

**Piotr Radziwon, Romuald Olszański, Alina Lipska, Jarosław Piszcz,
Barbara Boczkowska-Radziwon, Agnieszka Uchimiak-Owiczko, Mariusz
Kozakiewicz, Małgorzata Dąbrowiecka, Piotr Siermontowski**

Prof. dr hab. n. med. Piotr Radziwon
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Białymstoku
Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
ul. M. Skłodowskiej-Curie 23, 15-950 Białystok
tel.:857447002, fax.:857447133
e-mail: pradziwon@rckik.bialystok.pl

Kmdr rez. doc. dr hab. med. Romuald Olszański
Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie,
Zakład Medycyny Morskiej i Hiperbarycznej w Gdyni
Ul. Grudzińskiego 4, 81-103 Gdynia 3 skr. poczt. 18
Tel:58/6262405, e-mail: zmmit@mw.mil.pl

Dr n.med. Alina Lipska
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Białymstoku
Ul. M. Skłodowskiej-Curie 23, 15-950 Białystok
Tel: 85-745-63-81, e-mail: alipska@rckik.bialystok.pl

Dr n. med. Jarosław Piszcz
Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
Ul. M. Skłodowskiej-Curie 24, 15-950 Białystok
Tel: 85-764-86-03, e-mail: hem@umb.edu.pl

Dr n. med. Barbara Boczkowska- Radziwon
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Białymstoku
Ul. M. Skłodowskiej-Curie 23, 15-950 Białystok
Tel: 85-744-70-05, e-mail: bradziwon@rckik.bialystok.pl

Lek. med. Agnieszka Uchimiak-Owiczko
Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Białymstoku
Ul. M. Skłodowskiej-Curie 23, 15-950 Białystok
Tel: 85-745-63-61, e-mail: aowiczko@rckik.bialystok.pl

Mariusz Kozakiewicz
Katedra i Zakład Biochemii Uniwersytet Mikołaja Kopernika
Collegium Medicum w Bydgoszczy
ul. Karłowicza 24 85-829 Bydgoszcz
tel. 52/5853759, e-mail: markoz@cm.umk.pl

Małgorzata Dąbrowiecka
Zakład Medycyny Morskiej i Hiperbarycznej Wojskowy Instytut Medyczny
ul. Grudzińskiego 4, 81-103 Gdynia 3 skr. poczt. 18

Kmdr por. dr n. med. Piotr Siermontowski
Zakład Medycyny Morskiej i Hiperbarycznej Wojskowy Instytut Medyczny
ul. Grudzińskiego 4, 81-103 Gdynia 3 skr. poczt. 18
tel./fax. 58/6262405 tel./fax. MON 2624056, e-mail: nurdok@tlen.pl

WPLYW NURKOWANIA NA SPADEK EKSPRESJI GENÓW BCL2 I BCL2A1 ORAZ ICAM-1 I PECAM-1

Nurkowanie ma też wpływ na stan czynnościowy śródbłonna naczyń. Brak jest obecnie doniesień dotyczących wpływu nurkowań na ekspresję genów odpowiadających za funkcje śródbłonna. Celem przeprowadzonych pilotażowych badań była ocena wpływu ekspozycji hiperbarycznych i dekompresji na ekspresję genów mających znaczenie w biologii komórek śródbłonna.

W badaniach wzięło udział 5 zawodowych nurków. Zostali oni poddani krótkotrwałym ekspozycjom hiperbarycznym (0,7 MPa) odpowiadającym nurkowaniom na głębokości 60 m. Dekompresję przeprowadzano zgodnie z tabelami Polskiej Marynarki Wojennej. Ocenę ekspresji genów przeprowadzono metodą RT-PCR z użyciem zestawów RT2 PCR Profiler Array (Superarray Bioscience, a Qiagen Company, USA) oraz cyklera CFX 96 Bio-Rad. Badania ekspresji genów i analiza wyników wykazały zmniejszoną ekspresję genów BCL2 i BCL2A1 oraz ICAM-1 i PECAM-1. Wskazane są dalsze badania w celu ustalenia, czy wykazany w badanej grupie nurków spadek ekspresji łącznie genów PECAM-1, ICAM-1, BCL2, BCL2A1 może mieć udział we wzroście ryzyka wystąpienia patologicznych zmian kostnych po dekompresji.

Słowa kluczowe: BCL2, BCL2A1, PECAM-1, ICAM-1, nurkowanie, dekompresja.

THE INFLUENCE OF DIVING ON THE DECREASE IN THE EXPRESSION OF GENES BCL2, BCL2A1, ICAM-1, AND PECAM-1

Diving has some impact on the functional status of the vascular endothelium. There are currently no reports on the effects of diving on the expression of the genes responsible for the functions of the endothelial. The aim of this pilot study was to evaluate the effects of hyperbaric exposure and decompression on the expression of genes relevant to the biology of endothelial cells.

The studies were carried out on five professional divers. They were subjected to short-term hyperbaric exposures (0.7 MPa), corresponding to diving at the depth of 60 m. The decompression was carried out in accordance with the tables of the Polish Navy. The evaluation of the gene expression was performed using the RT-PCR method, with sets RT2 PCR Profiler Array (Superarray Bioscience, a Qiagen Company, USA) and CFX cyler Bio-Rad 96. The studies of gene expression and the analysis of results showed a decreased expression of genes BCL2, BCL2A1, ICAM-1 and PECAM-1. Further studies are recommended to determine whether the decrease in the expression of genes including PECAM-1, ICAM-1, BCL2, and BCL2A1 may contribute to the increase in the risk of pathological bone changes after decompression.

Keywords: BCL2, BCL2A1, PECAM-1, ICAM-1, diving, decompression.

WSTĘP

Śródbłonek jest barierą oddzielającą krążącą krew od środowiska pozanaczyniowego, poprzez którą następuje wymiana gazowa w trakcie saturacji (mającej miejsce w trakcie hiperbarii) oraz desaturacji (w czasie dekompresji). Ponadto komórki śródbłonka mogą, w zależności od bodźców przejawiać aktywność prokoagulacyjną lub antykoagulacyjną. Mikropęcherzyki gazu pojawiające się w krążącej krwi mogą tworzyć zatory w mikrokrażeniu blokujące dopływ tlenu, utrudniające usuwanie dwutlenku węgla, doprowadzając do aktywacji płytek krwi i uszkodzenia komórek śródbłonka. Brubakk i wsp. donosili także o ostrym uszkodzeniu śródbłonka tętnicy płucnej występującym po nurkowaniu powietrznym (1). Nadal nie jest znana patogenezą jałowej martwicy kości występującej po nurkowaniach. Slichter i wsp. postulowali, że uszkodzenie śródbłonka spowodowane obecnością mikropęcherzyków gazu może być przyczyną martwicy kości u nurków (2). Komórki te odgrywają kluczową rolę w procesach zapalnych, krzepnięciu krwi, fibrylizacji, angiogenezie i miażdżycy. Znany jest wpływ nurkowań na aktywację fibrylizacji (3). Z bardzo nielicznych doniesień wynika, że pod wpływem nurkowania mogą pojawiać się wolne rodniki oraz dochodzić może do zmian genetycznych (4). Nurkowanie ma też wpływ na stan czynnościowy śródbłonka naczyń. Brak jest obecnie doniesień dotyczących wpływu nurkowań na ekspresję genów odpowiadających za funkcje śródbłonka.

Celem przeprowadzonych badań była ocena wpływu ekspozycji hiperbarycznych i dekompresji na ekspresję genów mających znaczenie w biologii komórek śródbłonka.

MATERIAŁ I METODY

W badaniach wzięło udział 5 zawodowych nurków. Nurkowie nie przyjmowali żadnych leków, co najmniej na dwa tygodnie przed badaniem. Zostali oni poddani krótkotrwałym ekspozycjom hiperbarycznym (0,7 MPa) odpowiadającym nurkowaniom na głębokości 60 m. Dekompresję przeprowadzano zgodnie z tabelami Polskiej Marynarki Wojennej. Czas plateau – 30 minut. Krew do badań pobierano po dekompresji z żyły łokciowej do próbek z K2EDTA (Vacutainer, Becton Dickinson, Wielka Brytania). Badania wykonano za zgodą Komisji bioetycznej w Uniwersytecie Medycznego w Bydgoszczy.

Ocenę ekspresji genów przeprowadzono metodą RT-PCR z użyciem zestawów RT2 PCR Profiler Array (Superarray Bioscience, a Qiagen Company, USA) oraz cyklera CFX 96 Bio-Rad. W próbkach pobranych przed ekspozycją i po dekompresji badano ekspresję następujących grup genów:

- a) odpowiedzialnych za przepuszczalność i tonus ściany naczyniowej: AGTR1, BLR1, NOS2A, NOS3, PTGIS, EDNRA, ALOX5, SOD1, ACE, AGT, EDN1, NPPB, NPR1, EDN2.
- b) biorących udział w angiogenezie: KLK3, PF4, RHOB, SPHK1, ANGPT1, ECGF1, FGF1, FLT1, KDR, PGF, VEGF.
- c) mających udział w aktywacji śródbłonka: CCL2, CCL5, CDH5, COL18A1, CX3CL1, FN1, ICAM1, ITGA5, ITGAV, ITGB1, ITGB3, OCLN, PECAM1, RHOB, SELE, SELL, SELPLG, TEK, THBS1, TNF, VCAM1, VWF, ACE, ADAM17, AGT, CPB2, CSF2, ECGF1, EDN1, EDN2, FASLG (TNFSF6), FGF1, FLT1, FN1, IL1B, IL3, IL6, IL7, KLK3, MMP1, MMP2, MMP9, NPPB, PLAT, PLAU, SERPINE1, TFPI, THBS1, TIMP1, VWF, CSF2, IFNB1, IL11, PF4, TNFSF10, ANXA5, PLAT, PLAU, PLG, THBD, KDR, KIT, PDGFRA, VEGF, BAX, BCL2, EDNRA, IFNB1, NOS2A, PGF, PLG, SPHK1.

INTRODUCTION

The endothelium is a barrier that separates the circulating blood from the extravascular environment, through which gas exchange occurs during the saturation (which takes place in hyperbaric conditions) and desaturation (during decompression). In addition, endothelial cells may, depending on the stimuli, exhibit procoagulant or anticoagulant activity. Gas microbubbles appearing in the circulating blood may create congestion in the microcirculation blocking the flow of oxygen, hindering the removal of carbon dioxide, leading to an activation of platelets and endothelial cell damage. Brubakk et al also reported an acute pulmonary artery endothelial damage occurring after an air dive (1). The pathogenesis of osteonecrosis occurring after the dives is still not known. Slichter et al postulated that endothelial damage caused by the presence of gas microbubbles may be the cause of osteonecrosis among divers (2). These cells play a key role in inflammatory processes, blood coagulation, fibrinolysis, angiogenesis and atherosclerosis. The impact of diving on fibrinolysis activation is also known (3). From a few reports available, it can be concluded that diving may create favourable conditions for free radicals and genetic changes to occur (4). Diving has some impact on the functional status of the vascular endothelium. There are currently no reports on the effects of diving on the expression of the genes responsible for the functions of the endothelial. The aim of the study was to evaluate the effects of hyperbaric exposure and decompression on the expression of genes relevant to the biology of endothelial cells.

MATERIALS AND METHODS

Five professional divers took part in the tests. They had not been taking any medication for at least two weeks before the test. They were subjected to short-term hyperbaric exposures (0.7 MPa), corresponding to diving at the depth of 60 m. The decompression was carried out in accordance with the tables of the Polish Navy. The plateau time was 30 minutes. Blood samples were taken after decompression from the ulnar vein into tubes with K₂EDTA (Vacutainer, Becton Dickinson, UK). The tests were carried out with the approval of the Bioethics Committee of the Medical University in Bydgoszcz.

The evaluation of the gene expression was performed using the RT-PCR method, with sets RT2 PCR Profiler Array (Superarray Bioscience, a Qiagen Company, USA) and CFX cycler Bio-Rad 96. In the samples taken before exposure and after decompression, the expression of the following groups of genes was studied:

- a) genes responsible for the permeability and the tonus of the vascular wall: AGTR1, BLR1, NOS2A, NOS3, PTGIS, EDNRA, ALOX5, SOD1, ACE, AGT, EDN1, NPPB, NPR1, EDN2.
- b) genes involved in angiogenesis: KLK3, PF4, RHOB, SPHK1, ANGPT1, ECGF1, FGF1, FLT1, KDR, PGF, VEGF.
- c) genes involved in the activation of the endothelial: CCL2, CCL5, CDH5, COL18A1, CX3CL1, FN1, ICAM1, ITGA5, ITGAV, ITGB1, ITGB3, OCLN, PECAM1, RHOB, SELE, SELL, SELPLG, TEK, THBS1, TNF, VCAM1, VWF, ACE, ADAM17, AGT, CPB2, CSF2, ECGF1, EDN1, EDN2, FASLG (TNFSF6), FGF1, FLT1, FN1, IL1B, IL3, IL6, IL7, KLK3, MMP1, MMP2, MMP9, NPPB, PLAT, PLAU, SERPINE1, TFPI, THBS1, TIMP1, VWF, CSF2, IFNB1, IL11, PF4, TNFSF10, ANXA5, PLAT, PLAU, PLG, THBD, KDR, KIT, PDGFRA, VEGF, BAX, BCL2, EDNRA, IFNB1, NOS2A, PGF, PLG, SPHK1.

- d) związanych z uszkodzeniem śródbłonna, apoptozą: ALOX5, BCL2, CCL2, CCL5, CSF2, CX3CL1, FN1, IFNB1, IL1B, IL6, IL7, ITGB1, NOS2A, PF4, PLA2G4C, SELE, SELPLG, SOD1, TNF, VEGF, VWF. BAX, BCL2A1, BCL2L1, CFLAR, FAS (TNFRSF6), FASLG (TNFSF6), SPHK1, TNFAIP3, CASP1, CASP3, CASP6, CASP3, CASP6, CRADD, TNFSF10, RHOB, RIPK1, TNFRSF10C.

WYNIKI

Wykonane badanie ekspresji genów i analiza wyników wykazały zmniejszoną ekspresję genów BCL2 i BCL2A1 oraz ICAM-1 i PECAM-1 (tab.1). W zakresie pozostałych genów, ich ekspresja po ekspozycji nie różniła się istotnie od ekspresji przed ekspozycją.

Tabela 1.

Wpływ ekspozycji hiperbarycznej i dekompresji na ekspresję genów (N=5).

Gen	Krotność zmiany ekspresji po ekspozycji
BCL2	- 3,01
BCL2A1	- 3,51
ICAM-1	- 3,16
PECAM-1	- 3,78

Wyniki przedstawione w tabeli 1 są znaczące, jednak ze względu na małą liczebność grupy badanej nie obliczano istotności statystycznej.

DYSKUSJA

Gen BCL2 należy do genów hamujących apoptozę (5). Prawidłowy gen BCL2 umiejscowiony jest na chromosomie 18q2.1. Produkt tego genu - białko BCL2 o masie 26 kD, zbudowane jest z 239 aminokwasów. Jest ono zakotwiczone w błonach mitochondrium, jądra i siateczki śródplazmatycznej. W warunkach prawidłowych białko to występuje m.in. w komórkach macierzystych układu krwiotwórczego, warstwy podstawnej naskórka, przewodów wyprowadzających gruczołów wydzielania wewnętrznego, komórkach nabłonkowych wrażliwych na bodźce hormonalne. Rola tego białka polega na hamowaniu apoptozy, co umożliwia komórkom niezróżnicowanym prawidłowy przebieg morfogenezy i różnicowania, natomiast w komórkach już zróżnicowanych pozwala na ich odpowiednio długie przeżycie. Białko BCL2 uczestniczy w hamowaniu apoptozy towarzyszącej zarówno procesom fizjologicznym jak i nowotworowym. Mechanizmy działania białka BCL2 nie są do końca wyjaśnione. Udowodniono, że może ono podejmować działanie w dowolnej fazie cyklu komórkowego i nie posiada wpływu na proliferację. Sugeruje się możliwość ingerencji tego białka w rozmieszczenie i zmianę stężenia jonów wapnia, wpływ na aktywność i dystrybucję endonukleaz lub kinaz fosforylujących cykliny, a efekt antyapoptotyczny osiąga ono najprawdopodobniej poprzez hamowanie produkcji wolnych rodników i/lub wpływ na redystrybucję jonów wapniowych w komórce lub na zachowanie integralności błony mitochondrialnej i zapobieganie uwalnianiu cytochromu c.

- d) genes connected with endothelial damage and apoptosis: ALOX5, BCL2, CCL2, CCL5, CSF2, CX3CL1, FN1, IFNB1, IL1B, IL6, IL7, ITGB1, NOS2A, PF4, PLA2G4C, SELE, SELPLG, SOD1, TNF, VEGF, VWF. BAX, BCL2A1, BCL2L1, CFLAR, FAS (TNFRSF6), FASLG (TNFSF6), SPHK1, TNFAIP3, CASP1, CASP3, CASP6, CASP3, CASP6, CRADD, TNFSF10, RHOB, RIPK1, TNFRSF10C.

RESULTS

The studies of gene expression and the analysis of results showed a decreased expression of genes BCL2, BCL2A1, ICAM-1 and PECAM-1 (Table 1). As far as other genes are concerned, their expression after exposure was not significantly different from the expression before exposure.

Table 1.

The effect of hyperbaric exposure and decompression on the expression of genes (N = 5).

Gene	Multiplicity of expression changes after exposure
BCL2	- 3,01
BCL2A1	- 3,51
ICAM-1	- 3,16
PECAM-1	- 3,78

The results presented in Table 1 are significant, but due to the small size of the test group no statistical significance was calculated.

DISCUSSION

BCL2 gene belongs to the genes that inhibit apoptosis (5). Valid BCL2 genes are located on chromosome 18q2.1. The product of this gene - BCL2 protein with a mass 26 kD, is composed of 239 amino acids. It is anchored in the membranes of mitochondria, nucleus and endoplasmic reticulum. In normal conditions, this protein is found in hematopoietic stem cells, the stem cells of the basal layer of the epidermis, endocrine glands canals, and epithelial cells sensitive to hormonal stimuli. The role of this protein is to inhibit apoptosis; it allows undifferentiated cells to undergo a normal course of morphogenesis and differentiation, and the cells already differentiated to survive a sufficient period of time. BCL2 protein participates in inhibiting apoptosis accompanying both physiological processes and cancer. Though BCL2 protein mechanisms are not fully understood, it has been proven that they can take effect in any phase of the cell cycle and have no effect on proliferation. This suggests the possibility of interference of this protein in the distribution and change in calcium ion concentration, the effect on the activity and distribution of endonucleases or kinases phosphorylating cyclins. It would seem most likely that the BCL2 protein achieves the anti-apoptosis effect by inhibiting the production of free radicals and / or having impact on the redistribution of calcium ions in the cell or preserving the integrity of the mitochondrial membrane and preventing the release of cytochrome c.

It is believed that, among all known proteins, BCL2 is the most potent inhibitor of apoptosis induced by various factors (glucocorticoids, chemotherapeutic agents, hyperthermia, growth factors deficit or ionizing radiation).

Uważa się, że spośród wszystkich znanych białek, BCL2 jest najsilniejszym inhibitorem apoptozy wywołanej przez różne czynniki (glikokortykosteroidy, chemioterapeutyki, hipertermia, deficyt czynników wzrostowych lub promieniowanie jonizujące). Proapoptotyczne białko BCL2A1 wykazuje interakcję z promotorem genu śmierci i związanym z BCL2 białkiem X (6).

Stwierdzone w badaniach osłabienie ekspresji genu BCL2 oraz BCL2A1 może powodować przewagę procesów proapoptotycznych. Konieczne są dalsze badania wyjaśniające skutki zmiany ekspresji wyżej wymienionych genów u nurków, w szczególności interesującym jest, czy ma ona znaczenie w, jak dotąd nieznanym, mechanizmie powstawania jałowej martwicy kości. Scheper i wsp. donosili o związku obniżonej ekspresji szeregu genów, w tym: BCL2 i BCL2A1 z martwicą kości u chorych leczonych kwasem zolendronowym (7).

Gen cząsteczki przylegania międzykomórkowego typu 1 (ICAM-1) należy do grupy cząsteczek, która odgrywa kluczową rolę w mechanizmie oddziaływania komórka-komórka oraz w procesach zapalnych (8). Wielkość jej wydzielania na powierzchni komórek jest regulowana m.in. przez cytokiny, bakterie i wirusy. Źródłem ICAM-1 są głównie monocyty, komórki śródbłonna naczyniowego, fibroblasty i leukocyty. Gen kodujący ICAM-1 jest mapowany na 19 chromosomie w locus 19p13.3-p13.2 (9). Dostępne są pojedyncze doniesienia opisujące przypadki martwicy kości indukowanej steroidami, w których obserwowano spadek osoczowego stężenia ICAM-1 (10). Konieczne są dalsze badania w celu wyjaśnienia, czy obserwowany u nurków spadek ekspresji genu ICAM-1 może mieć znaczenie w patogenezie jałowej martwicy kości u nurków? Gen cząsteczki przylegania płytek krwi i śródbłonna (PECAM-1) znajduje się na chromosomie 17 (11). Produkt genu – cząsteczkę PECAM-1 można znaleźć na powierzchni komórek śródbłonna, płytek krwi, monocytów, neutrofilii i niektórych typów limfocytów T oraz megakariocytach i osteoklastach (12). U myszy pozbawionych genu PECAM-1 stwierdzano zwiększoną ilość i rozmiar osteoklastów oraz wzmożoną resorbcję kości (13). Nie można więc wykluczyć, że wykazany w badanej grupie nurków spadek ekspresji łącznie genów PECAM-1, ICAM-1, BCL2, BCL2A1 może mieć udział we wzroście ryzyka wystąpienia patologicznych zmian kostnych po dekompresji.

Badania wykonano w ramach projektu MNiSW nr NN 4044.

Proapoptotic protein BCL2A1 interacts with the death promoter and protein X associated with BCL2 (6). The weakening of the expression of BCL2 gene reported in the study may result in BCL2A1 proapoptotic processes taking some advantage. Further research is needed to explain the effects of changes in the expression of these genes on divers, particularly to show whether it has a role in the yet unknown mechanism of osteonecrosis.

Scheper et al reported a reduced expression of a series of connected genes, including BCL2 and BCL2A1, in osteonecrosis of patients treated with zoledronic acid (7).

The intercellular adhesion molecule gene type 1 (ICAM-1) belongs to a group of molecules, which plays a key role in the mechanism of a cell to cell interaction and inflammatory processes (8). The size of the secretion on the cell surface is regulated, among others, by cytokines, bacteria and viruses. The sources of ICAM-1 are primarily monocytes, vascular endothelial cells, fibroblasts and leukocytes. The gene encoding ICAM-1 is mapped to chromosome 19 at locus 19p13.3-p13.2 (9). There are a few reports describing the cases of steroid-induced osteonecrosis, in which there was a decrease in plasma concentrations of ICAM-1 (10). Further research is needed to clarify whether the observed decrease in divers gene expression of ICAM-1 may play a role in the pathogenesis of osteonecrosis in divers. The platelet/endothelial cell adhesion molecule gene (PECAM-1) is located on chromosome 17 (11). The gene product - a molecule PECAM-1 can be found on the surface of endothelial cells, platelets, monocytes, neutrophils, certain types of T cells, megakaryocytes, and osteoclasts (12). In mice lacking PECAM-1 gene, there was an increased number and size of osteoclasts and an increased bone resorption (13). So we cannot exclude that the decrease in the expression of genes PECAM-1, ICAM-1, BCL2, and BCL2A1 may contribute to the increase in the risk of pathological bone changes after decompression.

The research was conducted as part of a Ministry of Science and Higher Education project no NN 404468534.

LITERATURA / BIBLIOGRAPHY

1. Brubakk AO, Duplancic D, Valic Z, Palada I, Obad A, Bakovic D, Wisloff U, Dujic Z. A single air dive reduces arterial endothelial function in man. *J Physiol* 2005;1:901-6
2. Slichter SJ, Stegall P, Smith K, Huang TW, Harker LA. Dysbaric osteonecrosis: a consequence of intravascular bubble formation, endothelial damage, and platelet thrombosis. *J Lab Clin Med* 1981;98:568-90.
3. Radziwon P, Olszański R, Tomaszewski R, Lipska A, Dąbrowicki Z, Korzeniewski K, et al. Decreased levels of PAI-1 and alpha2-antiplasmin contribute to enhanced fibrinolytic activity in divers. *Thromb Res* 2007;121:235-240.
4. Obad A, Marinovic J, Ljubkovic M, Breskovic T, Modun D, Boban M, Dujic Z. Successive deep dives impair endothelial function and enhance oxidative stress in man. *Clin Physiol Funct Imaging* 2010;30:432-8.
5. Cleary ML, Smith SD, Sklar J. Cloning and structural analysis of cDNAs for bcl-2 and a hybrid bcl-2/immunoglobulin transcript resulting from the t(14;18) translocation. *Cell* 1986;47:19-28.
6. Bae J, Hsu SY, Leo CP, Zell K, Hsueh AJ. Underphosphorylated BAD interacts with diverse antiapoptotic Bcl-2 family proteins to regulate apoptosis. *Apoptosis (United States)* 2001; 6:319-30.
7. Scheper MA, Badros A, Chaisuparat R, Cullen KJ, Meiller TF. Effect of zoledronic acid on oral fibroblasts and epithelial cells: a potential mechanism of bisphosphonate-associated osteonecrosis. *Br J Haematol* 2009;144:667-676.
8. Rothlein R, Dustin ML, Marlin SD, Springer TA. A human intercellular adhesion molecule (ICAM-1) distinct from LFA-1. *Journal of Immunology* 1986;137:1270-4.
9. Carlson M, Nakamura Y, Payson R, O'Connell P, Leppert M, Lathrop GM, Lalouel JM, White R. Isolation and mapping of a polymorphic DNA sequence (pMCT108.2) on chromosome 18 [D18S24]. *Nucleic Acids Res* 1988;16:4188.
10. Wang KZ, Wang CS, Wu YG, Chen H. Changes of vessel in steroid-induced osteonecrosis of femoral head: experimental study of rabbits. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2006;86:2024-7.
11. Gumina RJ, Kirschbaum NE, Rao PN, vanTuinen P, Newman PJ. The human PECAM1 gene maps to 17q23. *Genomics* 1996;34:229-32.
12. Newman PJ, Berndt MC, Gorski J, White GC, Lyman S, Paddock C, Muller WA. PECAM-1 (CD31) cloning and relation to adhesion molecules of the immunoglobulin gene superfamily. *Science* 1990;247:1219-22.
13. Wu Y, Tworkoski K, Michaud M, Madri JA. Bone marrow monocyte PECAM-1 deficiency elicits increased osteoclastogenesis resulting in trabecular bone loss. *J Immunol* 2009;182:2672-9.

STYPENDIUM NAUKOWE IM. ANTONIEGO DĘBSKIEGO

Informujemy, że w dniu 18 października 2011 roku odbyło się zwyczajne posiedzenie Członków Zarządu V kadencji PTMiTH na którym została jednogłośnie podjęta uchwała o ufundowaniu stypendium naukowego im. Antoniego Dębskiego. Na kolejnych stronach przedstawiamy regulamin określający tryb i zasady wyłaniania laureata stypendium. Więcej informacji w następnym numerze czasopisma PHR.

Zarząd V Kadencji PTMiTH