al.* Acute pancreatitis after treatment by celecoxib // *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2007. № 31. P. 668–669.
6. *Testoni P.A.* Therapy: can rectal NSAIDs prevent post-ERCP pancreatitis? // *Nat Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012. № 9(8). P. 429–430.

7. Pezzilli R., Morselli-Labate A.M., Corinaldesi R. NSAIDs and Acute Pancreatitis: A Systematic Review // *Pharmaceuticals*. 2010. № 3. P. 558–571.
8. Парфенов И.П., Белоусов В.А., Ярош А.Л. и др. Современные представления о роли цитокинов в патогенезе острого панкреатита // *Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация*. 2011. № 16 (111). С. 40–45.
Parfenov I.P., Belousov V.A., Yarosh A.L. Sovremennye predstavleniya o roli citokinov v patogeneze ostrogo pankreatita [Modern concepts of the role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis]. *Nauchnye vedomosti BelGU. Seriya: Medicina. Farmatsiya.* [Scientific statements of BelSU. Series: Medicine. Pharmacy], 2011, no. 16 (111), pp. 40–45.
9. Фирсова В.Г., Паршиков В.В., Градусов В.П. Острый панкреатит: современные аспекты патогенеза и классификации // *Современные технологии в медицине*. 2011. № 2. С. 127–134.
Firsova V.G., Parshikov V.V., Gradusov V.P. Ostryj pankreatit: sovremennye aspekty patogeneza i klassifikatsii [Acute pancreatitis: modern aspects of pathogenesis and classification]. *Sovremennye tekhnologii v medicine.* [Modern technologies in medicine], 2011, no. 2, pp. 127–134.
10. Smith K.A. Interleukin-2: inception, impact, and implications // *Science*.– 1988. Vol. 240, № 4856. P. 1169–1176.
11. Копылова О.И., Кураева Т.Л., Лаврикова Е.Ю. и др. Полиморфные маркеры генов IL2RA и IL2: популяционные различия в ассоциации с сахарным диабетом // *Сахарный диабет*.– 2012. № 1.– С. 14–18.
Kopylova O.I., Kuraeva T.L., Lavrikova E. Yu. Polimorfnye markery genov IL2RA i IL2: populyatsionnye razlichiya v assotsiatsii s saxarnym diabetom [Polymorphic gene markers ILRA and IL2: population distinctions in association with diabetes mellitus]. *Saxarnyj diabet* – [Diabetes mellitus], 2012, no. 1, pp. 14–18.
12. Kramer S., Schimpl A., Hünig T. Immunopathology of interleukin (IL) 2-deficient mice: thymus dependence and suppression by thymus-dependent cells with an intact IL-2 gene // *J Exp Med*.– 1995. Vol. 182, № 6. P. 1769–1776.
13. Shevach E.M. Certified professionals: CD4(+) CD25(+) suppressor T cells // *J Exp Med*.– 2001. Vol. 193, № 11. P. 41–46.
14. Козлова И.В., Липатова Т.Е., Афонина Н.Г., Кветной И.М. Гастропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами, у больных остеоартрозом: роль некоторых факторов диффузной эндокринной системы желудка в ее возникновении // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии*. 2006. № 1. С. 47–53.
Kozlova I.V., Lipatova T.E., Afonina N.G., Kvetnoj I.M. Gastropatiya, inducirovannaya nesteroidnymi protivovospalitelnyimi preparatami, u bolnyx osteoartrozom: rol nekotoryx faktorov diffuznoj endokrinnoj sistemy zheludka v vzniknovenii [Gastropathy induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis: the role of some factors of the diffuse endocrine system of the stomach in its occurrence]. *Rossijskij zhurnal gastroe'nterologii, gepatologii, kolonoproktologii* – [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology], 2006, no. 1, pp. 47–53.
15. Коган Е.А., Низяева Н.В., Демура Т.А. и др. Автономность роста очагов аденомиоза: иммуногистохимические особенности экспрессии маркеров // *Иммунология*. 2011. № 12. С. 311–325.
Kogan E.A., Nizyaeva N.V., Demura T.A. Avtonomnost rosta ochagov adenomioza: immunogistokhimicheskie osobennosti ekspressii markerov [The autonomy of the growth of foci of adenomyosis: immunohistochemical characteristics of expression of markers]. *Immunologiya* – [Immunology], 2011, no. 12, pp. 311–325.
16. Лазаренко Л.В., Косарева П.В., Самоделькин Е.И., Хоринко В.П. Патоморфологические изменения ткани поджелудочной железы крыс при длительном приеме нимесулида // *Пермский медицинский журнал*. 2016. Т. 33, № 4. С. 78–81.
Lazarenko L.V., Kosareva P.V., Samodelkin E.I., Horinko V.P. Patomorfologicheskie izmeneniya tkani podzheludochnoj zhelezy krysv pri dlitel'nom prieme nimesulida [Pathomorphological changes in rat pancreatic tissues caused by long administration of nimesulide]. *Permskij medicinskij zhurnal.* – [Perm medical journal], 2016, vol. 33, no. 4, pp. 78–81.
17. Belot M-P, Fradin D, Mai N. et al. CpG Methylation Changes within the IL2RA Promoter in Type 1 Diabetes of Childhood Onset // *PLoS ONE*.– 2013. № 8 (7). e68093.
18. Van Belle T.L., Coppeters K.T., Von Herrath M.G. Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies // *Physiol Rev*.– 2011. № 91(1). P. 79–118.
19. Wolf M., Schimpl A., Hunig T. Control of T cell hyperactivation in IL-2-deficient mice by CD4(+)CD25(-) and CD4(+) CD25(+) T cells: evidence for two distinct regulatory mechanisms // *Eur J Immunol*. № 31(6). P. 1637–1645.
20. Rudensky A.Y. Regulatory T cells and Foxp3 // *Immunol. Rev*. 2011. № 241(1). P. 260–268.
21. Bluestone J.A., Tang Q., Sedwick C.E. T regulatory cells in autoimmune diabetes: past challenges, future prospects // *J. Clin. Immunol.*– 2008.– Vol. 28.– P. 677–684.
22. Sitrin J., Ring A., Garcia K.C. et al. Regulatory T cells control NK cells in an insulinitic lesion by depriving them of IL-2 // *JEM*. 2013. № 210 (6) P. 1153–1165.
23. Todd J.A., Walker N.M., Cooper J.D. et al. Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes // *Nat Genet.*– 2007. № 39(7). P. 857–864.
24. Maier L.M., Lowe C.E., Cooper J., Downes K. et al. IL2RA genetic heterogeneity in multiple sclerosis and type 1 diabetes susceptibility and soluble interleukin-2 receptor production // *PLoS Genet.*– 2009. № 5(1) e1000322.
25. Винокурова Л.В., Дроздов В.Н., Березина О.И. и др. Особенности течения сахарного диабета при хроническом панкреатите // *Экспериментальная и Клиническая гастроэнтерология*. 2011. № 7. С. 59–63.
Vinokurova L.V., Drozdov V.N., Berezina O.I. Osobennosti techeniya saxarnogo diabeta pri khronicheskom pankreatite [Features of the course of diabetes in chronic pancreatitis]. *Ekspierimetal'naya i Klinicheskaya gastroe'nterologiya* – [Experimental and Clinical Gastroenterology Journal], 2011, no. 7, pp. 59–63.

К статье

Отдельные патогенетические аспекты экспериментальной панкреатопатии, индуцированной нимесулидом (стр. 68–72)

To article

Pathogenetic aspects of experimental pancreatopathy induced by nimesulid (p. 68–72)

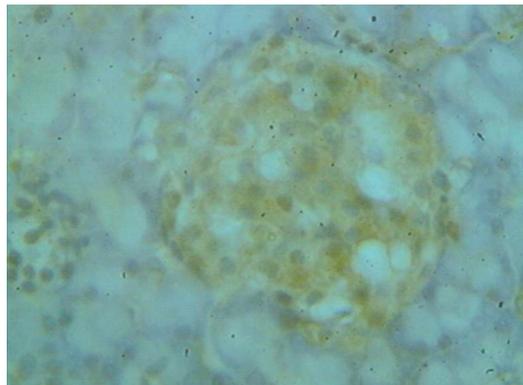
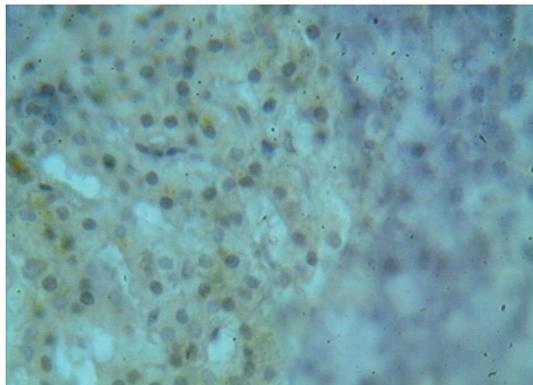


Рисунок 1.
Диффузная экспрессия IL-2Ra эндокриноцитами островков поджелудочной железы интактного животного (+), × 600.

Figure 1.
Diffuse expression of IL-2Ra by endocrinocytes of the pancreatic islets of an intact animal (+) × 600.

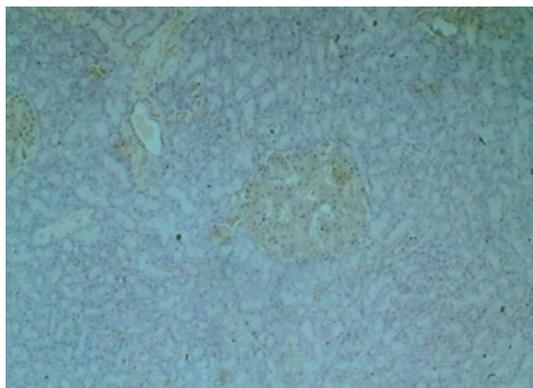


Рисунок 2.
Диффузная экспрессия IL-2Ra эндокриноцитами островков поджелудочной железы животного (доза 2,5 мг/кг) (+++), × 600.

Figure 2.
Diffuse expression of IL-2Ra by endocrinocytes of the pancreatic islets of the animal (dose 2,5 mg / kg) (+++) × 600.

Рисунок 3.
Диффузная экспрессия IL-2Ra эндокриноцитами островков и соединительной тканью поджелудочной железы животного (доза 5,0 мг/кг), × 150.

Figure 3.
Diffuse expression of IL-2Ra by endocrinocytes of the islets and connective tissue of the pancreas of an animal (dose 5,0 mg / kg) × 150.