

А. Н. Галян, О. С. Попов, Н. И. Лян, М. М. Ларионов, В. И. Тихонов, А. М. Дыгай, В. В. Удут

АУТОТРАНСПЛАНТАЦИЯ ТКАНИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ КАК ВАРИАНТ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ГИПОТИРЕОЗА

A. N. Galyan, O. S. Popov, N. I. Lyan, M. M. Larionov, V. I. Tichonov, A. M. Dygay, V. V. Udut

THYROID TISSUE AUTOTRANSPLANTATION IN CELL THERAPY AS AN OPTION OF POSTOPERATIVE HYPOTHYROIDISM PREVENTION

ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравоохранения России, г. Томск

ГУ НИИ фармакологии СО РАМН, г. Томск

© Галян А. Н., Попов О. С., Лян Н. И., Ларионов М. М., Тихонов В. И., Дыгай А. М., Удут В. В.

Для анализа морфофункционального состояния ткани щитовидной железы, аутоотрансплантированной в прядь большого сальника с использованием аутологичных полипотентных мезенхимальных стромальных клеток, были проведены эксперименты на 150 шестимесячных крысах — самцах породы «Wistar». Под эфирным наркозом были выполнены тиреоидэктомия и трансплантация ткани щитовидной железы в прядь большого сальника в виде доли. На основании данных морфометрии и изучения гормональной активности ткани щитовидной железы, трансплантированной в большой сальник, была продемонстрирована высокая степень жизнеспособности аутоотрансплантата в условиях применения аутологичных полипотентных мезенхимальных стромальных клеток. Результаты экспериментального исследования доказали жизнеспособность и функциональную активность аутоотрансплантата ткани щитовидной железы в большом сальнике, что позволяет применять данную методику для профилактики послеоперационного гипотиреоза после радикальных операций на щитовидной железе.

Ключевые слова: трансплантация, щитовидная железа, стволовые клетки, гормональная система.

The purpose of this study was to analyze morphofunctional status of the thyroid tissue which was transplanted to the greater omentum with the use of autologous multipotent mesenchymal stromal cells. Experiments were performed on 150 six-month-breed «Wistar» male rats. Under ether anesthesia, thyroidectomy and transplantation of thyroid gland tissue into the greater omentum in the form of a share were performed. Based on morphometry and hormonal activity of transplanted to the greater omentum thyroid tissue, the autograft viability of high degree in terms of autologous multipotent mesenchymal stromal cells was demonstrated. The experimental study results proved vitality and functional activity of thyroid tissue transplanted to the greater omentum which allows us use this method for postoperative hypothyroidism prevention after radical thyroid surgeries.

Key words: transplantation, thyroid gland, stem cells, hormonal system.

УДК 616.441-008.64-089.168.1-06-039.74-018-089.844]-092.4

ВВЕДЕНИЕ

По данным многих авторов, зафиксирован значительный рост тиреоидной патологии, консервативная коррекция которой не всегда эффективна [6, 9, 10, 22]. Хирургическое лечение тиреопатий, являясь радикальным методом, влечет за собой проблему развития послеоперационного гипотиреоза [1, 3, 4, 10, 22, 23]. Постоянная заместительная гормональная терапия, затруднительный и долгий подбор дозировок, а в некоторых случаях

непереносимость тиреоидных препаратов делают аутоотрансплантацию неповрежденной ткани щитовидной железы в условиях тиреоидэктомии возможным вариантом профилактики развития гипотиреоза [2, 5, 8, 17–19, 26, 27, 31, 37, 38, 40, 41]. Выбор большого сальника, обладающего высокой степенью васкуляризации, иммунопротективности и способностью к лимфатрофике и вариант аутоотрансплантации, минимизирующий развитие иммунного конфликта, могут считаться вполне обоснованными [7, 8, 17–19, 32–34, 35].

Полученные в последнее время данные о свойствах и закономерностях жизнедеятельности стволовых клеток, культивируемых по современным технологиям [7, 11–16, 20, 21, 24, 25, 28, 29, 30, 36, 37], открыли возможность их применения в комплексном лечении тиреоидной патологии, что позволило нам применить аутологичные полипотентные мезенхимальные стромальные клетки (АПМСК) для улучшения жизнедеятельности тиреоидного аутотрансплантата. [8, 18, 19].

Целью исследования явилось изучение морфофункционального состояния ткани щитовидной железы, аутотрансплантированной в прядь большого сальника с использованием аутологичных полипотентных мезенхимальных стромальных клеток (АПМСК).

Задачи:

В эксперименте изучить возможность аутотрансплантации ткани щитовидной железы в большой сальник.

Изучить влияние АПМСК на морфофункциональное состояние аутотрансплантата щитовидной железы в большом сальнике и провести сравнительную оценку вариантов аутотрансплантации ткани щитовидной железы в условиях применения клеточной терапии и без нее.



Рис. 1. Аутотрансплантация доли щитовидной железы в прядь большого сальника



Рис. 2. Введение АПМСК в аутотрансплантат доли щитовидной железы

МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 150 шести-месячных крысах — самцах породы «Wistar» массой 300–350 г из питомника отдела экспериментального биомедицинского моделирования НИИ фармакологии СО РАМН (сертификат имеется), которым под эфирным масочным наркозом выполнены тиреоидэктомия и трансплантация ткани щитовидной железы (ЩЖ) в прядь большого сальника в виде доли или ее гомогенизата (рис. 1–3).

Экспериментальные животные содержались в соответствии с Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных. Тиреоидэктомию выполняли по общепринятой методике, щитовидные артерии по отдельности не перевязывались, кровотечение останавливалось посредством применения гемостатической губки, общая кровопотеря составляла около 1–2 мл. Рану на шее ушивали наглухо. Удаленные доли щитовидной железы помещали в физиологический раствор 0,9% NaCl. Срединным разрезом в мезогастррии вскрывали брюшную полость, в рану выводили прядь большого сальника. Неизмененную долю удаленной щитовидной железы фиксировали к сальнику узловым швом и производили одноразово инъекцию АПМСК в количестве 500 000 штук непосредственно в трансплантируемую долю щитовидной железы, далее аутотрансплантат окутывали прядью большого сальника и подшивали париетальной брюшине передней брюшной стенки, после чего брюшная полость ушивалась послойно. В случае трансплантации гомогенизата удаленной неизмененной доли щитовидной железы предварительно из нее готовили гомогенизат и формировали в сальнике резервуар при помощи кисетного шва, в него трансплантировали гомогенизат неизмененной



Рис. 3. Введение АПМСК в резервуар сальника с гомогенизатом доли щитовидной железы

удаленной доли щитовидной железы и вводили АПМСК в количестве 500 000 штук. Кисет затягивали и фиксировали резервуар к брюшине передней брюшной стенки с последующим послойным ее ушиванием. Животные были разделены на группы: I гр. — с трансплантацией доли ЩЖ; II гр. — с трансплантацией тканевого гомогенизата доли ЩЖ; III гр. — с трансплантацией доли ЩЖ и введением в трансплантат 500 000 АПМСК; IV гр. — с трансплантацией тканевого гомогенизата доли ЩЖ и введением в трансплантат 500 000 АПМСК. Контрольную группу составили 20 интактных крыс.

АПМСК готовили по следующей методике. Получали суспензию костномозговых клеток в 1 мл препаровочной среды, содержащей 95 % RPMI-1640 и 5 % ЭТС. После фильтрации через капроновый фильтр и отмывания клеток путем центрифугирования при 1500 об/мин в течение 10 минут взвесь клеточных элементов в 5 мл препаровочной среды помещали в чашке Петри в CO_2 -инкубатор с 5 % CO_2 при 37 °C на 90 мин. Адгезирующие элементы отделяли с помощью 0,25 % раствора трипсина и 0,02 % раствора ЭДТА в соотношении 1:1 в течение 15 минут при тех же условиях. После двукратного отмывания клетки разводили до необходимой концентрации и вводили в трансплантат по 500 000 клеток в 0,2 мл препаровочной среды. Функциональное состояние трансплантированной ткани ЩЖ оценивали через 1 и 3 мес. после операции. Крыс под наркозом забивали методом дислокации шейных позвонков, полученные при этом 5–7 мл крови центрифугировали и отбирали 3–4 мл сыворотки по стандартной методике, далее выполняли лапаротомию и извлекали трансплантат. Исследование уровней ТТГ, Т4, Т3, Т4 св., Т3 св., тиреоглобулина и тиреокальцитонина проводили при помощи наборов для иммуноферментного анализа «ТиродИФА-ТТГ-1», «ТиродИФА-тироксин-01», «ТиродИФА-свободный Т4» фирмы «АлкорБио» (г. Санкт-Петербург), «СвТ3-ИФА» фирмы «Хема» (г. Москва), «НВО Иммунотех» (г. Москва) и DRG International Inc. Lot 6032-CT (USA) и DRG Instruments GmbH (Germany). Для морфологического исследования трансплантат фиксировали в 10 % растворе формалина, стандартным методом готовили парафиновые срезы (через весь трансплантат) толщиной 5 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином. Морфометрическое исследование проводили путем определения площади фолликулов и содержащегося в них коллоида (увеличение 160х).

Количественные показатели выражались в виде $M \pm m$, где M — среднее значение, m — стандартная ошибка среднего. Внутри- и межгрупповые различия показателей оценивались с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализируя полученные экспериментальные результаты в контрольных точках, нами установлены следующие закономерности. Через 30 сут. после трансплантации отмечено значительное снижение концентрации ТТГ (тест 1-го уровня) во всех группах, причем в III гр. этот показатель более угнетен, в группах I и II значения ТТГ существенно не отличались, а в IV гр. его уровень превышал сравнимые значения. Во второй контрольной точке отмечено наиболее близкое к контролю значение ТТГ в III гр. ($0,047 \pm 0,003$ мМе д/л) при относительно одинаковых значениях данного параметра в других группах (рис. 4).

Показатели Т4 св (тест 2-го уровня) в I и II анализируемых группах в первой контрольной точке находились на уровне $15,18 \pm 5,95$ пмоль/л и $28,63 \pm 7,96$ пмоль/л соответственно, а в группах III и IV с введением в трансплантат АПМСК уровень данного гормона повысился, достигая максимума значения в IV гр. ($37,04 \pm 4,42$ пмоль/л). Через 90 сут. наблюдения отмечена общая для всех групп тенденция увеличения данного параметра почти в 2 раза, с максимальным показателем $52,76 \pm 3,63$ пмоль/л в III гр., наиболее близким к контролю (рис. 5).

Тест 3-го уровня (определение Т3 св) на этапе месячного наблюдения показал максимальное от нормы увеличение значения Т3 св до $10,34 \pm 2,55$ пмоль/л в I группе и незначительное увеличение до $7,14 \pm 1,06$ пмоль/л во II группе. В группах III и IV значения данного показателя отличались минимально ($4,71 \pm 0,12$ пмоль/л и $4,68 \pm 0,22$ пмоль/л соответственно). Во второй контрольной точке значения Т3 св в группах III и IV возросли вдвое, хотя и были несколько меньше значения данного гормона в I, II и контрольной группах (рис. 6).

В первой контрольной точке показатели общего Т4 были снижены во всех группах по сравнению с контролем, достигая минимума в I группе ($37,32 \pm 12,01$ нмоль/л); на этапе трехмесячного наблюдения значения общего Т4 в III и IV группах наиболее близки к контрольным данным, а во II группе значительно превышали контрольные значения, достигая уровня $90,44 \pm 3,08$ нмоль/л (рис. 7).

Значение общего ТЗ во всех контрольных точках в группах с введением в трансплантат АПМСК сопоставимы с данными, полученными в контрольной группе, а в I и II гр. отмечалось превышение данного показателя по сравнению

с контролем с тенденцией к нормализации во второй контрольной точке (рис. 8).

Оценив с точки зрения тиреоидной гормонопродукции эффективность двух видов трансплантации и влияние на трансплантат АПМСК, нами получены следующие результаты. На фоне сохраняющегося общего угнетения ТТГ и фактически соответствующего контролю уровня ТЗ в сравниваемых группах отмечено увеличение ТЗ св и Т4 до уровня контрольных показателей. Данные значения гормонального статуса на основании тестов 1-го и 2-го порядков свидетельствуют об имеющихся тиреотоксических реакциях во всех группах, причем с более яркой картиной в III и IV гр., а если принять во внимание результат теста 3-го порядка с соответствующим

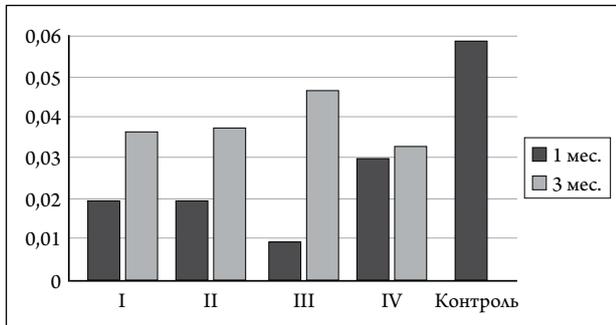


Рис. 4. Динамика показателей ТТГ (мМе д/л)

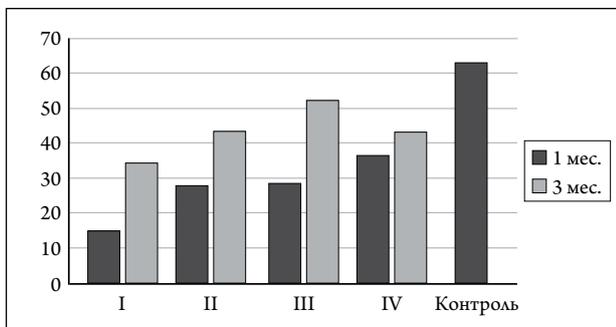


Рис. 5. Динамика показателей Т4 св (пмоль/л)

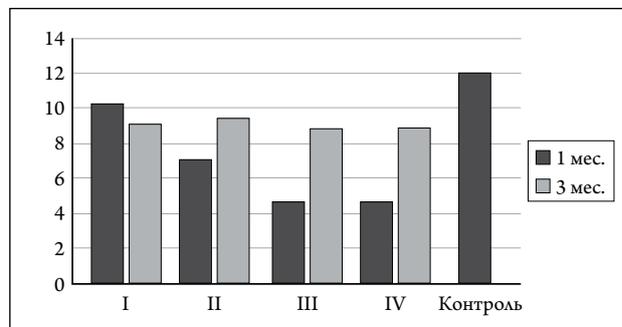


Рис. 6. Динамика показателей Т3 св (пмоль/л)

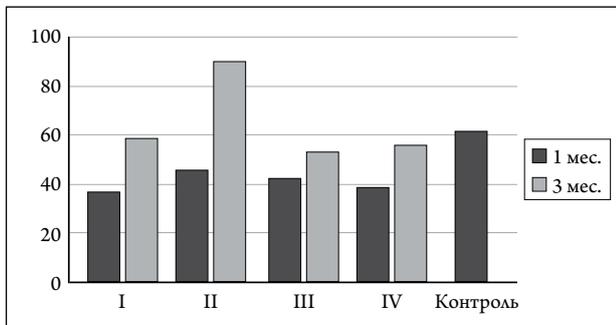


Рис. 7. Динамика показателей Т4 (нмоль/л)

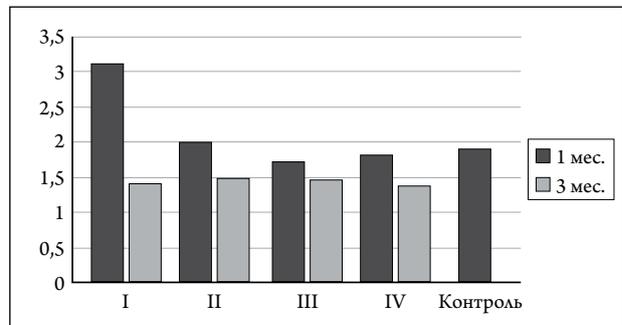


Рис. 8. Динамика показателей Т3 (нмоль/л)

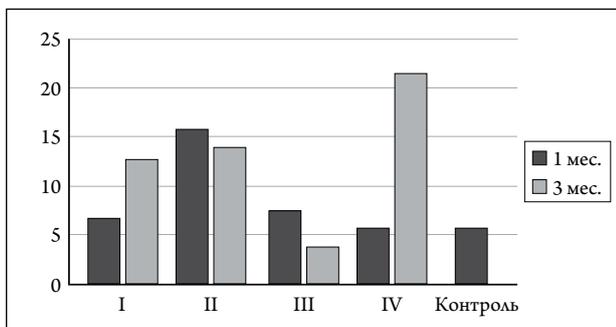


Рис. 9. Динамика показателей Тиреокальцитонина (нг/мл)

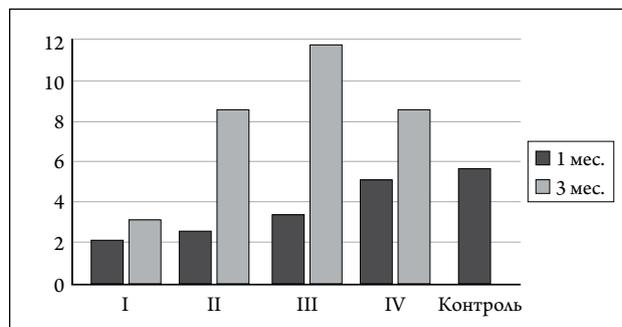


Рис. 10. Динамика показателей Тиреоглобулина (нг/мл)

норме ТЗ св в группах с введением в трансплантат АПМСК на этапах наблюдения, то можно говорить о развивающемся в данных группах состоянии, близком к субклиническому тиреотоксикозу. Данная картина соответствует высокой степени адаптации трансплантируемой ткани на фоне клеточной стимуляции АПМСК. На этапе 3-месячного мониторинга зафиксировано увеличение концентрации тиреоглобулина в сыворотке крови опытных животных III и IV гр. по сравнению с контролем и данными, полученными через 1 месяц после трансплантации, что может свидетельствовать об активизации тиреоидного синтеза и восстановлении тиреоидного обмена. Динамика изменения концентрации тиреокальцитонина в сравниваемых группах на этапах наблюдения неоднозначна, обращает внимание значительное увеличение данного показателя в IV гр. во второй контрольной точке, что также подтверждает функциональную активность С-клеточного аппарата (рис. 9, 10).

Возможность дифференцировки АПМСК в функциональную тиреоидную ткань подтверждается данными сравнительного морфологического исследования при увеличении 160 х (рис. 11–14).

В I группе (рис. 11) на гистологических срезах ауто трансплантата среди жировой и соединительной тканей видны тиреоидные фолликулы числом до 50 на срезе. Размеры их средние, встречаются единичные крупные фолликулы. Стратификация фолликулов отсутствует. Эпителий кубический, слущивающийся в просвет фолликула. Коллоид зернистый, гомогенный, в части фолликулов окрашен слабо. Между фолликулами имеются прослойки соединительной ткани с очаговым или диффузным скоплением лимфоцитов и макрофагов.

В III группе (рис. 12) количество фолликулов щитовидной железы на срезах более 50, их размеры средние и крупные. Явление стратификации. Эпителий фолликулов кубический, слущивание эпителия в просвет фолликулов практически отсутствует. Коллоид ярко окрашен, имеет зернистую или гомогенную структуру. Между фолликулами — прослойки соединительной ткани с интерфолликулярным лимфомакрофагальным инфильтратом, который носит очаговый характер. Выражены явления ангиогенеза.

Во II группе (рис. 13) на гистологических срезах среди жировой и соединительной тканей видны мелкие, средние и крупные фолликулы щитовидной железы (более 50 на срезе). Стратификация отсутствует. Эпителий фолликулов уплощен или низкий кубический. Коллоид имеет зернистую или гомогенную структуру, окрашен слабо. Между фолликулами — прослойки соединительной ткани и диффузный лимфомакрофагальный инфильтрат.

На гистологических срезах в IV группе (рис. 14) число фолликулов более 50. Фолликулы средние и крупные по размеру. Видны явления стратификации. Эпителий их кубический с участками уплощенного, слущивания эпителия нет. Коллоид ярко окрашен, имеет зернистую или гомогенную структуру. Интерфолликулярный фиброз выражен умеренно, лимфомакрофагальная инфильтрация носит очаговый деликатный характер. Выражены явления ангиогенеза. Сравнивая морфологическую картину в гр. I и II (рис. 11, 13) с гр. III и IV (рис. 12, 14) видно, что в гр. III и IV тиреоидные фолликулы более крупные, стратифицированные, содержат большее количество коллоида, который имеет более яркое окрашивание, меньше выражены явления склероза, а лимфомакрофагальная инфильтрация носит больше

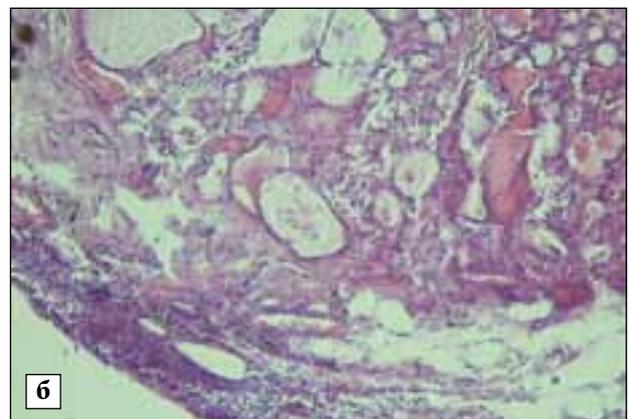
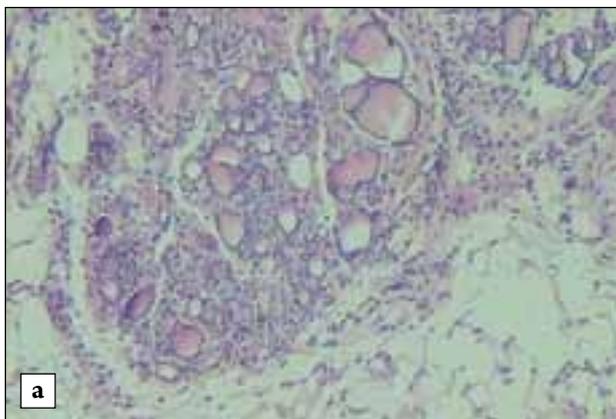


Рис. 11. Ткань доли щитовидной железы трансплантированной в прядь большого сальника (группа I): а — 30 сут. после операции; б — через 90 сут. после операции

очаговый характер. Активно идет процесс ангиогенеза, что свидетельствует о функциональной состоятельности трансплантата.

ВЫВОДЫ

1. В экспериментальном исследовании доказана жизнеспособность и функциональная

активность ауто трансплантата ткани щитовидной железы в большом сальнике.

2. Определено стимулирующее влияние АПМСК на регенерацию тиреоидной ткани ауто трансплантированной в большой сальник и возможная дифференцировка АПМСК в клетки тиреоидного эпителия, что может служить посылком для применения данной методики в профилактике послеоперационного гипотиреоза.

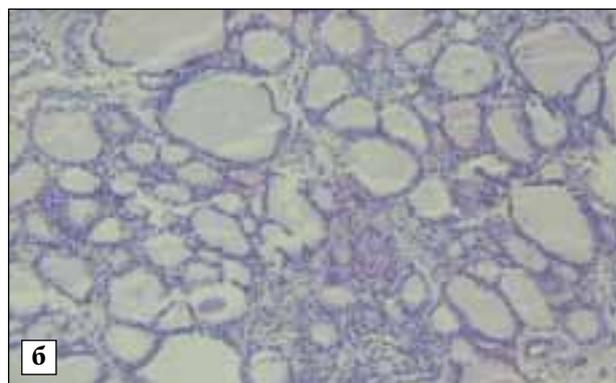
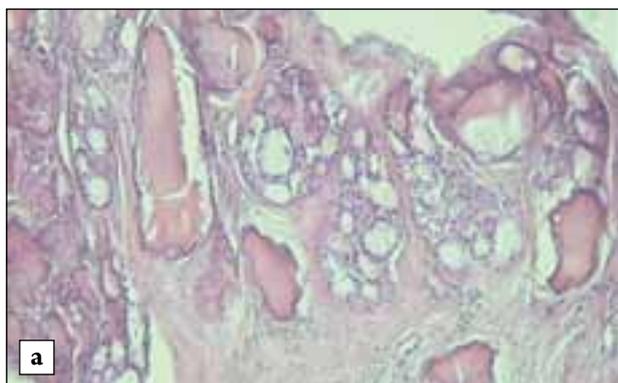


Рис. 12. Ткань доли щитовидной железы, трансплантированной в прядь большого сальника с однократно выполненной инъекцией 500 000 АПМСК (группа III): а — 30 сут. после операции; б — через 90 сут. после операции

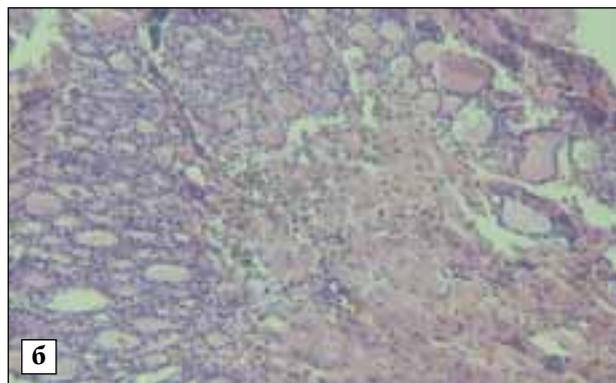
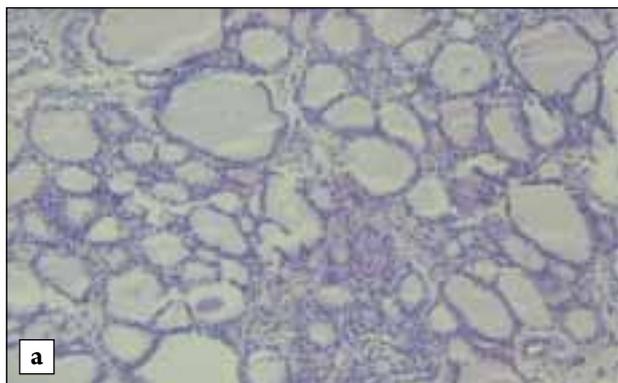


Рис. 13. Гомогенизат доли щитовидной железы, трансплантированный в прядь большого сальника (группа II): а — 30 сут. после операции; б — через 90 сут. после операции

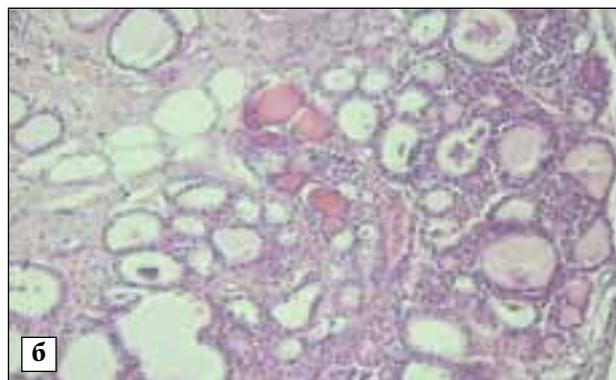
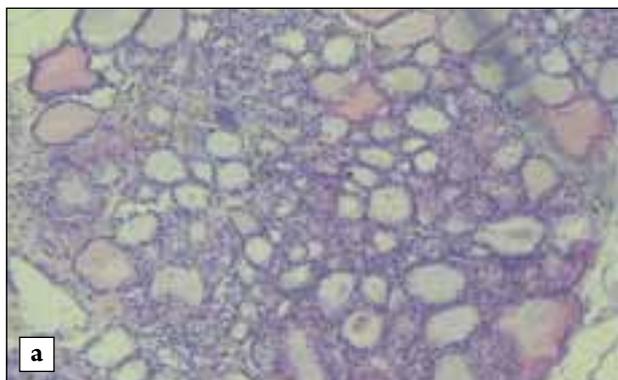


Рис. 14. Гомогенизат доли щитовидной железы, трансплантированный в прядь большого сальника с однократно выполненной инъекцией 500 000 АПМСК (группа IV): а — 30 сут. после операции; б — через 90 сут. после операции

ЛИТЕРАТУРА

1. Аристархов В. Г., Кириллов Ю. Б., Пантелеев И. В. Профилактика послеоперационного гипотиреоза при хирургическом лечении диффузного токсического зоба // Хирургия. — 2001. — № 9. — С. 19–21.
2. Бондаренко Т. П., Божок Г. А., Алабедаькарім Н. М. и др. Ксенотрансплантация криоконсервованного эндокринного матеріалу як метод корекції гіпофункції залоз в експерименті // Трансплантологія. — 2003. — Т. 4, № 4. — С. 60–63.
3. Братусь В. Д., Черенько М. П. Хирургическое лечение заболеваний щитовидной железы // Терапевт. арх. — 1973. — № 9. — С. 49–56.
4. Брейдо И. С. Хирургическое лечение заболеваний щитовидной железы. — СПб.: Гиппократ, 1998. — 336 с.
5. Волкова Н. О. Криоконсервовані органи культури щитовидної залози при ало-та ксенотрансплантації // Автореф. дис. ... канд. біол. наук. — Х.: Нац. акад. наук України, Ін-т пробл. кріобіології і кріомедицини, 2004. — 20 с.
6. Герасимов Г. А., Петунина Н. А. Заболевания щитовидной железы // Здоровье. — Прил. 1. Для тех, кто лечит. — 1998. — № 3. — С. 16–18.
7. Гольдберг Е. Д., Дыгай А. М., Жданов В. В. Современные взгляды на проблему стволовых клеток и возможности их использования в медицине // Клеточные технологии в биологии и медицине. — 2005. — № 4. — С. 184–187.
8. Гольдберг Е. Д., Попов О. С., Удт В. В. и др. Метод клеточной стимуляции трансплантата щитовидной железы для коррекции функционального состояния тиреоидной системы // Клеточные технологии в биологии и медицине. — 2006. — № 2. — С. 117–119.
9. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология. — М.: Медицина, 2000. — 630 с.
10. Зеновко Г. И., Семуков Я. С. Диагностика и хирургическое лечение заболеваний щитовидной железы // Хирургия. — 1989. — № 3. — С. 76–79.
11. Козлов В. А. Внутриклеточные факторы регуляции активности стволовых кроветворных клеток // Клеточные технологии в биологии и медицине. — 2005. — № 1. — С. 4–7.
12. Крутяков П. В., Соколова И. Б., Зинькова Н. Н. и др. Дифференцировка мезенхимальных стволовых клеток в кардиомиоцитарном направлении in vitro и in vivo // Клеточные технологии в биологии и медицине. — 2006. — № 4. — С. 194–197.
13. Лагарькова М. А., Лякишева А. В., Филоненко Е. С. и др. Характеристика мезенхимальных стволовых клеток костного мозга человека, выделенных методом иммуномагнитной селекции // Клеточные технологии в биологии и медицине. — 2006. — № 1. — С. 3–6.
14. Мусина Р. А., Бекчанова Е. С., Белявский А. В., Сухих Г. Т. Дифференцировочный потенциал мезенхимальных стволовых клеток разного происхождения // Клеточные технологии в биологии и медицине. — 2006. — № 1. — С. 39–42.
15. Мусина Р. А., Бекчанова Е. С., Сухих Г. Т. Сравнительная характеристика мезенхимальных стволовых клеток, полученных из разных тканей человека // Клеточные технологии в биологии и медицине. — 2005. — № 2. — С. 89–92.
16. Петрова Т. В., Свиарева Д. А., Нифонтова И. Н. и др. Стромальная регуляция стволовых кроветворных клеток в длительных культурах костного мозга человека под действием паратиреоидного гормона // Клеточные технологии в биологии и медицине. — 2006. — № 4. — С. 28–221.
17. Погорелов Ю. В. Реактивность и пластичность щитовидной железы в различных условиях экспериментальной трансплантации // Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Харьков, 1971. — 32 с.
18. Попов О. С., Галян А. Н., Ставрова Л. А. и др. Динамика функционального состояния трансплантата щитовидной железы в условиях стимуляции аутологичными адгезирующими костномозговыми клетками // Клеточные технологии в биологии и медицине. — 2005. — № 4. — С. 200–205.
19. Попов О. С., Удт В. В., Титов Д. С. и др. Способ профилактики послеоперационного гипотиреоза / Патент на изобретение РФ № 2161917 от 20 января 2001 г.
20. Романов Ю. А., Даревская А. Н., Мерзликина Н. В., Буравкова Л. Б. Мезенхимальные стволовые клетки костного мозга и жировой ткани человека: получение, характеристика, возможности дифференцировки // Клеточные технологии в биологии и медицине. — 2005. — № 3. — С. 158–161.
21. Романов Ю. А., Даревская А. Н., Кабаева Н. В., Антонова О. А. Выбор оптимальных условий культивирования мезенхимальных клеток-предшественников костного мозга и жировой ткани человека // Клеточные технологии в биологии и медицине. — 2006. — № 4. — С. 206–209.
22. Романчишен А. Ф. Хирургия щитовидной и околощитовидных желез. — СПб.: ИПК «Вести», 2009. — 647 с.
23. Романчишен А. Ф., Романчишена Е. С. Хирургическая тактика лечения заболеваний щитовидной железы с онкологических позиций // Пробл. эндокринологии. — 1992. — № 6. — С. 27–29.
24. Суздальцева Ю. Г., Бурунова В. В., Петракова Н. В. и др. Сравнительный анализ цитофенотипов клеток мезенхимального ряда, изолированных из тканей человека // Клеточные технологии в биологии и медицине. — 2007. — № 1. — С. 38–41.
25. Сухих Г. Т., Малайцев В. В., Богданова И. М. Перспективы использования фетальных стволовых/прогениторных клеток человека в клеточной терапии // Клеточные технологии в биологии и медицине. — 2008. — № 1. — С. 5–8.
26. Тронько М. Д., Горбань Є. М., Пастер І. П. та ін. Вплив ксенотрансплантації органної культури щитоподібної залози на стан гіпоталамо-гіпофізарної системи при експериментальному гіпотиреозі // Трансплантологія. — 2000. — № 1. — С. 236–239.
27. Турчин І. С. Проблема трансплантації культур клітин і тканин залоз внутрішньої секреції хворим з різними формами ендокринопатії // Ендокринологія. — 1996. — Т. 1, № 2. — С. 6–13.

28. Турчин І. С., Комісаренко І. В. Тронько Н. Д. та ін. Трансплантація культур клітин і тканин при гіпотиреозі // *Метод. рекомендації*. — Київ, 1997. — 16 с.
29. Хлыстова З. С., Калинина И. И. Эмбриологический подход к изучению стволовых клеток // *Клеточные технологии в биологии и медицине*. — 2005. — № 2. — С. 110–113.
30. Шумаков В. И., Онищенко Н. А., Крашенинников М. Е. и др. Костный мозг как источник получения мезенхимальных клеток для восстановительной терапии поврежденных органов. / *Вестник трансплантологии искусственных органов*. — 2002. — № 4. — С. 7–11.
31. Щегельская Е. А., Микулинский Ю. Е. Стромальные клетки костного мозга и перспективы их использования в регенеративной медицине // *Трансплантология*. — 2004. — Т. 7, № 3. — С. 108–113.
32. Ямскова В. П., Краснов М. С., Ямсков И. А. К вопросу о механизмах, лежащих в основе процессов восстановления и репарации в тканях // *Клеточные технологии в биологии и медицине*. — 2011. — № 1. — С. 32–35.
33. Ar'Rajab A., Dawidson I. J., Harris R. B., Sentementes J. T. Immune privilege of the testis for islet xenotransplantation (rat to mouse) // *Cell Transplant.* — 1994. — Vol. 3. — P. 493–498.
34. Banos C., Tako J., Salamon F., Gyorgyi S., Czikkely R. Effect of ACTH-stimulated glucocorticoid hypersecretion on the serum concentrations of thyroxine-binding globulin, thyroxine, triiodothyronine, reverse triiodothyronine and on the TSH-response to TRH // *Acta Med Acad Sci Hung.* — 1979. — № 36 (4). — P. 381–394.
35. Bauer M. F., Herzog V. Mini organ culture of thyroid tissue: a new technique for maintaining the structural and functional integrity of thyroid tissue in vitro // *Lab. Invest.* — 1988. — Vol. 59. — P. 281–291.
36. Curtillet C., Cuadras P., Dore E., Chambost H., Thuret I., Michel G. Impairment thyroid after transplantasion of hemoetic stem precursor-cells in children // *Arch Pediatr.* — 2004. — Vol. 11. — P. 1326–1332.
37. Kaptein E. M., Moore G. E., Ferguson D. C., Hoenig M. Effects of prednisone on thyroxine and 3, 5, 3'- triiodthyronine metadolism in normal dogs // *Endocrinology.* — 1992. — Vol. 130, № 3. — P. 1669–1679.
38. Khoruzhenko A. I. New approaches for thyrocyte cultivation in vitro with retention of their follicular organization // *Experimental Oncology.* — 2002. — № 24. — P. 99–104.
39. Matsumoto M., Ishiguro H., Tomita Y., Inoue H., Yasuda Y., Shimizu T., Shinagawa T., Hattori K., Yabe H., Kubota C., Yabe M., Kato S., Shinohara O. The changes of thyroid fursion after transplantasion of marrow in young patients // *Pediatr Int.* — 2004. — Vol. 46 (3). — P. 291–295.
40. Reigh-Yi Lin, Atsushi Kubo, Gordon M. Keller, Terry F. Davies. Ability of stem cells to differentiabe into thyrocyte-like cells in vitro // *Endocrinology.* — 2003. — Vol. 144, № 6. — P. 2644–2649.
41. Saito T., Mineishi S. Non-myeloablative allogeneic stem cell transplant: achievements and perspectives // *Эксперимент. онколог.* — 2001. — Т. 23. — С. 4–10.
42. Takiyama Y., Tarana H., Takiyama Y., Makino I. The effects of hydrocortisone and RU 486 (mifepristone) on iodide uptake in porcine thyroid cells in primary culture // *Endocrinology.* — 1994. — Vol. 135, № 5. — P. 1972–1979.

Поступила в редакцию 03.10.2011

Утверждена к печати 28.10.2011

Авторы:

Галян А. Н. — канд. мед. наук., ассистент кафедры общей хирургии, ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России.

Попов О. С. — д-р мед. наук; профессор кафедры общей хирургии, заведующий клиникой общей хирургии, ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России.

Лян Н. И. — ординатор клиники общей хирургии, ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России.

Ларионов М. М. — очный аспирант, кафедра общей хирургии, ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России.

Тихонов В. И. — профессор, д-р мед. наук, зав. кафедрой общей хирургии, ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России.

Удуг В. В. — профессор, д-р мед. наук, заместитель директора по науке и клинической работе НИИ фармакологии СО РАМН.

Дыгай А. М. — академик РАМН, профессор, д-р мед. наук, директор НИИ фармакологии СО РАМН.

Контакты

Галян Андрей Николаевич

тел. 8 (3822) 53-24-15

e-mail: ANGalyan@yandex.ru