

3. Влізло В. В. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині: довідник / В. В. Влізло, Р. С. Федорук, І. Б. Ратич та ін.; за ред. В. В. Влізла. Львів: Сполом, 2012. – 764 с.

4. Духницький В. Б. Ветеринарна мікотоксикологія: навчальний посібник / В. Б. Духницький, Хмельницький Г. О., Бойко Г. В., Іщенко В. Д. – К. – 2010 – 203 с.

5. Коцюмбас І. Я., Малик О. Г., Патерега І. П. та ін. за ред. Коцюмбаса І. Я. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів. – Львів: Тріада плюс, 2006. – 365 с.

6. Використання та оцінка кормових добавок, сорбентів при мікотоксикозах: методичні рекомендації / І. Я. Коцюмбас, А. Ф. Ображей, О. М. Брезвин, О. М. Васянович та інші – Львів, 2011 – 29 с.

7. Коцюмбас І. Я., Брезвин О. М., Кушнір Р. О. Використання сорбентів у практиці ветеринарної медицини // Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин і ДНДКІ ветпрепаратів та корм. добав. – 2009. – Вип. 10. – № 4. – С. 584–588.

References

Antipov, V. A., Vasilev, V. F., Kutischeva, T. G. (2007). Mikotoksikozyi – vazhnaya problema zhivotnovodstva. Veterinariya, 11, 7–9. (in Russian).

Brezvyn, O., Otchych, V., Kotsiumbas, I. (2013). Kontrol mikotoksyniv u kormakh i yikh zneshkodzhennia / Visnyk Lvivskoho universytetu. Ser.: Biolohichna. 62, 242–249. (in Ukrainian).

Vlizlo, V. V. (2012). Laboratorni metody doslidzhen u biolohii, tvarynnytstvi ta veterynarii medytsyni: dovidnyk / V. V. Vlizlo, R. S. Fedoruk, I. B. Ratych ta in.; za red. V. V. Vlizla. Lviv: Spolom, 764. (in Ukrainian).

Dukhnytskyi, V. B., Khmelnytskyi, H. O., Boiko, H. V., Ishchenko, V. D. (2010). Veterynarna mikotoksykologhiia: navchalnyi posibnyk. – K., 203. (in Ukrainian).

Kotsiumbas, I. Ya., Malyk, O. H., Patereha, I. P. ta in. za red. Kotsiumbasa I. Ya. (2006). Doklinichni doslidzhennia veterynarnykh likarskykh zasobiv. – Lviv: Triada plus, 365. (in Ukrainian).

Kotsiumbas, I. Ya. (2011). Vykorystannia ta otsinka kormovykh dobavok, sorbentiv pry mikotoksykozakh: metodychni rekomendatsii / I. Ya. Kotsiumbas, A. F. Obrazhei, O. M. Brezvyn, O. M. Vasianovych ta inshi – Lviv, 29. (in Ukrainian).

Kotsiumbas, I. Ya., Brezvyn, O. M., Kushnir, R. O. (2009). Vykorystannia sorbentiv u praktysii veterynarii medytsyny // Naukovo-tekhnicnyi biuleten Instytutu biolohii tvaryn i DNDKI vetpreparativ ta korm. dobav. – Vyp. 10. – № 4. – S. 584–588. (in Ukrainian).

Стаття надійшла до редакції 29.04.2016

УДК 612.419:576.54

**Куртяк Б. М., д.вет.н., Романович М. С., к.вет.н.,
Вантух А. Є., к.с-г.н., Романович М. М., аспірант** ©

*Львівський національний університет ветеринарної медицини
та біотехнологій імені С. З. Гжицького*

СТОВБУРОВІ КЛІТИНИ КРОВОТВОРНИХ ОРГАНІВ ЇХ РОЛЬ І ЗНАЧЕННЯ В ОРГАНІЗМІ

Стовбурові клітини (СК) успішно використовують в терапії багатьох захворювань, зокрема лейкозів і інших вірусних патологій. СК є похідними мезенхіми, яка служить первинним матеріалом для багатьох тканин організму – кровотворної, кісткової, сполучної та ендотелію. Кожний вид клітин має свою родоначальну клітину. Роль стовбурових клітин імунної системи полягає у підтримці необхідної клітинної маси імунокомпетентних органів і тканин.

Імуногенез – це постійне утворення клітинних клонів, яке залежить від мікрооточення кровотворних і імунокомпетентних клітин. Імуногенез і гемопоез, як похідні мезенхіми генетично і функціонально складають одне ціле, визначаючи регенерацію клітин кровотворної системи. Від клітин мікрооточення залежить реалізація диференціальних і проліферативних можливостей клітин – попередників

форменних клітин крові. Ураження стромальної клітини викликає депресію імуногенезу та кровотворення на ранніх стадіях розвитку. В результаті порушується кінетика клітин, змінюється структура гемопоезу, збільшується кількість мутантних клонів. Ці зміни нерідко приводять до імунodefіцитів, виникнення пухлин кровотворних органів, які розвиваються з гемо- та імунопоетичних клітин. Маркерами цих порушень можуть бути цитохімічні, імунологічні, генетичні характеристики клітин.

Ключові слова: стовбурові клітини, гемопоез, імуногенез, проліферація, диференціація, пухлини, імунітет.

УДК 612. 419: 576. 54

Куртяк Б. М., д. вет. н., **Романович Н. С.**, к. вет. н.,
Вантух А. Е., к. с-х. н., **Романович Н. Н.**, аспірант
Львовський національний університет ветеринарної медицини
і біотехнологій імені С. З. Гжицького

СТОВБУРОВЫЕ КЛЕТКИ КРОВОТВОРНЫХ ОРГАНОВ ИХ РОЛЬ И ЗНАЧЕНИЕ В ОРГАНИЗМЕ

Стовбуровые клетки (СК) успешно используются в лечении многих заболеваний, в частности лейкозов и других вирусных патологий. СК являются предшественниками мезенхимы, которая служит первичным материалом для многих тканей организма – кровотворной, костной, соединительной и эндотелия. Каждый вид клеток имеет свою родоначальную клетку. Роль стовбуровых клеток иммунной системы состоит в поддержке необходимой клеточной массы иммунокомпетентных органов и тканей.

Иммуногенез – это постоянное создание клеточных клонов, которое зависит от микроокружения кровотворных и иммунокомпетентных клеток. Иммуногенез и гемопоэз, как начальные мезенхимы генетически и функционально составляют одно целое, которые определяют регенерацию клеток кровотворной системы. От клеток микроокружения зависит реализация дифференциальных и пролиферативных возможностей клеток – предшественников форменных клеток крови. Поражение стромальной клетки вызывает депрессию иммуногенеза и кровотворения на ранних стадиях развития. В результате нарушается кинетика клеток, изменяется структура гемопоэза, увеличивается количество мутантных клонов. Эти изменения зачастую приводят к иммунодефицитам, возникновению опухолей кровотворных органов, которые развиваются из гемо- и иммунопоэтических клеток. Маркерами этих нарушений могут быть цитохимические, иммунологические, генетические характеристики клеток.

Ключевые слова: стовбуровые клетки, гемопоэз, иммуногенез, пролиферация, дифференциация, опухоли, иммунитет.

UDC 612. 419: 576. 54

Kurtyak B. M., dok.vet.sc., **Romanovytych M. S.**, cand.vet.sc.,
Vantukh A. E., cand.vet.sc., **Romanovytych M. M.**, post-graduate student
Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies
named after S. Z. Gzhytskyj

STEM CELLS BLOOD – FORMING BODY THEIR CHARACTER AND MEANING IN THE BODI ORGANISMS

Stem cells (SC) have been used successfully in the treatment of many diseases, particularly leukemias, and other viral pathologies. SK are derived from the mesenchyme, which serves as primary material for many body tissues – hematopoietic, bone and connective endothelium. Each type of cell has its own rodonachal the cage.The role of stem cells the immune system is to maintain the necessary cell mass of immunocompetent organs and tissues.

The immunogenesis is a constant formation of cell clones, which depends on the microenvironment of hematopoietic and immunocompetent cells. The immunogenesis and hemopoiesis, as derived mesenchymal genetically and functionally are odney integer, defining the regeneration of cells of the hematopoietic system. From the cells of the microenvironment depends on the implementation of differential and proliferative capacity of progenitor cells shaped blood cells. Defeat stabilno cells causes depression of hemopoiesis and immunogenesis in the early stages of development. As a result of impaired kinetics of cell structure changes of hemopoiesis, increases the number of mutant clones. These changes often result in immunodeficiency, the occurrence of tumors of hematopoietic organs, which develop with hemo – and monoploting cells. Markers of these disorders can be cytochemical, immunological and genetic characteristics of cells.

Key words: *Sten cels, haemopoiesis, immunogenesis, proliferation, differentiation, tumour, immunity*

Стовбурова клітина, як початкова клітина, проходячи різні періоди (етапи) диференціації, має тривалий шлях розвитку від зародкових тканин до кінцевої стадії – зрілих структурно, і функціонально оформлених клітинних елементів. Перехід від одного періоду диференціації до другого відбувається плавно – від однієї клітинної формації до іншої. Ці формації на перших етапах розвитку не мають остаточно сформованих морфологічних, цитохімічних та антигенних структур. Завершені форми клітин з новим антигенним складом створюють специфічну кооперацію клітин (паренхіму органів). Це термінальні елементи – кінцеві структури здатні виконувати певні функції.

Так клітини мезодермального зародкового листка є попередником клітин мезенхіми. В свою чергу клітини мезенхіми служать стовбуровими клітинами для клітин кровотворної, сполучнотканинної, кісткової та хрящової тканин.

Таким чином, кожна наступна клітинна формація є продовженням розвитку попередньої, відрізняючись від неї гетерогенністю СК, подальший розвиток яких створює свій клітинний фон. Клітини гемопоезу, в тому числі імунної системи, знаходяться в кістковому мозку, СК мезенхіми – пухкій сполучній тканині [14], яка, очевидно, постачає клітини попередники для СК наступного етапу розвитку тканини.

Патологію СК тісно пов'язують з виникненням лейкозів і інших інфекцій людини і тварин. Про походження лейкозів (пухлин кровотворних органів) існують різні гіпотези, які зводяться до важливої ролі СК у розвитку цієї смертельної хвороби.

СК вимагають для свого розвитку спеціальних умов – близькість судин, контакт зі сполучною тканиною та своє місце в кістковому мозку – нішу, в якій вони контактують з клітинами кісткової тканини (ендосту) [4, 6].

В даний час розрізняють ембріональні та соматичні СК; перші виникають на 2 – 4 –у добу розвитку ембріону та до 5 – 7-ї доби набувають плюріпотентних властивостей що дозволяє їм утворювати будь-які тканини і клітини організму, але не цілий орган [7, 12]. Ембріональні соматичні клітини (ЕСК) мають мультипотентні властивості. До них відносяться СК кісткового мозку (СКК), їх багато знаходиться в плаценті, пуповині і ін..органах плоду [10].

Тканини плоду раннього віку містять значну кількість СК, що володіють високим проліферативним потенціалом [8].

СКК закладаються в онтогенезі та відрізняються гетерогенністю популяції. Виділяють субпопуляцію клітин, яка володіє індукцією довготривалого росту клітин кісткового мозку (long-term subset.), здатністю до самооновлення протягом всього життя організму та субпопуляцію клітин (short-term subset.), самооновлення яких може відбуватися в обмеженому часі (8 тижнів) [2].

Як альтернатива ідея «самооновлення організму протягом життя» була висловлена через існування попередників СКК з високим потенціалом проліферації [14].

За іншою версією мова йде про клітини більш ранніх формацій – мезенхімальних, з меншою спеціалізацією та специфічністю антигенів [10, 12, 15].

Процес проліферації та диференціації тісно пов'язаний зі структурною організацією тканин. Дозрівання клітин відбувається в морфофункціональній зоні або в т. зв. «мікрооточенні». В процес мітозу вступають не всі СК одночасно, а лише частина. Потім вони змінюються, забезпечуючи фізіологічну регенерацію [11].

В нормальних умовах кровотворні клітини (мієлоїдні та лімфоїдні) оновлюються за рахунок СКК, що швидше заселили органи, а також знову поступаючих до них попередників. Мігруючі клітини можуть поселятися на новому місці гемопоетичних територіях і дати клітинне потомство. Від дії місцевих гемопоетичних факторів залежить входження СКК у мітоз, розміри та кількість колоній, а також вид клітинного потомства.

Гемопоетична та сполучна тканина є вихідними мезенхімами, які генетично і в функціональному відношенні складають єдине ціле, визначаючи регенерацію клітин гемопоезу. Строма кровотворних органів здатна до повноцінного морфогенезу, внаслідок якого у дорослому організмі утворюються нові кровотворні території. Регулююча дія мікрооточення на кровотворення підтверджується гетеротрофною трансплантацією гемопоетичної тканини при якій відбувається специфічний перенос клітин мікрооточення за типом донор – реципієнт [9, 12].

Становлення кістковомозкового кровотворення тісно пов'язано з формуванням кісткового скелету, який випереджує гемопоез і бере участь у створенні стромального матриксу кісткового мозку [4, 10].

Є дані, що фібробласти, вистеляючи кістковомозкові синуси, контактують з гемопоетичними елементами, знаходяться у тісній кооперації з ендотеліальними клітинами стінки кістковомозкових синусів [15].

Регуляція гемопоезу та підтримка гомеостазу в кістковому мозку вимагає добре збалансованої взаємодії між гемопоетичною та імунною системою організму. Дисрегуляція імунних процесів при аутоімунних і хронічних запальних процесах організму може змінити функцію кістковомозкових клітин попередників, або їх мікрооточення за рахунок продукції прозапальних цитокінів, чи порушення міжклітинних взаємодій [9].

Лімфоцито – фібробластичні контакти є одним із механізмів регуляції мітотичної активності фібробластів, контролю за величиною лімфоїдної інфільтрації та міграцією лімфоцитів із крові у тканини [1].

Розбалансування кровотворення спостерігається, зокрема, при мієлодиспластичних синдромах (МДС) – групі хвороб органів гемопоезу. Вважають, що МДС розвивається внаслідок набутих генетичних дефектів СКК і дисрегуляції апоптозу [8, 11, 14].

Для МДС, як для набутої апластичної анемії характерний постійний проліферативний дефект гемопоетичних клітин з толерантністю до росткових факторів [13].

МДС може бути наслідком променевої та цитостатичної терапії, спостерігається при анемії, деколи носить тимчасовий характер [3, 6].

Морфофункціональні зміни гемопоетичних клітин, які в гематології оцінюють як мієлодиспластичні [8] в цитології позначають як «дисплазія». Зростання диспластичних змін може привести до пухлинної трансформації дисплазованої тканини [15].

За літературними даними [5] пухлина виникає і росте з пухлинного поля шляхом стадійної пухлинної трансформації нормальних тканин, які потрапили в зону пухлинного поля. При лейкозах пухлинним полем може бути строма, на якій розвиваються клітини кровотворних органів, що очевидно, обумовлено дефектом або кількісною недостатністю сполучної тканини, що створює мікрооточення елементам гемопоезу [13]. Таким чином, вона може бути причетна до пухлин кровотворних тканин.

Таким чином, в патогенезі кістковомозкового мікрооточення найбільш вірогідна лінія: кістка, сполучна тканина, кістковий мозок.

Судини є структурною складовою паренхіматозних (кровотворних) органів. Утворення судин відбувається у зародка паралельно з проявом перших елементів гемопоезу. Клітинні елементи судинної стінки беруть участь в процесах регенерації кровотворних клітин.

Взаємодія клітин кровотворної тканини та ендотелію судин здійснюється завдяки регуляторним факторам судин. Ендотелій судин, як васкулярний ендотеліальний фактор росту – ангіогенний пептид різної біологічної активності, який здійснює регуляцію розвитку ембріональної СК і локальну продукцію прозапальних цитокінів [15]. В цей же час строма може у відповідь на дію ангіогенних факторів вивільнювати цитокіни різного характеру [7].

Процес ембріонального гемопоезу відрізняється від постнатального наявністю процесів, які супроводжуються змінами топографії його в органах, в яких і відбувається кровотворення, неоднаковим клітинним складом кровотворної паренхіми та мікрооточенням, яке змінюється по мірі росту плоду. Одні органи включаються в кровотворення, у інших кровотворення припиняється. Цим переходам (зміна місця кровотворення) поважа на клітинах нових маркерів – диференційованих антигенів, клітинних типів, виду гемоглобіну, тощо.

У жовтковому мішку мікрооточення СКК складає мезенхімальний ендотелій його мезодермальної стінки. У печінці з'являються клітини епітелію із ектодерми. Мікрооточення СКК у селезінці, кістковому мозку та лімфовузлах представлено ретикулярною тканиною, клітинами мезенхімального походження. До семимісячного ембріонального розвитку в селезінці та лімфовузлах має місце універсальне кровотворення [2].

Порушення будь-якої ланки в системі «сполучна тканина – кістка – кістковий мозок» веде до дисбалансу кровотворення, або до його патології [12].

На завершення слід відмітити, що генна патологія, яка з'являється при різних пошкодженнях у хромосомному апараті клітин гемопоезу та опосередкована порушенням функції фібробластів, які складають основу мікрооточення та забезпечують початкові етапи розвитку СКК. Структурні та функціональні зміни елементів мікрооточення можуть бути причиною порушень кровотворної функції кісткового мозку. В цьому зв'язку неможна виключати роль строми кісткового мозку в розвитку патології гемопоезу.

Література

1. Бобро Л. И. Фибробласты их значение в тканевых реакциях // Архив патологии. – 1990. – № 12. – С. 65 – 68.
2. Георгин А. Гистопатология миелоидического синдрома: вопросы диагностики гипопластический вариант и проблемы вторичного МДС / А. Георгин, Т. Бор, А. Машек // Гематол. и трансфузиол. – 1995. – № 2. – С. 11 – 15.
3. Глузман Д. Ф. Иммуноцитохимическая диагностика опухолей кроветворной и лимфоидной ткани у детей / Д. Ф. Глузман, Д. М. Скляренко, В. А. Нагорная // К. – ДИА. – 2005. – 198 с.
4. Зоумбос Н. Анапластическая анемия и миелодисплазия: различные проявления одного причинного фактора // Гематол. и трансфузиол. – 1995. – № 2. – С. 23 – 24.
5. Лопухин Ю. И. Этико – правовые основы системы стволовых клеток и «терапевтического клонирования» // М. – Мед. кафедра. – 2002. – № 2, С. 6 – 9, 113 – 119.
6. Луговская С. А. Лабораторная гематология / С. А. Луговская, В. Т. Морозова, М. Е. Почтарь, В. В. Долгов // М. – 2006. – Из – во Триада. – г. Тверь.
7. Масляно Р. П. Основы кроветворного клітинного мікрооточення // Вісник ЛНУВМБТ. – 2005. – т. 18. – С.84 – 90.
8. Мезенхимальные клетки пульпы молочного зуба: цитофенотип и первичная оценка возможности применения в тканевой инженерии костной ткани / И. В. Вихрушев, Ю. Г. Суздальцева, В. В. Бурунова // РАМН. – 2010. – №1. – С. 55 – 60.
9. Морозова В. Т. Роль взаимодействия стромальной и гемопоэтической ткани в патологии кроветворения //Клин. лабор. диагност.–2003. – № 8.–С.33– 36.

10. Морозова В. Т. Роль стромы кровотворных органов в развитии лейкозов // Вестник Рос. онкол. центра им. Н. Н. Блохина. – РАМН. – 2004. – № 3. – С. 84 – 90.
11. Полонская Н. Ю. Основы цитологической диагностики и макроскопическая техника // М. Медицина. – 2005. – С. 155 – 158.
12. Репин В.С. Эмбриональные и взрослые стволовые клетки: место в современной медицине / В. С. Репин, И. Н. Сабурина // Лабор. медицина. – 2006. – № 8. – С. 33 – 41.
13. Характеристики мезенхимальных стромальных клеток – предшественников маркированных лентивирусным вектором, в длительной культуре костного мозга / И. В. Сац, И. Н. Шипунова, А. Э. Бидильчев и др. // Клеточн. технол. в биол. и медицине. Из – во РАМН, 2010. – № 3. – С. 123 – 127.
14. Neo Y. Y. Responses of peridontol ligament stem cells on various titanium surfaces // Oral Did. – 2011. – V. 17. – P. 320 – 327.
15. Varus F. Inplantation of bone marrow beneath the kidney capsule results in transfer notonly of functional stroma butalso of hematopoietic repopulating cells / F. Varus, T. Grande, A. Ramires // Blood. – 2000. – V. 96. – P. 2307 – 2309.

References

- Bobro, L. I. (1990). Fibroblasty ih znachenie v tkanevyh reakcijah // Arhiv patologii. 12, 65 – 68.
- Georgin, A. Bor, T., Mashek, A. (1995). Gistopatologija mielocisticheskogo sindroma: voprosy diagnostiki gipoplasticheskij variant i problemy vtorichnogo MDS / Gematol. i transfuziol. 2, 11–15. (in Russian).
- Gluzman, D. F., Skljarenko, D. M., Nagornaja, V. A. (2005). Immunocitohimicheskaja diagnostika opuholej krovotvornoj i limfoidnoj tkani u detej / K. – DIA. 198. (in Russian).
- Zoumbos, N. (1995). Anaplasticheskaja anemija i mielodisplazija: razlichnye pojavlenija odnogo prichinnogo faktora // Gematol. i transfuziol. 2, 23 – 24. (in Russian).
- Lopuhin, Ju. I. (2002). Jetiko – pravovye osnovy sistemy stvolovyh kletok i «terapevticheskogo klonirovanija» // M. – Med. kafedra. 2, 6 – 9, 113 – 119. (in Russian).
- Lugovskaja, S. A., Morozova, V. T., Pochtar', M. E., Dolgov, V. V. (2006). Laboratornaja gematologija / M. – Iz – vo Triada. – g. Tver'. (in Russian).
- Masljanko, R. P. (2005). Osnovi krovotvornogo klitinnogo mikrootochennja // Visnik LNUVMBT. – 18, 84 – 90. (in Russian).
- Vihrushev, I. V. (2010). Mezenhimal'nye kletki pul'py molochnogo zuba: citofenotip i pervichnaja ojenka vozmozhnosti primenenija v tkanevoj inzhenerii kosnoj tkani / I. V. Vihrushev, Ju. G. Suzdal'ceva, V. V. Burunova // RAMN. 1, 55 – 60. (in Russian).
- Morozova, V. T. (2003). Rol' vzaimodejstvija stromal'noj i gemopojeticheskoy tkani v patologii krovotvorenija // Klin. labor. diagnost. 8, 33– 36. (in Russian).
- Morozova, V. T. (2004). Rol' stromy krovotvornyh organov v razvitii lejkozov // Vestnik Ros. onkol. centra im. N. N. Blohina. – RAMN. 3, 84 – 90. (in Russian).
- Polonskaja, N. Ju. (2005). Osnovy citologicheskoy diagnostiki i makroskopicheskaja tehnika // M. Medicina. 155 – 158.
- Repin, V. S., Saburina, J. N. (2006). Jembrional'nye i vzroslye stvolovye kletki: mesto v sovremennoj medicine / Labor. medicina. 8, 33 – 41. (in Russian).
- Sac, I. V., Shipunova, I. N., Bidil'cheev, A. Je. i dr. (2010). Harakteristiki mezenhimal'nyh stromal'nyh kletok – pedshestvennikov markirovannyh lentivirusnym vektorom, v dlitel'noj kul'ture kostnogo mozga / Kletochn. tehnol. v biol. i medicine. Iz – vo RAMN, 3, 123 – 127. (in Russian).
- Neo, Y. Y. (2011). Responses of peridontol ligament stem cells on various titanium surfaces // Oral Did. 17, 320 – 327.
- Varus, F., Grande, T., Ramires, A. (2000). Inplantation of bone marrow beneath the kidney capsule results in transfer notonly of functional stroma butalso of hematopoietic repopulating cells / F. Varus, // Blood. 96, 2307 – 2309.

Стаття надійшла до редакції 30.04.2016