

45. Куликова Н.А. Сравнительное изучение белкового спектра сыворотки крови при травматическом шоке и кровопотере и их экспериментальной терапии / Н.А. Куликова, Б.И. Джурко. – М. Медицина, 1998, с. 101–107.
46. Ильинский И. А. Кислородный баланс организма при травматическом шоке / И.А. Ильинский. М.: Медицина, 1997, с. 41–44.
47. Головачев Г.Д. Вопросы о возбудимости двигательных нервных волокон в условиях экспериментального шока / Г.Д. Голвачев. – Л.: Медицина. –1990, с.130–133.
48. Селезнев С.А. Печень в динамике травматического шока / С.А. Селезнев. – Л.: Медицина, 1980. – 119с.
49. Migone L. Metabolic aspects of shock. In: «Shock. Pathogenesis and therapy / L. Migone // Amer. J. Surg., № 10, p.76–94.
50. Окислительное фосфорилирование в гомогенатах и митохондриях печени при травматическом шоке / Казуева Т.В., Коврижных Э.Е., Кузьмина Р.И., Заветная Л.Г. – Л.: Медицина, 1987, с.46–53.
51. Rhodes R.S. Relationship of critical uptake volume to energy production and edotoxemia in late hemorrhagic shock / R.S. Rhodes, G.Palmar, A.V. Robinson // Amer. J. Surg., –1995, №13, p.56– 65.
52. Гогложа Р.Л. Некоторые биохимические сдвиги у больных при травматическом шоке / Р.Л. Гогложа // Вестник хирургии. 1993, №11, с.17–20.
53. Linner M.J. The role acid and ischemia in production of stress ulcers during canine hemorrhagic shock / M.J.Linner, L.Turtinen, N.J. Gurli. – Amer. J. Surg., 1995. – № 6. - P.80–86.
54. Джурко Б. И. Взаимосвязь между восстановлением объема циркулирующей крови и состоянием системной гемодинамики при острой кровопотере / Б.И. Джурко. – Л.: Медицина, 1995, с. 59–68.
55. Джурко Б. И. Соотношение двух механизмов компенсации расстройств кровообращения при травматическом шоке и кровопотере / Б.И. Джурко. – Л.: Медицина, 1991, с. 62–71.
56. Селезнев С.А. Комплексная оценка кровообращения в экспериментальной патологии / Селезнев С.А., Вашетина С.М., Мазуркевич Г.С. – М.: Медицина, 1996. – 207с.

Реферати

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ОРГАНОВ В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Придруга С.М., Гасюк Н.В.

В статье приведены литературные данные этиологических и патогенетических факторов травматической болезни, подробно проведен анализ экспериментальных данных касательно механизмов повреждения тканей различных органов в разные периоды.

Ключевые слова: травматическая болезнь, органы, патогенез, шок.

Стаття надійшла 5.04.2012 р.

NOSOTROPIC MECHANISMS OF DAMAGE OF ORGANS IN DIFFERENT PERIODS OF TRAUMATIC ILLNESS

Pridruga S.M., Gasyuk N.V.

In the article literary data over are brought etiologic and патогенетических factors of traumatic illness, in detail the analysis of experimental data is conducted concerning the mechanisms of damage of different organs' tissues in different periods.

Key words: traumatic illness, organs, pathogeny, shock.

УДК 616.316+575.76+591.81

Ю.Б. Чайковский,* С.Б. Герашенко,* О.І. Дельцова
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

*ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет", м. Івано-Франківськ

СТОВБУРОВІ КЛІТИНИ ВЕЛИКИХ СЛИННИХ ЗАЛОЗ

Огляд літератури присвячений сучасним поглядам на можливості відновлення паренхіми і строми великих слинних залоз із використанням стовбурових клітин у дорослих. Із вивчених джерел літератури випливає, що існують можливості регенерації секреторних клітин ацинусів. Стовбурові і клітини-попередниці секреторних клітин великих слинних залоз локалізуються у вставних вивідних протоках, мають власні стовбурові ніші і характеризуються особливостями в їхній ідентифікації.

Ключові слова: слинні залози, регенерація, стовбурові клітини.

Слинні залози часто є органами-мішенями для радіаційного, запального чи токсичного пошкодження з наступним виникненням гіпосалівації і ксеростомії, що призводить до значного погіршення якості життя хворих. Гіпосалівація і сухість у роті є головною проблемою в лікуванні хворих на злоякісні пухлини голови і шиї. Сучасна медицина все більше пов'язує лікування недостатності слинних залоз зі стовбуровими клітинами і/чи тканинною інженерією [28, 22]. Сьогодні безперечною є думка про те, що в слинних залозах містяться стовбурові клітини, які можна використати для лікування ксеростомії [19].

Трансплантація стовбурових клітин може ослабити процеси гіпофункції і поліпшити якість життя пацієнтів, тому знання про ембріональний розвиток, гомеостаз та регенерацію слинних залоз після розвитку їх атрофії є важливими. Для цього треба точно встановити осередок стовбурових клітин у слинних залозах, розробити методи отримання і культивування цих клітин із наступною їх трансплантацією з метою відновлення структури і функціональної здатності слинних залоз [9].

Розуміння регенерації слинних залоз обмежене труднощами виявлення стовбурових клітин і клітин попередників, які мають мультипотентні властивості, проліферуючих клітин, оскільки вважається, що регенерація – це тонко налаштований баланс клітинної проліферації, диференціації та апоптозу [25].

Вивчення стовбурових клітин великих слинних залоз має свою історію. Одним із перших регенерацію піднижньощелепної слинної залози вивчав M.Minarbe [23]. Дослідник тимчасово порушував відток слини по загальній вивідній протоці шляхом накладення лігатури, послідовно вивчав можливості відновлення паренхіми залози на 7–28-у доби і встановив, що протягом 28 діб відбувається регенерація секреторних клітин залози. Авторадіографічні дослідження показали за таких умов як гіперплазію ацинарних клітин, так і проліферацію епітеліоцитів вставних проток [11].

Численні експерименти на тваринах із перев'язкою загальної вивідної протоки показали, що регенерація сероцитів у привушній залозі починається через один день після звільнення протоки від лігатури. На фоні виниклих атрофічних процесів показники ацинусів, вставних, посмугованих проток відновлювалися на 14-у добу [4].

Клітини вставних проток проліферують, утворюють стовбурову нішу і забезпечують регенерацію секреторних клітин. При використанні нових точних методів дослідження регенеруючих клітин встановлено, що морфологічні маркери регенерації з'являються через 3 дні після перев'язки загальної протоки піднижньощелепної слинної залози [14]. У клітинах вставних проток, які локалізуються поблизу ацинусів, з'являється амілазна активність [16]. Тобто, клітини вставних вивідних проток можуть редиференціюватися і поповнювати пул зруйнованих ацинарних клітин [13].

R. He et al. [15] виявили у вставних протоках стовбурові клітини, а P.C.Denny et al. [12] підтвердили їхню думку про те, що джерелом регенерації гландулоцитів піднижньощелепної слинної залози є клітини вставних проток. Тобто, самооновлення піднижньощелепної залози відбувається від клітин вставних проток, які є фенотипово різноманітні [8, 1]. До того ж висловлюється гіпотеза, що процес диференціації ацинарних клітин відбувається так, як і їхній розвиток в ембріональному розвитку [5, 10]. Таким чином, першочерговими завданнями відновної медицини великих слинних залоз є встановлення точної локалізації стовбурових клітин у них, розробка способів їх виокремлення з цих ділянок, умови культивування і способів подальшої трансплантації.

Багато досліджень проведено на тваринах із метою встановлення місця розташування стовбурових клітин і науковці схиляються до думки, що стовбурові клітини в слинних залозах, які забезпечують відновлення (регенерацію) як у фізіологічних умовах, так і при патології, розташовуються у стінці вставних проток на межі з ацинусами (шийка вставної протоки) [21].

Стовбурові клітини можна отримати шляхом біопсії слинної залози. Із усіх клітин у мишей виокремлювали ті, які експресують *Ascl3*, відомий як *Sgn1* – представник родини генів транскрипційних факторів, які залучені в процеси спеціалізації і диференціації клітини, і можна вважали їх стовбуровими [2], враховуючи, що *Sgn1* є регулятором транскрипції саме клітин проток [31]. У піднижньощелепній слинній залозі новонароджених щурів T. Kishi et al. [7] виявили високопроліферативні стовбурові клітини/попередниці, що належать до мультипотентних, і з яких можуть диференціюватися секреторні клітини, епітеліоцити проток і міоепітеліальні клітини. Y. Tatsuishi et al. [32] забирали клітини піднижньощелепної залози в людини різного віку і отримали клітини з високими мультипотентними властивостями.

Після виділення клітин-претендентів на стовбурові клітини їх культивують *in vitro*. За певних умов стовбурові клітини попередниці діляться, утворюють колонії. Середній час подвоєння кількості колонієутворюючих клітин у щурів становить 24,7 години, а при додаванні факторів росту – 13,2 години, що вказує на їх високу проліферативну активність [7].

У мишей у результаті вирощування в 3-денній культурі найновішими сучасними маркерами з допомогою методів імуноцитохімії і проточної цитометрії (*CD133+*, *CD49f+* і *CD24+*) ідентифікували стовбурові клітини, пересаджували їх радіаційно ураженим мишам і отримали відновлення функції слинних залоз [24, 26]. Згідно сучасних технологій, культивування стовбурових клітин відбувається з утворенням слинних клітинних сфер (*salispheres*). У первинних сферах може послідовно відбутися 7 поділів і отримано приблизно 3000 *c-kit+* клітин. J. Feng et al. [18] виділяли зі сфер 100-300 *c-kit+* клітин, трансплантували їх у слинні залози мишей і спостерігали покращення функціонального стану залоз після радіаційного пошкодження.

Особливий інтерес являють собою питання трансплантації стовбурових клітин. T. Sugito et al. [34], I.M. Lombaert et al. [27, 22] при експериментальній атрофії пересаджували їх внутрішньозалозисто і отримали довгострокове відновлення функції залоз. Через 2 тижні мічені в культурі флуоресцентним барвником PKH26 клітини виявлялися в сполучній тканині, через 4 тижні – широко розповсюджувалися по залозі з переважною локалізацією в ділянці пошкоджених ацинусів і проток, не залучаючи в регенерацію ділянки здорової тканини. Є відомості про введення стовбурових клітин субкапсулярно з регенерацією в межах однієї часточки. R.S. Redman et al. [13] запропонували вводити стовбурові клітини через загальну вивідну протоку. Вищенаведені дані стосуються відновлення залозистої частини залоз, тоді як питання регенерації стромального компоненту залишаються мало вивченими. Наводяться дані про те, що з мезенхімальних клітин привушної залози людини, які можна вважати стовбуровими, при подальшому культивуванні відбувається їхня диференціація в адипогенні, хондрогенні та остеогенні [17]. Крім того, клітини-попередниці, виділені зі сполучної тканини слинних залоз, трансдиференціюються в клітини з фенотипом ендокринної функції підшлункової залози [30].

Не менш цікавими є дані про те, що при трансплантації клітин-попередниць піднижньощелепної слинної залози шляхом введення їх у ворітну вену, отримали клітини, подібні за імуноцитохімічними властивостями до

гепатоцитів [29]. Автори зробили висновок про можливість клітин слинних залоз диференціюватися в клітини ендодермального походження. Виявлено, що культивовані епітеліоцити вивідних проток піднижньощелепної слинної залози у свиней, експресують інсулін і альбумін, що характеризує їхню можливість диференціації у β -клітини і гепатоцити [20].

Важливим є дослідження А. Маасс et al. [33], які в експерименті культивували *in vitro* залозисті клітини слинних залоз в присутності матеріалу біопсії міокарда. Залозисті клітини при цьому перетворювалися на кардіоміоцитоподібні. Автори імплантували такі клітини в ділянку міокарда з інфарктом і встановили, що в них збільшується експресія специфічних кардіологічних маркерів-протеїнів – тропоніну I, тропоніну T, саркомерного міозину, а також відбувається їхня більш активна проліферація. Щоб досягти ефекту *in vivo*, на думку дослідників, активовані стовбурові клітини слід доставляти в ділянку інфаркту протягом тривалого часу.

Оскільки клітинна терапія привертає все більшу увагу в регенерації слинних залоз, то виникає питання чи можна використати з цією метою інші за походженням стовбурові клітини окрім власне слинних залоз. Останнім часом було показано, що стовбурові клітини червоного кісткового мозку можуть диференціюватися в епітеліоцити слинних залоз *in vitro* [6]. Автори мітили стовбурові клітини червоного кісткового мозку наночасточками і культивували в присутності ацинарних клітин, отримували мічені ацинарно-подібні клітини і висловили думку, що такі клітини можна трансплантувати *in vivo*. Y. Sumita et al. [3] виявили, що після пересадки стовбурових клітин червоного кісткового мозку опроміненим мишам у них збільшується кількість слини. Гістологічно зростає рівень проліферативних процесів у слинних залозах, активно утворюються кровоносні судини. У мишей, яким не трансплантували такі клітини, у залозах підвищується рівень апоптозу.

Література

1. A morphogenetic concept of salivary duct regeneration and metaplasia / S. Ihrler, C. Zietz, A. Sendelhofert [et al.] // *Virchows Arch.* – 2002. – Vol. 440(5). – P. 519–526.
2. Asl3 expression marks a progenitor population of both acinar and ductal cells in mouse salivary glands / N. Bullard, L. Koek, E. Roztocil [et al.] // *Dev. Biol.* – 2008. – Vol. 320(1). – P. 72–78.
3. Bone marrow-derived cells rescue salivary gland function in mice with head and neck irradiation / Y. Sumita, Y. Liu, S. Khalili [et al.] // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2011. – Vol. 43(1). – P. 80–87.
4. Burgess K.L. Cell population changes during atrophy and regeneration of rat parotid gland / K.L. Burgess, I. Dardick // *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., Oral Radiol. Endod.* – 1998. – Vol. 85(6). – P. 699–706.
5. Carpenter G.H. Salivary gland regeneration / G.H. Carpenter, E. Cotroneo // *Front. Oral Biol.* – 2010. – Vol. 14. – P. 107–128.
6. Cell therapy for salivary gland regeneration / C.Y. Lin, F.H. Chang, C.Y. Chen [et al.] // *J. Dent. Res.* – 2011. – Vol. 90(3). – P. 341–346.
7. Clonal proliferation of multipotent stem/progenitor cells in the neonatal and adult salivary glands / T. Kishi, T. Takao, K. Fujita [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2006. – Vol. 340(2). – P. 544–552.
8. Contributions of intercalated duct to the normal parenchyma of submandibular glands of adult rats / Y.Y. Man, W.D. Ball, L. Marchetti [et al.] // *Anat. Rec.* – 2001. – Vol. 263(2). – P. 202–214.
9. Coopers R.P. Stem cells and the repair of radiation-induced salivary gland damage / R.P. Cooper, M.A. Stokman // *Oral Dis.* – 2011. – Vol. 17(2). – P. 143–153.
10. Cotroneo E. Regeneration of acinar cells following ligation of rat submandibular gland retraces the embryonic-perinatal pathway of cytodifferentiation / E. Cotroneo, G.B. Proctor, G.H. Carpenter // *Differentiation.* – 2010. – Vol. 79(2). – P. 120–130.
11. Dardick I. A review of the proliferative capacity of major salivary glands and the relationship to current concepts of neoplasia in salivary glands / I. Dardick, R.W. Byard, J.A. Carnegia // *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol.* – 1990. – Vol. 69(1). – P. 53–67.
12. Denny P.C. Dynamics of parenchymal cell division, differentiation, and apoptosis in the young adult female mouse submandibular gland / P.C. Denny, P.A. Denny // *Anat. Rec.* – 1999. – Vol. 254(3). – P. 408–417.
13. Dispersed donor salivary gland cells are widely distributed in the recipient gland when infused up the ductal tree / R.S. Redman, W.D. Ball, E. Mezey [et al.] // *Biotech. Histochem.* – 2009. – Vol. 84(6). – P. 253–260.
14. Early markers of regeneration following ductal ligation in rat submandibular gland / E. Cotroneo, G.B. Proctor, K.L. Paterson [et al.] // *Cell Tissue Res.* – 2008. – Vol. 332(2). – P. 227–235.
15. He R. Observation of proliferative capacity of rat salivary gland cells / R. He, H. Xu, T. Akio // *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* – 1996. – Vol. 31(2). – P. 67–70.
16. Intercalated duct cells in the rat parotid gland may behave as tissue stem cells / O. Katsumata, Y. Sato, Y. Sakai [et al.] // *Anat. Sci. Int.* – 2009. – Vol. 84(3). – P. 148–154.
17. Isolation and characterization of adult stem cells from human salivary glands / N. Rotter, J. Oder, P. Schlenke [et al.] // *Stem Cells Dev.* – 2008. – Vol. 17(3). – P. 509–518.
18. Isolation and characterization of human salivary gland cells for stem cell transplantation to reduce radiation-induced hyposalivation / J. Feng, M. van der Zwaag, M.A. Stokman [et al.] // *Radiother. Oncol.* – 2009. – Vol. 92(3). – P. 466–471.
19. Isolation of mouse salivary gland stem cells / S. Pringle, L.S. Nanduri, M. van der Zwaag [et al.] // *J. Vis. Exp.* – 2011. – 8 February. – Електронний ресурс : PII: 2484. DOI: 10.3791/2484.
20. Isolation of tissue progenitor cells from duct-ligated salivary glands of swine / S. Matsumoto, K. Okumura, A. Ogata [et al.] // *Cloning Stem Cells.* – 2007. – Vol. 9(2). – P. 176–190.
21. Kimoto M. Label-retaining cells in the rat / M. Kimoto, Y. Yura, M. Kishino [et al.] // *J. Histochem. Cytochem.* – 2008. – Vol. 56(1). – P. 15–24.
22. Lombaert I.M. Salivary gland progenitor cell biology provides a rationale for therapeutic salivary gland regeneration / I.M. Lombaert, S.M. Knox, M.P. Hoffman // *Oral Dis.* – 2011. – Vol. 17(5). – P. 445–449.
23. Minarbe M. Regeneration of the rat submandibular glands after duct ligation / Kanagawa Shigaku. – 1989. – Vol. 24(3). – P. 484–500.
24. Redman R.S. On approaches to the functional restoration of salivary glands damaged by radiation therapy for head and neck cancer, with a review of related aspects of salivary gland morphology and development / R.S. Redman // *Biotech. Histochem.* – 2008. – Vol. 83(3). – P. 103–130.

25. Regeneration in chronic sialadenitis: an analysis of proliferation and apoptosis based on double immunohistochemical labelling / S. Ihrler, S. Biasebren-Vogt, A. Sendelhofert [et al.] // Virchow's Archiv. – 2004. – Vol. 444(4). – P. 356–361.
26. Regeneration of irradiated salivary glands with stem cell marker expressing cells / L.S. Nandry, M. Maimets, S.A. Pringle [et al.] // Radiother. Oncol. – 2011. – Vol. 99(3). – P. 367–372.
27. Rescue of salivary gland function after stem cell transplantation in irradiated glands / I.M. Lombaert, J.F. Brunsting, P.K. Wierenge [et al.] // PLoS One. – 2008. – Vol. 3(4). – P. e2063.
28. Salivary gland stem cells: Can they restore radiation-induced salivary gland dysfunction? / N. Rotter, S. Schwarz, M. Jacob [et al.] // HNO. – 2010. – Vol. 58(6). – P. 556–563.
29. Salivary gland progenitor cells induced by duct ligation differentiated into hepatic and pancreatic lineages / K. Okumura, K. Nakamura, Y. Hisatori [et al.] // Hepatology. – 2003. – Vol. 38(1). – P. 104–113.
30. Sato A. Isolation, tissue localization, and cellular characterization of progenitors derived from adult human salivary glands / A. Sato // Cloning Stem Cells. – 2007. – Vol. 9(2). – P. 191–205.
31. Sgn1, a basic helix–loop-helix transcription factor delineates the salivary gland duct cell lineage in mice / S. Yoshida, K. Ohbo, A. Takamura [et al.] // Dev. Biol. – 2001. – Vol. 240(2). – P. 517–530.
32. Tatsuiishi Y. Human salivary glandstem/progenitor cells remain dormant even after irradiation / Int. J. Mol. Med. – 2009. – Vol. 24(3). – P. 361–366.
33. Towards a pragmatic strategy for regenerating infarcted myocardium with glandular stem cells / A. Maass, J. Kajahn, E. Guerlejik [et al.] // Ann. Anat. – 2009. – Vol. 191(1). – P. 51–61
34. Transplantation of cultured salivary glandcells into an atrophic salivary gland / T. Sugito, T. Kagami, K. Hata [et al.] // Cell Transplant. – 2004. – Vol. 13(6). – P. 891–699.

Реферати

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ БОЛЬШИХ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ

Чайковский Ю.Б., Герасенко С.Б., Дельцова Е.И.

Обзор литературы посвящен современным взглядам на возможности восстановления паренхимы и стромы больших слюнных желез с использованием стволовых клеток у взрослых. Из изученных источников литературы вытекает, что существуют возможности регенерации секреторных клеток ацинусов. Стволовые и клетки–предшественницы секреторных клеток больших слюнных желез локализуются во вставных выводных протоках, имеют собственные стволовые ниши и характеризуются особенностями их идентификации.

Ключевые слова: слюнные железы, регенерация, стволовые клетки.

Стаття надійшла 14.04.2012 р.

SALIVARY GLAND'S STEM CELLS

Chaikovsky Yu.B., Geraschenko S.B., Deltsova O.I.

The review of literature is devoted to modern views on possibilities of restoration of parenchyma and stroma in adults with the use of salivary gland stem cells. From the studied sources of literature follows, that exists possibility of regeneration of secretory cells in acinus. Salivary gland stem cells and cells- precursors are localized in the intercalated ducts, have their own stem niches and are characterized by specific features of identification.

Key words: salivary glands, regeneration, stem cells.

УДК 61:34

П.І. Ткаченко, С.О. Коротич, Н.М.Корогич, Л.Ю. Василенко

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Юридична фірма ШІОРЮ ІС, м. Харків

ЕЛЕКТРОННИЙ РЕЄСТР ЛИСТКІВ НЕПРАЦЕЗДАТНОСТІ – КРОК НА ШЛЯХУ БОРОТЬБИ З КОРУПЦІЄЮ

В статті висвітлюються порядок введення в лікарську практику електронного реєстру листків непрацездатності, труднощі, що виникнуть при його впровадженні. Сформовано власну точку зору щодо можливих варіантів їх вирішення та результатів ефективності дії реєстру.

Ключові слова: електронний реєстр, листок непрацездатності, лікар, медичні заклади.

Історія створення інституту соціального захисту робітничого класу, а також появи листків непрацездатності почалася з епідемії холери у царській Росії в 1866 році. Саме тоді було прийнято тимчасове положення, згідно з яким власники фабрик і заводів зобов'язувалися організувати для своїх робітників лікарні (із розрахунку 1 ліжка на 100 працюючих осіб). Це й поклато початок формуванню так званої фабрично-заводської медицини, у тому числі і на теренах України.

Листок непрацездатності – більш відомий у народі як «лікарняний» - це багатофункціональний документ, який є підставою для звільнення від роботи у зв'язку з непрацездатністю та з матеріальним забезпеченням застрахованої особи в разі тимчасової непрацездатності, вагітності, пологів [4]. Більше того, видача інших документів про тимчасову непрацездатність забороняється, крім випадків, обумовлених Інструкцією про порядок видачі документів, що засвідчують непрацездатність громадян [3].

Наказом МОЗ України від 28.10.2011 №716 затверджено Положення про Єдиний електронний реєстр листків непрацездатності (далі Положення), який у майбутньому покликаний замінити ведення обліку в паперовому вигляді [5]. Впровадження Реєстру, на думку директора Фонду соціального страхування з тимчасової втрати працездатності Едуарда Ушакова, викликане необхідністю зниження кількості зловживань, пов'язаних з видачею лікарняних. Проблема в цій сфері справді існує, адже, за підрахунками незалежних експертів, щороку в Україні