

УДК 616.831-005.4-092:612.015.36:576.36:616.379-008.64

Т.М. Бойчук, О.М. Ніка

ВПЛИВ ІШЕМІЇ-РЕПЕРFUЗІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ НА СТАН BCL-2-ЗАЛЕЖНИХ АНТИАПОПТИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ ГІПОКАМПА ЩУРІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Резюме. У тварин без цукрового діабету (ЦД) після 20-хвилинної ішемії/одноденної реперфузії активність Bcl-2-антиапоптичних механізмів підвищується в полях гіпокампа CA1, CA2, CA4 та знижується – у полі CA3. На 12-ту добу постішемичного періоду антиапоптична активність у полях CA1 та CA4 повертається до рівня тварин контрольної групи, у полі CA2 – знижується стосовно контролю, а в полі CA3 її депресія наростає.

Чотиримісячний ЦД активує Bcl-2-антиапоптичні механізми в полях CA2 і CA3; пригнічує їх у полі CA1 і

не впливає на них – у полі CA4. У щурів із ЦД у ранньому постішемичному періоді активність Bcl-2-антиапоптичних процесів у полях CA1 та CA4 зростає, у полях CA2 і CA3 – знижується. На 12-ту добу ішемічно-реперфузійного періоду в щурів із ЦД Bcl-2-антиапоптична активність повертається до рівня в щурів із діабетом у полі CA1, знижується – у полі CA4 та зазнає ще більшої, ніж у ранньому періоді, депресії в полях CA2 та CA3.

Ключові слова: гіпокамп, цукровий діабет, ішемія-реперфузія мозку, білок Bcl-2.

Вступ. Численні експериментальні дослідження засвідчують, що білки сімейства Bcl-2 є ключовими детермінантами клітинного виживання або смерті за дії несприятливих чинників [5, 8]. Зокрема, білок Bcl-2 і споріднений з ним протеїн Bcl-x-1 широко представлені в мозку ссавців і мають здатність захищати нейрони від апоптозу при ішемічно-реперфузійному пошкодженні структур мозку є гіпокамп [1, 2, 12]. Встановлено, що як фокальна ішемія мозку, так і глобальна, спричинена зупинкою серця, посилюють апоптоз у гіпокампі [2, 13].

Відомо, що однією з найбільш чутливих до ішемічно-реперфузійного пошкодження структур мозку є гіпокамп [1, 2, 12]. Встановлено, що як фокальна ішемія мозку, так і глобальна, спричинена зупинкою серця, посилюють апоптоз у гіпокампі [2, 13].

У тварин з експериментальним діабетом також виявлено структурні зміни в гіпокампі [14]. Показано, що у хворих на ЦД та тварин зі змодельованим діабетом когнітивні порушення відбуваються у зв'язку зі структурно-функціональними змінами в гіпокампі, який є ключовою ділянкою мозку для цих форм вищої нервової діяльності і особливо чутливий до змін гомеостазу глюкози [4, 11]. Експериментальними та клінічними дослідженнями встановлено, що ЦД спричиняє апоптоз нейронів гіпокампа через окиснювальний стрес, інгібування каспаз, мітохондріальну дисфункцію, порушення експресії генів-регуляторів апоптозу [14]. На моделях експериментального діабету типу 1 та 2 показано дисбаланс між про- і антиапоптичною сигналізацією в гіпокампі, що призводить до індукції апоптозу та втрати нервових клітин у різних його полях [14].

Таким чином, накопичено достатньо наукових фактів щодо ролі апоптозу в патогенезі ішемічно-реперфузійних уражень мозку та діабетичної енцефалопатії. Однак нами виявлено лише поодинокі роботи, присвячені вивченню антиапоптичного потенціалу гіпокампа за умов ускладнення ЦД гострим порушенням мозкового кровообігу в ранньому постішемичному періоді [1], а в динаміці ці процеси залишаються недослідженими.

Мета дослідження. Вивчити динаміку Bcl-2-залежної антиапоптичної активності в полях гіпокампа щурів із ЦД, ускладненим неповною глобальною ішемією-реперфузією головного мозку.

Матеріал і методи. ЦД моделювали внутрішньочеревним введенням стрептозотину («Sigma», США, 60 мг / кг) білим нелінійним самцям щурів віком два міс. [1]. Через чотири міс. у частини тварин із ЦД та в шестимісячних контрольних щурів кліпсуванням обох загальних сонних артерій протягом 20 хв моделювали неповну глобальну ішемію головного мозку. Дослідження ранніх наслідків ішемічно-реперфузійного пошкодження гіпокампа здійснювали через 1 год від початку реперфузії, а відстрочених – на 12-ту добу постішемичного періоду.

Оперативні втручання та евтаназію тварин здійснювали під каліпсоловим наркозом (75 мг/кг внутрішньочеревно). На холоді швидко забирали головний мозок і, користуючись координатами стереотаксичного атласу [7], виділяли поля гіпокампа CA1, CA2, CA3 та CA4 і забрані вірці фіксували в 10 % розчині Буена впродовж 24 годин. Після стандартної гістологічної проводки їх заливали в парафінові блоки, готували гістологічні зрізи товщиною 5 мкм. Уміст білка Bcl-2 визначали методом непрямой імунофлуоресценції. Регістровані гістологічні зрізи тимуса поміщали в інкубатор на 18 годин у вологій камері при 4 °C із первинними мишачими моноклональними антитілами до Bcl-2 щура (mouse IgG1 isotype) виробництва «Sigma Chemical» (США). Після відмивання надлишку первинних антитіл в 0,1 М фосфатному буфері зрізи поміщали в інкубатор на 60 хв при 37 °C із вторинними антитілами (козячі антитіла до повної молекули IgG миші, кон'юговані з FITC («Sigma Chemical», США) в розведенні 1:64). Відтак зрізи промивали в 0,1 М фосфатному буфері і поміщали в суміш гліцерину і фосфатного буфера в пропорції 9:1 для подальшої люмінесцентної мікроскопії. Ідентифікували Bcl-

2⁺-клітини гіпокампа за допомогою флуоресцентного мікроскопа AXIOSKOP (Zeiss, Німеччина) та за допомогою високочутливої відеокамери COHU-4722 (COHU Inc., США) вводили в комп'ютерну систему аналізу зображень VIDAS-386 («Kontron Elektronik», Німеччина) [6].

Експерименти здійснювали з дотриманням основних положень GLP (1981 р.) Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях, від 18.03.1986 р.; Директиви ЄЕС № 609 від 24.11.1986 р. і Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Статистичне опрацювання числових даних здійснювали в прикладних програмах "Statistica 6.0" та "SPSS 13" із використанням параметричного t-критерію Стьюдента. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали рівним 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. Проведені дослідження показали, що в шурів без ЦД 20-хвилинна ішемія з односторонньою реперфузією в полях гіпокампа CA1 та CA2 призвела до зниження концентрації білка Vcl-2 (на 22 і 25 % відповідно) при одночасному зростанні площі імунореактивного матеріалу (Vcl-2-IPM) (на 40 і 63 %) та питомого вмісту білка Vcl-2 (на 24 і 32 %). У полі CA4 останні два показники зросли (в 1,6 раза для обох параметрів), а в полі CA3 – знизилася (на 28 і 25 %) (табл.). Отже, вже на ранньому етапі ішемічно-реперфузійного пошкодження гіпокампа виявляється селективна чутливість різних його відділів до даного впливу, що виражається посиленням антиапоптичного потенціалу в полях CA1, CA2, CA4 та його зниженням – у полі CA3.

На 12-ту добу спостереження в полі CA1 усі змінені показники поверталися до рівня, притаманного контрольним шурам. Стосовно раннього постішемічного періоду достовірно зросла концентрація білка Vcl-2 (на 5 %) і знизилася площа Vcl-2-IPM (на 7 %).

У полі CA2 у даному терміні ішемічно-реперфузійного ушкодження мозку утримувалося зниження концентрації білка Vcl-2 на рівні раннього періоду, мало місце повернення до рівня контрольних показників площі Vcl-2-IPM, а підвищення питомого вмісту білка Vcl-2 змінилося достовірним зниженням (в 1,4 раза). Аналіз динаміки змін продемонстрував зниження стосовно попереднього терміну спостереження площі Vcl-2-IPM (в 1,9 раза) та питомого вмісту досліджуваного білка (в 1,8 раза).

Відстрочені зміни Vcl-2-антиапоптичної активності в полі CA3 полягали в достовірному зростанні стосовно контролю концентрації білка Vcl-2 (на 31 %), зниженні площі Vcl-2-IPM (у 2,1 раза) та питомого вмісту білка Vcl-2 (в 1,7 раза). Спостерігали також виразну динаміку змін: стосовно попереднього терміну спостереження концентрація білка Vcl-2 зросла на 23 %, питомий вміст даного білка та площа Vcl-2-IPM зменши-

лися в 1,3 та 1,5 раза відповідно, що в цілому свідчить про зниження в даному терміні антиапоптичного потенціалу клітин цього поля.

У полі CA4 на 12-ту добу спостереження стосовно контролю достовірних змін досліджених показників не виявлено, проте відносно раннього періоду експерименту площа Vcl-2-IPM та питомий вміст білка Vcl-2 знизилася вдвічі, що повернуло дані параметри до контрольних рівнів.

Отже, зміни досліджених показників у цілому засвідчили зниження антиапоптичної ємності в полях гіпокампа CA1-CA3 за рахунок зменшення площі Vcl-2-IPM у полі CA1, концентрації та питомого вмісту білка Vcl-2 – у полі CA2 і площі Vcl-2-IPM та питомого вмісту білка Vcl-2 – у полі CA3.

Вибіркова чутливість полів гіпокампа за дослідженими показниками встановлена і до ЦД: у полі CA1 шурів із даною патологією стосовно показників у тварин контрольної групи виявлено зниження концентрації та питомого вмісту білка Vcl-2 (на 29 і 25 % відповідно), у полі CA2 – зниження на 19 % концентрації білка Vcl-2, зростання його питомого вмісту та площі Vcl-2-IPM (на 69 і 55 % відповідно), у полі CA3 – зростання площі Vcl-2-IPM і питомого вмісту білка Vcl-2 (на 60 та 61 % відповідно), у полі CA4 – відсутність будь-яких змін.

У ранньому ішемічно-реперфузійному періоді нейрони поля CA1 шурів із ЦД реагували зростанням площі Vcl-2-IPM і питомого вмісту білка Vcl-2 (у 2 рази та 1,95 раза відповідно), поля CA2 – зниженням концентрації (на 19 %) та питомого вмісту (на 18 %) білка Vcl-2, поля CA3 – зниженням площі Vcl-2-IPM та питомого вмісту білка Vcl-2 (в 1,5 та 1,6 раза відповідно), поля CA4 – зростанням в 1,4 раза концентрації білка Vcl-2, зростанням на 30 % його питомого вмісту та на 68 % – площі Vcl-2-IPM. Таким чином, у даному терміні спостереження в шурів із ЦД спрямованість реакції Vcl-2-залежних антиапоптичних механізмів на ішемію-реперфузію в полях гіпокампа CA1, CA3 і CA4 мало відрізнялася від такої в контрольних шурів. Суттєві відмінності спостерігали в полі CA2.

У шурів із ЦД на 12-ту добу постішемічного періоду в полі CA1 посилення Vcl-2-антиапоптичної активності змінилося її поверненням до рівня в шурів із діабетом без порушення церебрального кровообігу за рахунок зниження стосовно показників у попередньому терміні спостереження площі Vcl-2-IPM (у 2,2 раза) та питомого вмісту білка Vcl-2 (у 2 рази). У полях CA2 та CA3 відбулося поглиблення депресії антиапоптичного потенціалу, про що свідчить негативна динаміка вивчених показників порівняно з попереднім терміном спостереження (зниження питомого вмісту білка Vcl-2 та площі Vcl-2-IPM в полі CA2 в 1,9 раза та у 2 рази, у полі CA3 – в 1,6 та 1,4 раза відповідно). Щодо показників у шурів із неускладненим ЦД у полі CA2 були нижчими концентрація, питомий вміст білка Vcl-2 та пло-

Таблиця

Вплив ішемії-реперфузії на реакцію Vcl⁺-нейронів полів гіпокампа контрольних щурів та тварин із цукровим діабетом (M±m)

Група спостереження	Концентрація білка Vcl-2 E ₁₀	Площа ІРМ на 10 000 мкм ²	Питомий уміст Vcl-2 E ₁₀
Поле СА1			
Контроль n=10	0,0066±0,0006	286,843±27,545	1,590±0,131
Ішемія-реперфузія 20 хв / 1 год, n=10	0,0052±0,0002*	402,018±41,185*	1,972±0,143*
Ішемія-реперфузія 12, n=10діб	0,0063±0,0005 [^]	305,301±32,087 [^]	1,605±0,197
Діабет, n=10	0,0047±0,0003*	278,209±30,339	1,198±0,146*
Діабет та ішемія-реперфузія 20 хв / 1 год, n=8	0,0047±0,0003	567,324±53,737#	2,333±0,234#
Діабет та ішемія-реперфузія 12 діб, n=8	0,0051±0,0004	255,733±60,714&	1,154±0,255&
Поле СА2			
Контроль, n=10	0,0060±0,0003	433,303±43,088	2,217±0,232
Ішемія-реперфузія 20 хв / 1 год, n=10	0,0045±0,0003*	707,067±52,372*	2,930±0,192*
Ішемія-реперфузія 12 діб, n=10	0,0046±0,0002*	379,618±43,872 [^]	1,617±0,202* [^]
Діабет, n=10	0,004877±0,00009*	735,929±14,771*	3,446±0,059*
Діабет та ішемія-реперфузія 20 хв / 1 год, n=8	0,00397±0,0001#	761,191±60,847	2,821±0,209#
Діабет та ішемія-реперфузія 12 діб, n=8	0,0043±0,0002#	378,549±37,637#&	1,516±0,26#&
Поле СА3			
Контроль, n=10	0,0049±0,0002	466,054±45,285	2,122±0,241
Ішемія-реперфузія 20 хв / 1 год, n=10	0,0052±0,0003	337,932±33,238*	1,606±0,141*
Ішемія-реперфузія 12 діб, n=10	0,0064±0,0005* [^]	226,167±38,269* [^]	1,234±0,147* [^]
Діабет, n=10	0,00492±0,00016	746,198±24,45*	3,421±0,064*
Діабет та ішемія-реперфузія 20 хв / 1 год, n=8	0,0046±0,0002	507,706±58,156#	2,189±0,238#
Діабет та ішемія-реперфузія 12 діб, n=8	0,0054±0,0003&	322,265±43,649#&	1,604±0,107#&
Поле СА4			
Контроль, n=10	0,0060±0,0006	392,921±47,829	1,885±0,242
Ішемія-реперфузія 20 хв / 1 год, n=10	0,0051±0,0002	643,459±42,154*	3,003±0,170*
Ішемія-реперфузія 12 діб n=10	0,0052±0,0004	315,669±42,550 [^]	1,468±0,230 [^]
Діабет, n=10	0,0057±0,0005	383,333±33,860	1,889±0,142
Діабет та ішемія-реперфузія 20 хв / 1 год, n=8	0,0041±0,0002#	645,847±62,663#	2,498±0,228#
Діабет та ішемія-реперфузія 12 діб, n=8	0,0049±0,0003&	278,721±29,850#&	1,266±0,263#&

Примітка. Вірогідність різниці порівняно з: * – контролем; [^] – ішемією-реперфузією (20 хв/1 год) у контрольних тварин; # – діабетом; & – ішемією-реперфузією (20 хв/1 год) у тварин із діабетом

ща Vcl-2-ІРМ на 8 %, у 2,3 раза та на 51 % відповідно; у полі СА3 – питомий уміст білка Vcl-2 та площа Vcl-2-ІРМ у 2,1 та 2,3 раза відповідно. У полі СА4 виявлено неоднозначні зміни досліджених параметрів щодо таких у ранньому ішемічно-реперфузійному періоді – зростання концентрації

білка Vcl-2 на 20 % на тлі зниження його питомого вмісту (у 2 рази) та площі Vcl-2⁺-ІРМ (у 2,3 раза). Два останні показники стали нижчими, ніж у щурів із ЦД без порушення мозкового кровообігу, в 1,5 та 1,4 раза, що свідчить про депресію Vcl-2-антиапоптичного потенціалу.

Висновки

1. У тварин без цукрового діабету після 20-хвилинної ішемії/одногодинної реперфузії Bcl-2-антиапоптичні механізми посилюються в полях гіпокампа CA1, CA2, CA4 та пригнічуються – в полі CA3.

2. На 12-ту добу постішемичного періоду Bcl-2-антиапоптична активність у полях CA1 та CA4 повертається до рівня тварин контрольної групи, у полі CA2 – знижується стосовно контролю, а в полі CA3 її депресія наростає.

3. Чотиримісячний цукровий діабет активує Bcl-2-антиапоптичні механізми в полях CA2 і CA3; пригнічує їх – у полі CA1 і не впливає на них – у полі CA4.

4. У щурів із чотиримісячним цукровим діабетом у ранньому постішемичному періоді активність Bcl-2-антиапоптичних процесів у полях CA1 та CA4 зростає, у полях CA2 і CA3 – знижується.

5. На 12-ту добу ішемічно-реперфузійного періоду в щурів із діабетом Bcl-2-антиапоптична активність повертається до рівня в щурів із діабетом без порушення церебрального кровообігу в полі CA1, знижується – у полі CA4, та зазнає ще більшої, ніж у ранньому періоді, депресії в полях CA2 та CA3.

Перспективи подальших досліджень. Планується вивчення апоптичної активності в полях гіпокампа за умов поєднаної дії експериментального цукрового діабету та ішемії-реперфузії головного мозку.

Література

1. Ткачук С.С. Експресія білків Hif-1 α , p53 та Bcl-2 у головному мозку за умов двобічної каротидної ішемії-реперфузії на тлі цукрового діабету в самців-щурів / С.С. Ткачук, О.М. Леньков // Клініч. та експерим. патол. – 2010. – Т. IX, № 2 (32). – С. 111-113.
2. Cardiac arrest triggers hippocampal neuronal death through autophagic and apoptotic pathways / D. Cui, H. Shang, X. Zhang [et al.] // Sci. Rep. – 2016. – Vol. 6. – P. 27642.
3. Ferulic Acid Administered at Various Time Points Protects against Cerebral Infarction by Activating p38 MAPK/

- p90RSK/CREB/Bcl-2 Anti-Apoptotic Signaling in the Subacute Phase of Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury in Rats / C.Y. Cheng, N.Y. Tang, S.T. Kao, C.L. Hsieh // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, № 5. – P. e0155748.
4. Glucose regulation, cognition, and brain MRI in type 2 diabetes: a systematic review / S.L.C. Geijselaers, S.J.S. Sep, C.D.A. Stehouwer, G.J. Biessels // The Lancet Diabet. Endocrinol. – 2015. – Vol. 3, №1. – P. 75-89.
5. Hardwick J.M. Multiple functions of BCL-2 family proteins / J.M. Hardwick, L. Soane // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. – 2013. – Vol. 5, № 2. – P. a008722.
6. Kolesnik Y.M. Image analysis system for quantitative immunofluorescence measurement / Y.M. Kolesnik, A.V. Abramov // Microscopy and Analysis. – 2002. – № 5. – P. 12-16.
7. König J. F. The rat brain. A stereotaxis atlas of forebrain and lower part of the brain stem / J. F. König, P. A. Klippel. – Baltimore: The Williams and Wilkins Company, 1963. – 162 p.
8. Many players in BCL-2 family affairs / T. Moldoveanu, A.V. Follis, R.W. Kriwacki, D.R. Green // Trends Biochem. Sci. – 2014. – Vol. 39, № 3. – P. 101-111.
9. Namp1/PBEF/visfatin exerts neuroprotective effects against ischemia/reperfusion injury via modulation of Bax/Bcl-2 ratio and prevention of caspase-3 activation / S. Erfani, M. Khaksari, S. Oryan [et al.] // J. Mol. Neurosci. – 2015. – Vol. 56, №1. – P. 237-243.
10. Neuroprotective Effect of Resveratrol on Acute Brain Ischemia Reperfusion Injury by Measuring Annexin V, p53, Bcl-2 Levels in Rats / C. Kizmazoglu, H. Emre Aydin, I. Ertan Sevin [et al.] // J. Korean Neurosurg. Soc. – 2015. – Vol. 58, № 6. – P. 508-512.
11. Patients with type 2 diabetes exhibit cognitive impairment with changes of metabolite concentration in the left hippocampus / Y. Wang, X.-Y. Xu, C.-H. Feng [et al.] // Metabol. Brain Dis. – 2015. – Vol. 30, № 4. – P. 1027-1034.
12. Protection of Hippocampal CA1 Neurons Against Ischemia/Reperfusion Injury by Exercise Preconditioning via Modulation of Bax/Bcl-2 Ratio and Prevention of Caspase-3 Activation / N. Aboutaleb, N. Shamsaei, H. Rajabi [et al.] // Basic Clin. Neurosci. – 2016. – Vol. 7, № 1. – P. 21-29.
13. Resveratrol attenuates brain damage in a rat model of focal cerebral ischemia via up-regulation of hippocampal Bcl-2 / Z. Li, L. Pang, F. Fang [et al.] // Brain Res. – 2012. – Vol. 1450. – P. 116-124.
14. The Effect of Diabetes Mellitus on Apoptosis in Hippocampus: Cellular and Molecular Aspects / A. Sadeghi, J. Hami, S. Razavi [et al.] // Int. J. Prev. Med. – 2016. – Vol. 7: Iss. 1. – P. 57.

ВЛИЯНИЕ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА СОСТОЯНИЕ BCL-2-ЗАВИСИМЫХ АНТИАПОПТОТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ГИПОКАМПА КРЫС С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Т.Н. Бойчук, О.М. Ника

Резюме. У животных без сахарного диабета (СД) после 20-минутной ишемии/одноразовой реперфузии активность Bcl-2-антиапоптотических механизмов повышается в полях гиппокампа CA1, CA2, CA4 и снижается – в поле CA3. На 12-е сутки постішемичного периода антиапоптотическая активность в полях CA1 и CA4 возвращается к уровню у животных контрольной группы, в поле CA2 – снижается относительно контроля, а в поле CA3 ее депресия нарастает. Четырехмесячный СД активизирует Bcl-2-антиапоптотические механизмы в полях CA2 и CA3, подавляет их в поле CA1 и не влияет на них – в поле CA4. У крыс с четырехмесячным СД в раннем постішемичном периоде активность Bcl-2-антиапоптотических процессов в полях CA1 и CA4 повышается, в полях CA2 и CA3 – снижается. На 12-е сутки ишемически-реперфузионного периода у крыс с СД Bcl-2-антиапоптотическая активность возвращается к уровню у крыс с диабетом без нарушения церебрального кровообращения в поле CA1, снижается – в поле CA4 и подвергается еще большей, чем в раннем периоде, депресии в полях CA2 и CA3.

Ключевые слова: сахарный диабет, ишемия-реперфузия мозга, белок Bcl-2.

**INFLUENCE OF THE BRAIN ISCHEMIA-REPERFUSION ON THE CONDITION OF THE
BCL-2-DEPENDENT ANTIAPOPTOTIC MECHANISMS IN HIPPOCAMPUS OF RATS
WITH DIABETES MELLITUS**

T.M. Boychuk, O.M. Nika

Abstract. In the animals without diabetes mellitus (DM), after 20 min ischemia/1 hour reperfusion, the activity of Bcl-2 antiapoptotic mechanisms increases in the hippocampal fields CA1, CA2, CA4, and reduces – in the field CA3. On the 12th day of the postischemic period, antiapoptotic activity in fields CA1 and CA4 returns to the level of activity in animals of the control group; in field CA2 it decreases compared to the controls; and, in field CA3 – depression of the antiapoptotic activity becomes deeper.

The four-month DM activates Bcl-2 antiapoptotic mechanisms in fields CA3 and CA; suppresses them in the CA1 field and does not affect them – in field CA4. In rats with four-month diabetes, in early postischemic period, the activity of Bcl-2 antiapoptotic processes increases in fields CA1 and CA4, and reduces – in fields CA2 and CA3. On the 12th day of ischemia-reperfusion period in rats with diabetes, the Bcl-2 antiapoptotic activity returns to level of activity in diabetic rats without disturbing the cerebral blood flow in field CA1; decreases – in the CA4, and undergoes even greater depression than in the early period, in fields CA2 and CA3.

Key words: hippocampus, diabetes mellitus, brain ischemia-reperfusion, Bcl-2 protein.

Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi)

Рецензент – проф. С.С. Ткачук

Buk. Med. Herald. – 2016. – Vol. 20, № 4 (80). – P. 25-29

Надійшла до редакції 22.11.2016 року