

**RĪGAS STRADIŅA UNIVERSITĀTE
MUTES, SEJAS UN ŽOKĻU ĶIRURĢIJAS KATEDRA**

KASPARS STĀMERS

**Siekalu dziedzeru morfoloģija un
funkcija reducētas un atjaunotas
reģionārās asinsrites apstākļos**

**(eksperimentāls pētījums)
(specialitāte – mutes, sejas un žokļu ķirurģija)**

PROMOCIJAS DARBA KOPSAVILKUMS

Darba zinātniskie vadītāji:

Dr. habil. med., profesore *Māra Pilmane*

Dr. habil. med., profesors *Andrejs Skaģers*



Darbs tapis ar ESF Nacionālās programmas projekta
“Atbalsts doktorantūras un pēcdoktorantūras pētījumiem
medicīnas zinātnēs” atbalstu

RĪGA 2010

Promocijas darbs izstrādāts Rīgas Stradiņa universitātes Mutes, sejas un žokļu ķirurģijas katedrā.

Oficiālie recenzenti:

Dr.habil.med., profesore *Ingrīda Čēma*

Dr.habil.agr., Dr.med.vet., profesors *Aleksandrs Jemeljanovs* (Latvijas Lauksaimniecības Universitāte)

Dr.habil.med., profesors *Ričardas Kubilius*(Kauņas Medicīnas Universitāte)

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2010. gada 29. decembrī plkst. 17.00 Rīgas Stradiņa universitātes Stomatoloģijas promocijas padomes atklātā sēdē Hipokrāta auditorijā, Rīgā, Dzirciema ielā 16.

Ar promocijas darbu var iepazīties Rīgas Stradiņa universitātes bibliotēkā.

Promocijas Padomes sekretāre:

Dr.hab.med., profesore *Ingrīda Čēma*

Darbā lietotie saīsinājumi

GF	Growth factor	Augšanas faktors
NGF	Nerve growth factor	Nervu augšanas faktors
FGF	Fibroblast growth factor	Fibroblastu augšanas faktors
VEGF	Vascular endothelial growth factor	Vaskulārais endoteliālais augšanas faktors
EGF	Epidermal growth factor	Epidermālais augšanas faktors
EGFR	Epidermal growth factor receptor	Epidermālā augšanas faktora receptors
FGFR	Fibroblast growth factor receptor	Fibroblastu augšanas faktora receptors
NGFR	Nerve growth factor receptor p75	Nervu augšanas faktora receptors p75
TNFα	Tumor necrosis factor α	Tumora nekrozes faktors α
IL10	Interleukine 10	Interleikīns 10
IMH	Immunohistochemistry	Imūnhistoķīmija

IEVADS

Siekalu dziedzeru normālai funkcijai ir svarīga nozīme mutes un vispārējās veselības uzturēšanā, barības uzņemšanā un sagremošanā. Siekalu dziedzeriem ir arī dažādu metabolītu un citu ķīmisku savienojumu izdalīšanas, kā arī endokrīna funkcija. Biežākā klīniskā neonkoloģiskā patoloģija galvenokārt saistās ar samazinātu siekalu sekrēciju, kserostomiju un sekundāru zobu un mutes gļotādas patoloģiju. Līdz šim eksperimentā un klīnikā vairāk pētīta siekalu dziedzeru patoloģija saistībā ar siekalu izvadu obstruktīvām slimībām. Ir zināma ar siekalu refluksu saistītā siekalu dziedzeru patoloģija un tās ārstēšanas iespējas, novēršot siekalu izvadu obstrukciju.

Lai gan miega artēriju apasiņotais baseins bez dzīvībai svarīgajām galvas smadzenēm ietver arī mutes, sejas un žokļu rajonu, vaskulārās patoloģijas ziņā pēdējais ir maz pētīts un klīniskā aspektā maz izvērtēts. Ir atsevišķas publikācijas (Skaģers ar līdzautoriem 1981; Skaģers 1985) par sejas un žokļu rajona išēmisko slimību, kura ietver arī siekalu dziedzeru angioģēnas atrofiskas un distrofiskas izmaiņas. Arī pēdējo gadu literatūrā praktiski nav ziņojumu par sakarībām starp plaši izplatītajām miega artēriju baseina obliterējošām slimībām un mutes, sejas un žokļu rajona orgānu izmaiņām. Nav ziņu par miega artēriju rekonstruktīvo operāciju ietekmi uz siekalu dziedzeru revaskularizāciju, morfoloģijas un funkcijas atjaunošanos. Tajā pat laikā ir ievērojams pacientu skaits ar samazinātu siekalu sekrēciju, kserostomiju un ar to saistītām mutes dobuma gļotādas un zobu slimībām. Okluzīvā miega artērijas slimība ir ļoti izplatīta un komplicējas ar smadzeņu asinsrites

traucējumiem, piemēram, insults, kas ir ievērojama sabiedrības veselības problēma. ASV 2004. gadā insults tiek konstatēts vienā nāves gadījumā no katriem 16 un katrs 4. gadījums ir saistīts ar miega artērijas stenozi. Šīs stenozes tika ārstētas stacionārā ar endarterektomijas palīdzību 98000 pacientu (American Heart Association 2007).

Latvijā Paula Stradiņa klīniskajā universitātes slimnīcā 2008. gadā tika veiktas 339 miega artēriju endarterektomijas 317 pacientiem. 59% gadījumu miega artēriju saslimšana bija asimptomātiska (Ivanova et al., 2009). Bieži sastopamā dažādas pakāpes miega artēriju obliterējošā ateroskleroze eventuāli nevar būt bez sekām attiecībā uz mutes, sejas un žokļu rajona orgāniem, lai gan izteiktas išēmiskās slimības simptomi nav bieža parādība un tāpat kā galvas smadzeņu išēmija var bieži būt asimptomātiska.

MĒRĶIS

Izzināt lielo siekalu dziedzeru morfoloģiskās un funkcionālās izmaiņas miega artēriju oklūzijas gadījumos un atrasto izmaiņu regresijas iespējas pēc reģionārās asinsrites atjaunošanas eksperimenta apstākļos.

UZDEVUMI

1. Izveidot lielo siekalu dziedzeru išēmiskās slimības eksperimentālo modeli.
2. Novērtēt trušu lielo siekalu dziedzeru funkciju ar scintigrāfijas metodi pēc išēmijas un revaskularizācijas.
3. Veikt eksperimentālo dzīvnieku lielo siekalu dziedzeru morfoloģisku un morfometrisku izmeklēšanu pēc kopējās miega artērijas ligatūras un slēgtās daļas rekonstrukcijas.
4. Noteikt augšanas faktoros trušu lielajos siekalu dziedzeros kontroles un testa pusē pēc išēmijas un pēc revaskularizācijas: NGF, FGF, VEGF un augšanas faktoru receptorus NGFR, FGFR un EGFR.
5. Noteikt audu deģenerācijas citokīnus IL-10 un TNF α trušu lielajos siekalu dziedzeros kontroles un testa pusē pēc išēmijas un revaskularizācijas.
6. Noteikt apoptozi trušu lielajos siekalu dziedzeros kontroles un testa pusē pēc išēmijas un revaskularizācijas.
7. Statistiski analizēt iegūtos datus.
8. Formulēt un uzrakstīt secinājumus.

DARBA HIPOTĒZE

1. Reģionārās arteriālās asins apgādes samazināšana izsauc siekalu dziedzeru morfoloģiskas un funkcionālas izmaiņas.
2. Slēgtās kopējās miega artērijas rekonstrukcija var mazināt siekalu dziedzeru morfoloģiskos un funkcionālos traucējumus.

Darba struktūra un apjoms

Promocijas darbs ir uzrakstīts latviešu valodā. Darbam ir 11 daļas: ievads, literatūras apskats, materiāli un metodes, rezultāti, diskusija, secinājumi, literatūras saraksts un pielikums. Promocijas darba apjoms ir 143 lappuses, ieskaitot tabulas, attēlus un pielikumu. Literatūras sarakstu veido 250 atsauces. Par promocijas darbu ir 13 ziņojumi konferencēs, 14 tēzes un 6 publikācijas.

1. Materiāli un metodes

1.1. Pētījuma uzbūve

Pētījuma eksperimentā izmantoti 30 Kalifornijas šķirnes truši – sieviešu kārtas. Trušu vidējā masa 3 kg. Eksperimentālā pētījuma veikšanai ir Latvijas Republikas Pārtikas un veterinārā dienesta atļauja. Trušus sadalīja trīs grupās: 20 truši išēmijas pētīšanai, 10 truši revaskularizēšanai.

Operatīvās manipulācijas tika veiktas Rīgas Stradiņa universitātes Eksperimentālo dzīvnieku laboratorijā. Pēcoperācijas novērošanu veica sertificēta veterinārārste. Vispārējās veselības traucējumi eksperimenta dzīvniekiem netika novēroti.

Vispārējā narkozē tika veikta vienpusēja kopējās miega artērijas ligēšana labajā pusē. Narkozei tika izmantota intramuskulāra injekcija ar ketamina hidrohlorīda šķīdumu 15 mg/kg un diazepāma šķīdumu devā 0.5 mg/kg. Lokālai atsāpināšanai tika izmantots 1% lidokaīna šķīdums ar devu 4 mg/kg.

Ar transdermālu pieeju tika pārdalīta āda un zemāda, griezienu veicot gar *m.sternocleidomastoideus* priekšējo malu, tika preparēts nervu asinsvadu kūlītis, izdalīja kopējo miega artēriju un veica ligēšanu ar 2-0 zīdu aptuveni divus centimetrus zem bifurkācijas. Operācijas brūci slēdz pa kārtām ar poliglaktīna (Vicryl 3-0) šuvēm.

Pēc 4 nedēļām 20 trušiem tika veikta lielo siekalu dziedzeru funkcionāla izmeklēšana ar tehnēcija 99 pertehnetāta (Tc99) scintigrāfijas metodi (*Hakim et al 2002*). Scintigrāfija tika izdarīta vispārējā anestēzijā ar augstāk minētajiem preparātiem. Pēc izmeklējuma truši tika izvadīti no eksperimenta ar intrapulmonālu T61 injekciju. Tika veikta lielo siekalu dziedzeru izņemšana. Histoloģiskie materiāli tika fiksēti Stefanini šķīdumā, ieguldīti parafīnā, veikti 3-5 mikroni biezi griezumumi un krāsoti ar hematoksilīnu un eozīnu. Ar imūnhistoķīmijas palīdzību preparātos noteica VEGF, NGF, NGFR, FGF, FGFR1, EGFR, IL-10 un TNF alfa ekspresiju un apoptozes rādītājus (TUNEL). Preparāti tika analizēti klasiskajā gaismas mikroskopā.

10 trušiem vispārējā anestēzijā, pēc augstāk minētā narkozes protokola, tika veikta kopējās miega artērijas slēguma likvidēšana ar mikroķirurģijas palīdzību. Tika pielietotas divas metodes: ligētās vietas rezekcija un asinsvada anastomoze vai autovēnas transplantācija. Operācijai tika izmantotas palielinošas brilles 6x (*Clarks Optical, UK*) un 8-0 monofilamentu (*Ethicon*) šuvju materiāls. Pirms anastomozes izveidošanas artērija intravazāli tika skalota ar heparīna šķīdumu.

Revaskularizēto siekalu dziedzeru funkcionālā izmeklēšana tika veikta 4 nedēļas pēc asinsriti atjaunojošas operācijas vispārējā anestēzijā ar sekojošu eksperimentālo dzīvnieku eitanāziju saskaņā ar augstāk minēto protokolu. Tika veikta siekalu dziedzeru morfoloģiska un imūnhistoķīmiska izmeklēšana, nosakot VEGF, NGF, NGFR1, FGF, FGFR1, EGFR, IL-10 un TNF alfa ekspresiju un apoptozes rādītājus (TUNEL).

Par kontroles materiālu tika izvēlēti pretējās puses siekalu dziedzeri un neoperētu trušu siekalu dziedzeri.

Iegūtais histoloģiskais materiāls tiek uzglabāts Rīgas Stradiņa Universitātes Anatomijas un Antropoloģijas Institūta morfoloģijas laboratorijā, kur tika veikti histoloģiskie un imūnhistoķīmiskie izmeklējumi.

1.2. Siekalu dziedzeru scintigrāfija

Scintigrāfija tika veikta Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas Diagnostiskās radioloģijas institūtā.

Tika izmantota gamma kamera Siemens E.CAM (*Siemens Medical Solutions Ltd, ASV*). Trušiem intravenozā narkozē tika ievadīta bolusa deva ar tehnēcija pertehnetātu devā 6 MBq/kg. Trusis tika pozicionēts spināli. Tika veikta dinamiskā scintigrāfija 64x64 pikseli ar 30 sekunžu laika logu tūlīt pēc Tc99 ievadīšanas, 15. izmeklējuma minūtē perorāli tika ievadīta citrona sula kā siekalu ekskrēcijas stimulētājs. Izmeklējuma kopējais laiks bija 30 minūtes. Tika mērīta siekalu dziedzeru akumulācijas fāze un mērījumi tika izteikti impulsu skaitā vienā sekundē, tādā veidā tika salīdzinātas testa un kontroles puses, kā arī izotopa izvade no dziedzera gan testa, gan kontroles pusē (*Hermann et al., 1999*).

1.3. Morfoloģiskā metode

Siekalu dziedzeru audi 24 stundas tika fiksēti Stefanini šķīdumā, dehidratēti un ieguldīti parafīna blokā. Bloki ar mikrotoma palīdzību sagriezti 5 – 8 μm biezos griezumos un krāsoti ar hematoksilīnu un eozīnu (*Лилли, 1969*). Pēc šīs krāsošanas metodes šūnu acidofīlās daļas krāsojas rozā līdz tumši sarkanam, bet bazofīlās daļas zili violetas.

Preparātu izpētei tika lietots *Leica DC300F* mikroskops ar 400x palielinājumu. Histoloģiskos preparātus izpētīja aprakstoši un morfometriski. Siekalu dziedzeru glandulocītu un acīnusu diametru mērija ar okulāru, kas aprīkots ar mikrometru. Šos mērījumus veica pieauss, zemžokļa un bukālajos dziedzeros. Testa puses dziedzeru mērījumus salīdzināja ar kontroles puses mērījumiem. Ar *Image Pro Plus 4.1* versiju (*Media Cybernetics, Silver Springs, ASV*) ieguva digitālos preparātu attēlus un ar attēlu struktūras analīzi ar optiskā blīvuma izolīniju metodi (*Grandis et al., 1996; Salma et al., 2001*) noteica parenhīmas un stromas attiecību siekalu dziedzeros testa un kontroles pusēs pēc išēmijas un pēc revaskularizācijas (*Butler et al., 2003*).

1.4. Imūnhistoķīmijas metode

Paraugi tika fiksēti 4-8 stundas maisījumā, kurš saturēja 2% formaldehīda un 0.2% pikrīnskābes 0.1 M fosfātu buferi (pH 7,2) sauktu par Stefanini šķīdumu (*Erjefält et al., 1995*). Paraugus skaloja 12 stundas tiroīda buferī, kas saturēja 10% saharozes, tad preparātus ieguldīja parafīnā un ar mikrotomu sagrieza 3-5 μm biezos griezumos.

1.4.1. Biotīna streptavidīna metode

3-5 μm biezos griezumus krāsoja pēc Biotīna – streptavidīna metodes (*Hsu et al., 1981*).

1. tabula. Informācija par izmantotajiem augšanas faktoriem, to receptoriem un citokīniem biotīna – streptavidīna metodē.

Faktors	Antiviela iegūta no	Kods	Darba atšķaidījums	Avots
TGFα	pele	1279	1: 1000	Cambridge Science Park, UK
FGF	trusis	16828	1:200	Cambridge Science Park, UK

FGFR1	trusis	10646	1:100	<i>Abcam, UK</i>
NGF	trusis	AB6199	1:500	<i>Abcam, UK</i>
NGFR1	trusis	M3507	1:150	<i>DacoCytomation, Dānija</i>
TNFα	trusis	ab6671	1:200	<i>Cambridge Science Park, UK</i>
EGFR1	pele	M3562	1:150	<i>DacoCytomation, California, USA</i>
IL10	trusis	ab 34843	1: 400	<i>Abcam, UK</i>

1.4.2. Imūnhistoķīmisko izmeklējumu relatīvā biežuma apzīmēšana

Imūnhistoķīmiski noteikto rādītāju relatīvā biežuma novērtēšanai tika pielietota literatūrā plaši aprakstītā puskvantitatīvā skaitīšanas metode (*Tobin et al., 1990; Pilmane, 1997*). Faktoru ekspresijas biežums tika analizēts viena griezuma trīs redzes laukos (2. tabula).

2. tabula. Puskvantitatīvās metodes relatīvā biežuma apzīmēšanai.

0	Pozitīvas struktūras redzes laukā neatrod
0/+	Ļoti retas pozitīvas struktūras redzes laukā
+	Neliels daudzums pozitīvu struktūru redzes laukā
++	Vidēji daudz pozitīvu struktūru redzes laukā
+++	Ļoti daudz pozitīvu struktūru redzes laukā

1.5. TUNEL metode

Apoptozes noteikšanai ar TUNEL metodi tika izmantots apoptozes komplekts: „In Situ Cell Death Detection”, POD kataloga numurs 1684871, Roche Diagnostics DNase I (Roche) saskaņā ar *Negoescu et al., 1998.* gadā aprakstīto protokolu, kur apoptotisko šūnu kodoli krāsojas brūnā krāsā.

TUNEL metodes datu apstrādei tika izmantots apoptotiskais indekss, kur 3 nejauši izvēlētos redzes laukos tika skaitīts apoptotisko šūnu daudzums no simts šūnām, noteikts vidējais šūnu skaits un rezultāts dalīts ar 100 (*Kandirali et al., 2009*).

1.6. Datu statistiskās analīzes metodes

Pētījuma scintigrāfijas, morfometrijas, augšanas faktoru puskvantitatīvo un apoptozes datu apstrādei tiek izmantotas aprakstošās statistikas metodes (*Bland, 1986; Altman, 1991; Altman, 2000; Teibe, 2006*). Pētījuma grupu – testa un kontroles grupu salīdzināšanai tiek izmantoti centrālās tendences rādītāji ar vidējām vērtībām un standarta novirzi, izkliedes rādītāji un reprezentācijas rādītāji. Statistiskai analīzei izmantots Stjūdenta t tests un viena faktora dispersiju analīze (ANOVA). Divu mainīgo savstarpējās atbilstības ciešumu

izvērtēšanai izmantotas korelācijas un lineārās regresijas analīzes metodes. Sakarības starp mainīgajiem izvērtētas, izmantojot Pīrsona korelāciju un Spīrmena rangu skalas korelāciju. Lielumus, kas nepakļaujas normālam varbūtības sadalījumam, reprezentē ar neparametriskās statistikas metodi - Hī kvadrātu testu. Statistiskiem aprēķiniem tiek izmantota *PASW statistics V18.0* programma.

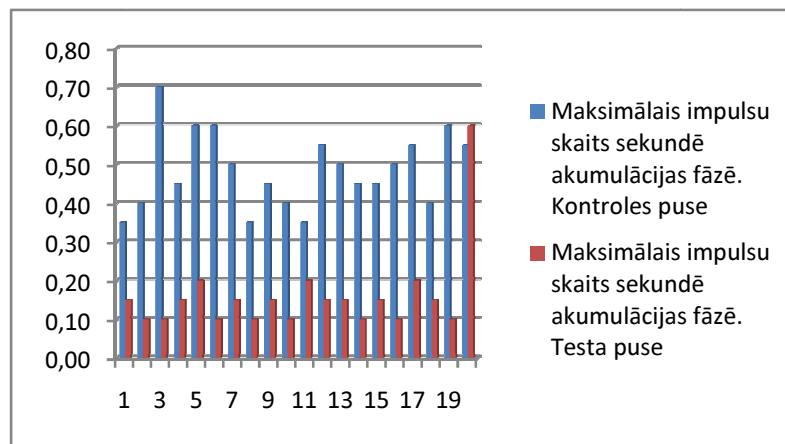
2. Rezultāti

2.1. Siekalu dziedzeru scintigrāfija

Siekalu dziedzeru funkcijas noteikšanai scintigrāfijas metode tika izmantota, lai noteiktu vaigu un pieauss siekalu dziedzeru funkciju pēc miega artēriju liģēšanas un pēc asinsrites atjaunošanas.

2.1.1. Siekalu dziedzeru scintigrāfija 28 dienas pēc išēmijas

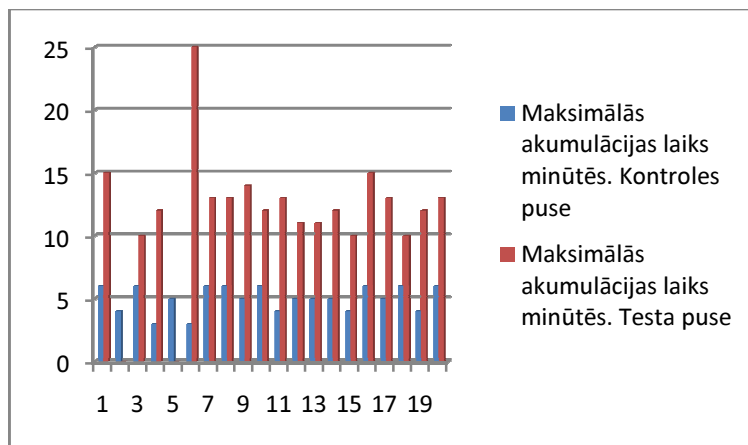
Scintigrāfijas metode tiek pielietota trušu vaigu un pieauss siekalu dziedzeru funkcijas noteikšanai divos eksperimenta posmos – 28 dienas pēc vienpusējas kopējās miega artērijas liģēšanas un 28 dienas pēc liģētās artērijas revaskularizācijas. Vaiga un pieauss siekalu dziedzeri pēc 28 dienas ilgušas išēmijas uzrādīja sekojošu funkcionālo aktivitāti: pēc intravenozas Tehnēcija pertehnetāta ievadīšanas labās puses siekalu dziedzeros tika novērota neliela radioaktīvā izotopa uzkrāšanās - vidēji 0.13 impulsi sekundē ar standarta novirzi 0.04; kreisās puses siekalu dziedzeri uzkrāja izotopu divas līdz trīs reizes ātrāk - vidēji 0.49 impulsi sekundē ar standarta novirzi 0.12. Atšķirība starp kontroles un testa puses siekalu dziedzeru rezultātiem bija 0.34 impulsi sekundē. Standarta vidējā kļūda testa un kontroles puses dziedzerim bija 0.02 un statistiskā ticamība testa un kontroles grupām $p=0,001$. Korelācija starp šiem mērījumiem bija 0,6 - vidēja (1.attēls).



1.attēls. Tc^{99} maksimālais impulsu skaits sekundē akumulācijas fāzē pēc 28 dienu išēmijas.

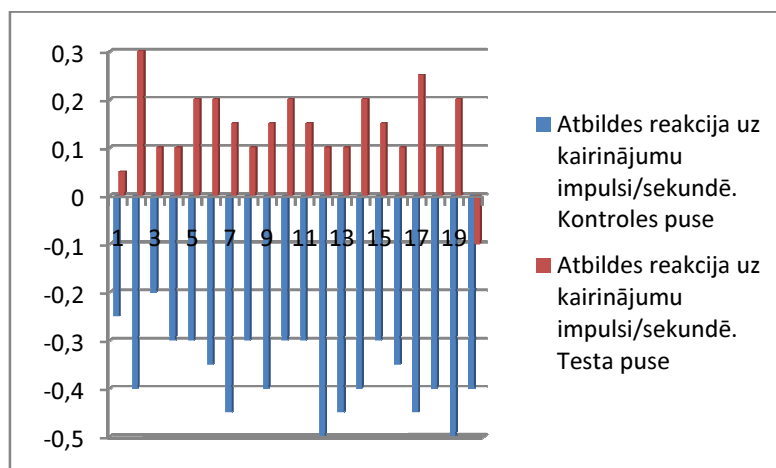
Nosakot laiku, kas tiek patērēts siekalu dziedzeru maksimālās Tc^{99} koncentrācijas sasniegšanai, ar ko tiek pabeigta akumulācijas fāze, tika iegūti sekojoši rezultāti - testa puses siekalu dziedzeriem bija nepieciešams vidēji 13 minūtes, bet kontroles puses siekalu

dziedzeriem piecas minūtes. Standarta deviācija testa pusē bija 3 minūtes un 20 sekundes ar vidējo standarta kļūdu 0.79, bet kontroles pusē standarta deviācija bija 1 minūte ar vidējo standarta kļūdu 0.30. Diviem no trušiem testa pusē tika novērota nemainīga izotopa akumulācijas līkne. Statistiskā ticamība, salīdzinot testa un kontroles grupas bija $p=0.001$. Rezultātu savstarpējā korelācija bija 0.16 - vāja (2.attēls).



2.attēls. Tc^{99} maksimālās akumulācijas laiks minūtēs pēc 28 dienu išēmijas.

Izotopa izvadīšana no siekalu dziedzeriem testa un kontroles pusē noritēja atšķirīgi. Pēc siekalu dziedzeru stimulācijas ar citronu sulu testa pusē notika vēl papildus izotopa akumulācija vidēji par 0.14 impulsiem sekundē ar standarta deviāciju 0.08 un vidējo standarta kļūdu 0.02, bet kontroles puses siekalu dziedzeros pēc stimulēšanas novēroja strauju izotopa daudzuma samazināšanos vidēji par 0.37 impulsiem sekundē ar standarta deviāciju 0.08 un vidējo standarta kļūdu 0.02. Statistiskā ticamība $p=0.001$ ar vidēju korelāciju 0.51 (3.attēls).

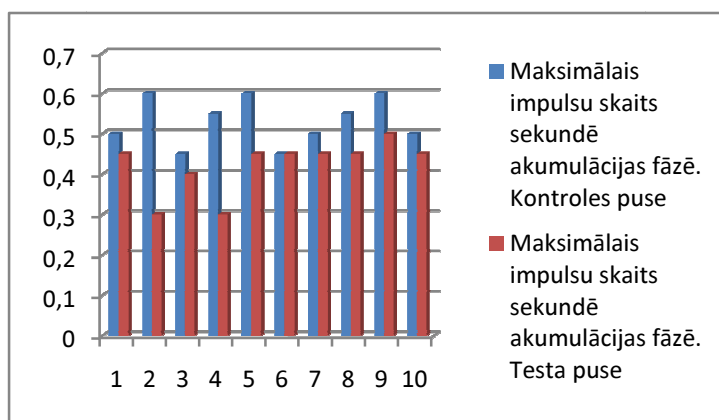


3.attēls. Scintigrāfiskā atbildes reakcija uz kairinājumu impulsi/sekundē pēc 28 dienu išēmijas.

2.1.2. Siekalu dziedzeru scintigrāfija 28 dienas pēc revaskularizācijas

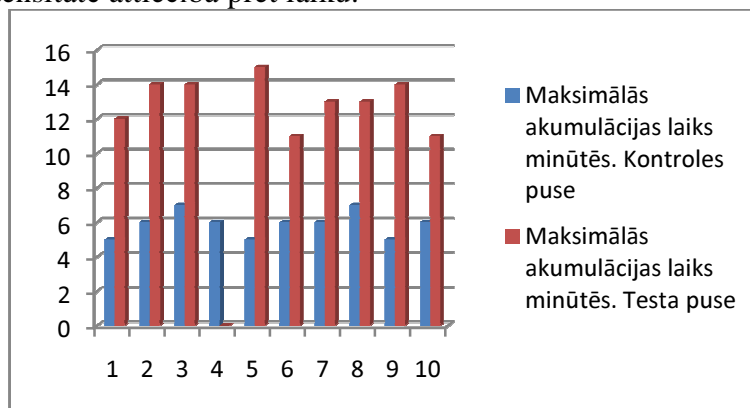
Otrai pētījuma grupai 28 dienas pēc kopējās miega artērijas ligatūras tika veikta revaskularizācija un attiecīgi 28 dienas vēlāk tika veikta sialoscintigrāfija. Vaiga un pieauss siekalu dziedzeri testa pusē uzrādīja funkcionālu uzlabojumu salīdzinot ar trušiem, kam bija veikta tikai kopējās miega artērijas ligatūra.

Maksimālais izotopa akumulācijas apjoms testa pusē pēc revaskularizācijas vidēji ir 0.42 impulsi sekundē ar standarta deviāciju 0.06 un vidējo standarta kļūdu 0.02. Kontroles pusē akumulācija bija vidēji 0.53 impulsi sekundē ar standarta deviāciju 0.06 un vidējo standarta kļūdu 0.02 (4.attēls). Mērījumu statistiskā ticamības p vērtība ir 0.006 un korelācija 0.64 - vidēja.



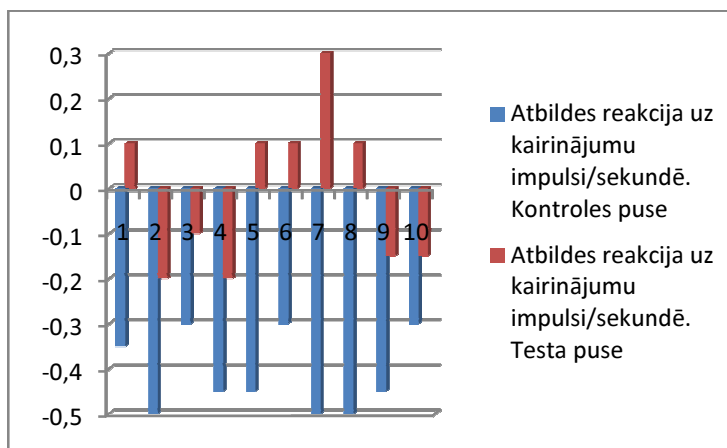
4.attēls. Tc^{99} maksimālais impulsu skaits sekundē akumulācijas fāzē testa un kontroles puses siekalu dziedzeriem 28 dienas pēc revaskularizācijas.

Maksimālā akumulācijas līmeņa sasniegšanas laiks revaskularizētajiem siekalu dziedzeriem testa pusē bija vidēji tāds pats kā ligētai grupai - 13 minūtes ar standarta deviāciju 1 minūte 24 sekundes un vidējo standarta kļūdu 0,47. Kontroles pusē siekalu dziedzeriem, lai sasniegtu maksimālo akumulāciju, bija nepieciešamas vidēji 5 minūtes 54 sekundes ar standarta deviāciju 48 sekundes un vidējo standarta kļūdu 0.26. Statistiskā ticamība $p=0,001$ un korelācija $n=0.77$ - augsta (5.attēls). Vienā gadījumā nenovēroja izmaiņas impulsu intensitātē attiecībā pret laiku.



5.attēls. Tc^{99} maksimālās akumulācijas laiks minūtēs 28 dienas pēc kopējās miega artērijas revaskularizācijas.

Veicot siekalu dziedzeru ķīmisku stimulēšanu ar citronskābi, tika novērota testa puses dziedzeru spēja izdalīt Tc^{99} . Salīdzinot ar ligētās grupas siekalu dziedzeriem, pēc stimulācijas tie 19 gadījumos no 20 turpināja akumulēt Tc^{99} . Testa puses siekalu dziedzeru spēja izvadīt izotopu pēc ķīmiska kairinātāja impulsu skaitu sekundē samazinājās vidēji par 0.01 impulsu sekundē, taču mērījumu izkliede bija plaša - 0.17 impulsu ar vidējo standarta kļūdu 0.05. Pieciem eksperimenta dzīvniekiem no desmit tika novērota izotopa ekskrecija pēc kairinātāja, bet pieciem novēroja akumulācijas turpināšanos. Kontroles pusē iegūtie rezultāti uzrādīja izotopa samazināšanos vidēji par 0.41 impulsu sekundē ar standarta deviāciju 0.09 un vidējo standarta kļūdu 0.03 (6.attēls). Statistiskā ticamība $p < 0.001$ ar ciešu korelāciju 0.7.



6. attēls. Scintigrāfiskā atbildes reakcija (impulsi/sekundē) uz kairinājumu 28 dienas pēc kopējās miega artērijas revaskularizācijas.

2.2. Siekalu dziedzeru morfoloģija

2.2.1. Siekalu dziedzeru morfoloģija 28 dienas pēc išēmijas

2.2.1.1. Vaiga siekalu dziedzeru morfoloģija 28 dienas pēc išēmijas

Hematoksilīna un eozīna krāsojumā pēc 28 dienu ilgas išēmijas testa puses vaiga siekalu dziedzeru histoloģiskajos preparātos tika novērots palielināts intersticiālo saistaudu daudzums salīdzinājumā ar kontroles preparātiem. Tika konstatētas išēmisko vaiga siekalu dziedzeru acīnusu epitēlija un izvadū epitēlija atrofijas pazīmes, kā arī intersticiāla tūska. Acīnusu un izvadū epitēlijā atrofija tika novērota perēķļveidīgi. Novēroja arī šķiedraino saistaudu savairošanos. Saistaudu palielināts daudzums tika konstatēts galvenokārt ap izvadiem un atsevišķām parenhīmas saliņām. Sekrēta granulas acīnusu lūmenā un acīnusu epitēlija apikālajā daļā netika atrastas.

Kontroles puses vaiga siekalu dziedzerī pēc 28 dienu ilgas pretējās puses išēmijas līdzīgi tika novērota mērena parenhīmas perēķļveida atrofija ar nelielu saistaudu savairošanos. Blakus vaiga siekalu dziedzerā parenhīmas atrofijas apgabaliem tika atrastas reģeneratoras acīnusu epitēlija hiperplāzijas parādības. Pret hiperplāzēto acīnusu epitēliju lūmenā novērojamas sekreta granulas.

2.2.1.2. Pieauss siekalu dziedzeru morfoloģija 28 dienas pēc išēmijas

Hematoksilīna un eozīna krāsojumā pieauss siekalu dziedzeros pēc 28 dienu ilgas išēmijas testa pusē bija vērojamas izmaiņas, kas saistītas ar venozo stāzi. Atsevišķos pieauss siekalu dziedzeros novērojamas difūzi hiperplāzētas dziedzeru acinārās epitēlija šūnas. Ap atsevišķiem izvadiem tika atrasta neliela saistaudu tūska. Audos ap izvadiem bija redzama arī mērena lipomatoze un saistaudu savairošanās. Vietām tika konstatēta mioepitēliālo šūnu vakuolizācija.

Kontroles puses pieauss siekalu dziedzeros pēc 28 dienu ilgas išēmijas tika novērota perēkļveida acināro epitēlija šūnu hiperplāzija, kontroles puses pieauss siekalu dziedzeru struktūra bija bez izteiktām patoloģiskām izmaiņām.

2.2.1.3. Zemžokļa siekalu dziedzeru morfoloģija 28 dienas pēc išēmijas

Zemžokļa siekalu dziedzeru izmaiņas testa pusē pēc 28 dienu ilgas išēmijas izpaudās acīnusu epitēlija hiperplazēšanās procesā. Novērojama bija arī neliela saistaudu daudzuma palielināšanās ap izvadiem. Tika atrasta perēkļveidīga saistaudu tūska ap dziedzeru izvadiem.

Kontroles puses zemžokļa siekalu dziedzeros dažiem trušiem bija vērojama perēkļveida reģenerators hiperplāzija. Pārējie histoloģiskie preparāti hematoksilīna un eozīna krāsojumā bija normālas struktūras un bez patoloģijas.

2.2.2. Siekalu dziedzeru morfoloģija 28 dienas pēc revaskularizācijas

2.2.2.1. Vaiga siekalu dziedzeru morfoloģija 28 dienas pēc revaskularizācijas

Vaiga siekalu dziedzeros 28 dienas pēc kopējās miega artērijas revaskularizācijas testa pusē novēroja acīnusu gandrīz totālu hipertrofiju un acīnusu epitēlija atrofiju. Šajos reģionos sekrēta granulas netika atrastas. Acīnusu epitēlijā vietām vērojama reta reģenerators hiperplāzija. Tikai lūmenā pret hiperplazēto epitēliju lielā daudzumā tika atrastas sekrēta granulas, kā arī tās bija novērojamas hiperplazēto epitēlija šūnu apikālajās daļās. Bija vērojama hiperēmija, mazo kapilāru pilnasinība. Vietām tika konstatēta stāze ar intravazālu eritrocītu agregāciju. Perēkļveidīgi savairojās saistaudi ap sekretorajām daļām.

Kontroles pusē pēc pretējās puses revaskularizācijas izmaiņas vaiga siekalu dziedzeros bija perēkļveida acīnusu epitēlija hiperplāzija. Atrofijas pazīmes, salīdzinot ar kontroles preparātiem pirms revaskularizācijas, bija mazāk izteiktas.

2.2.2.2. Pieauss siekalu dziedzeru morfoloģija 28 dienas pēc revaskularizācijas

Pieauss siekalu dziedzeros testa pusē 28 dienas pēc revaskularizācijas tika novērota vēnulu pilnasinība un dilatācija. Kapilāros atsevišķos rajonos bija vērojama eritrocītu agregācija, kā arī neliela intersticiālo saistaudu tūska. Siekalu dziedzeru izvadus izklāja kubisks epitēlijs.

Kontroles puses pieauss siekalu dziedzeri pēc revaskularizācijas bija normālas struktūras.

2.2.2.3. Zemžokļa siekalu dziedzeru morfoloģija 28 dienas pēc revaskularizācijas

Testa puses zemžokļa siekalu dziedzeros pēc revaskularizācijas bija novērojama atsevišķu izvadū epitēlija šūnu proliferācija, sīko asinsvadu hiperēmija un neliela saistaudu tūska ap izvadiem un sekretorajām daļām.

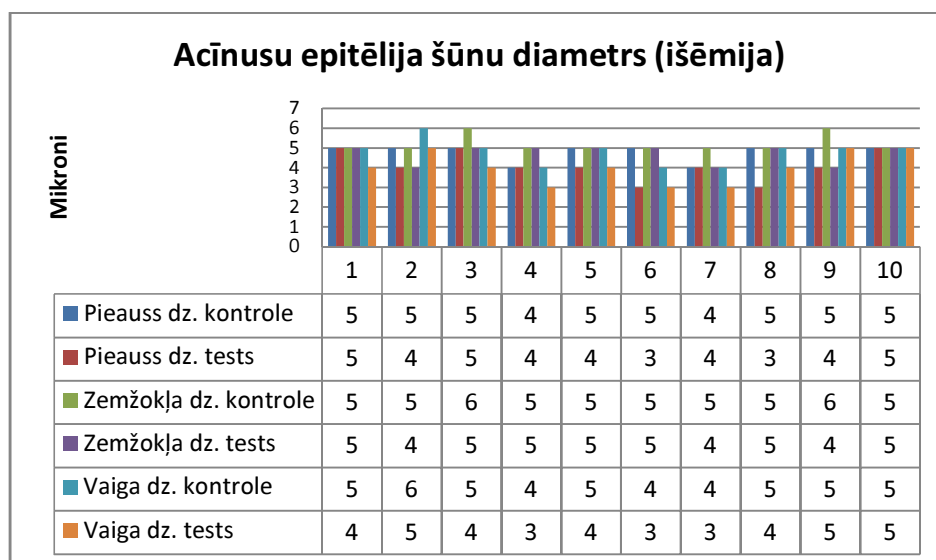
Kontroles pusē siekalu dziedzeru patoloģiskās izmaiņas nenovēroja. Siekalu dziedzeri bija neizmainītas struktūras.

2.3. Siekalu dziedzeru morfometrija

2.3.1. Acīnusu epitēlija šūnu un acīnusu diametrs 28 dienas pēc išēmijas un 28 dienas pēc revaskularizācijas

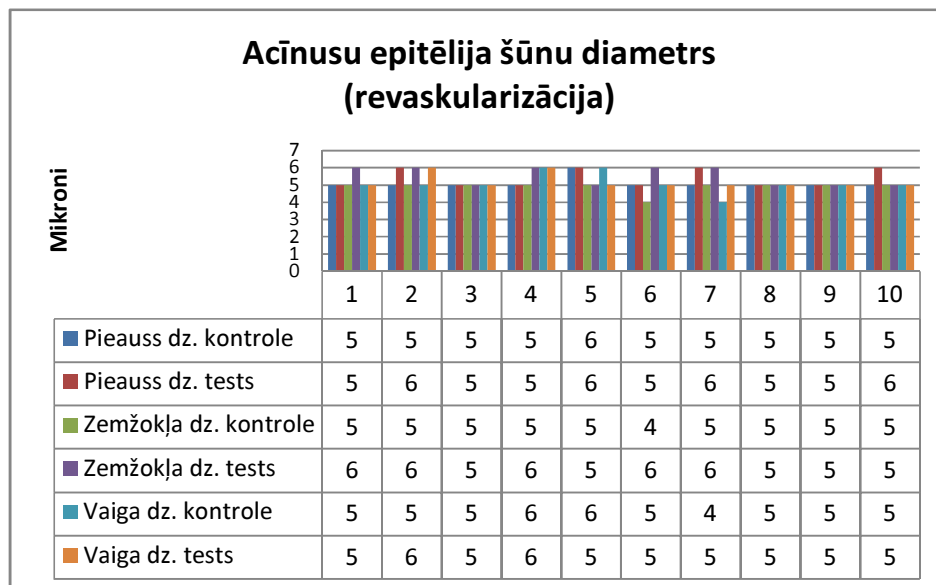
2.3.1.1. Vaiga siekalu dziedzeros

Vaiga siekalu dziedzeru acīnusu epitēlija šūnu diametrs testa pusē pēc 28 dienu išēmijas bija vidēji 4.0 mikroni ar vidējās vērtības standartklūdu 0.26 mikroni. Kontroles pusē acīnusu epitēlija šūnu diametrs bija vidēji 4.8 mikroni ar vidējās vērtības standartklūdu 0.2 mikroni. Salīdzinot kontroles un testa puses šūnu diametrus ar pāru testu, tika iegūta vidējā atšķirība 0.8 mikroni ar t vērtību 6.0 un $p < 0.001$ (7. attēls).



7. attēls. Siekalu dziedzeru acīnusu epitēlija šūnu vidējais diametrs mikronos pēc 28 dienu išēmijas.

28 dienas pēc revaskularizācijas vaiga dziedzeru acīnusu epitēlija šūnu diametri testa pusē bija vidēji 5.2 mikroni ar vidējās vērtības standartklūdu 0.13 mikroni un kontroles puses šūnu diametrs bija vidēji 5.1 mikrons ar vidējās vērtības standartklūdu 0.18 mikroni. Salīdzinot abu pušu acīnusu epitēlija šūnas ar pāru testu, ieguva atšķirību 0.1 mikrons ar t vērtību 0.56 un p vērtību 0.59. Tātad, pēc revaskularizācijas vaiga siekalu dziedzeru acīnusu epitēlija šūnām nav ticamas atšķirības starp testa un kontroles puses vaiga siekalu dziedzeriem (8. attēls).



8.attēls. Siekalu dziedzeru acīnusu epitēlija šūnu vidējais diametrs mikronos 28 dienas pēc revaskularizācijas.

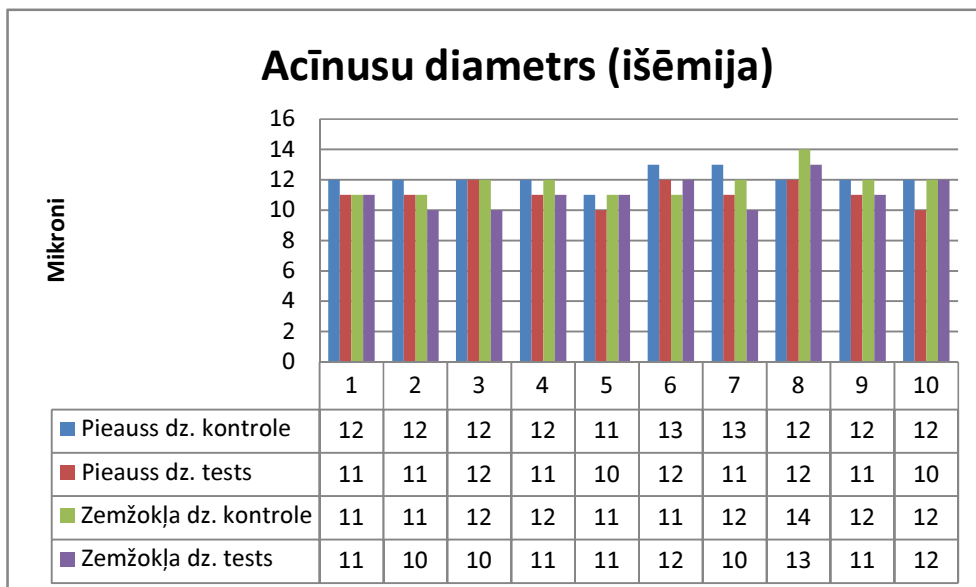
Vaiga siekalu dziedzeru acīnusu izmēru nebija iespējams noteikt, jo acīnusu forma ir neregulāra.

2.3.1.2. Pieauss siekalu dziedzeros

Pieauss siekalu dziedzeru acinārā epitēlija šūnu izmēri testa pusē pēc 28 dienu išēmijas bija vidēji 4.1 mikroni ar vidējās vērtības standartkļūdu 0.23 mikroni, bet kontroles puses dziedzeru epitēlija šūnu vidējais diametrs bija 4.8 mikroni ar vidējās vērtības standartkļūdu 0.13 mikroni. Salīdzinot kontroles un testa pušu pieauss dziedzeru acīnusu epitēlija šūnu diametru ar pāru testu, ieguva vidēji 0.7 mikroni atšķirību, kas ir statistiski ticama $t=2.69$ un $p<0.025$ (7. attēls).

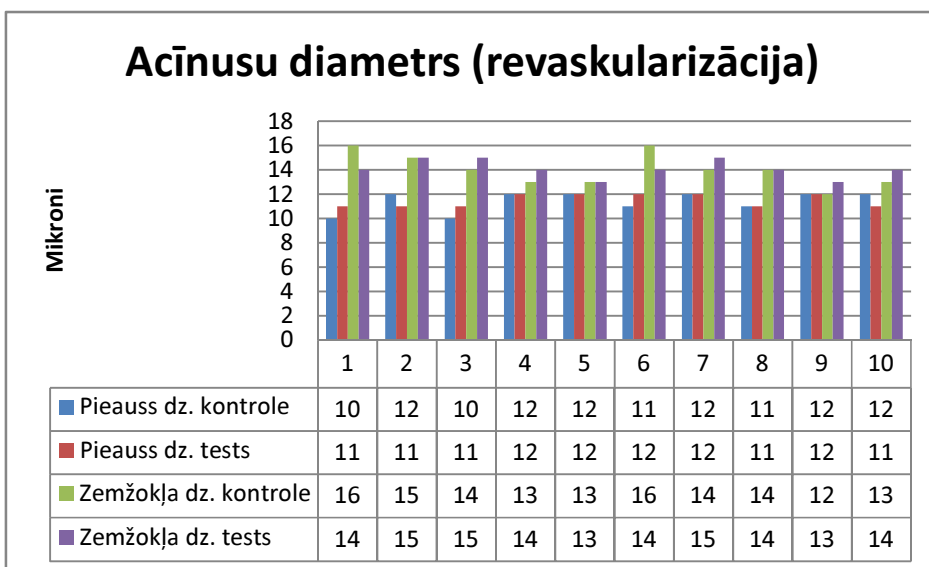
Pēc revaskularizācijas pieauss siekalu dziedzeru acīnusu epitēlija šūnu diametrs testa pusē bija vidēji 5.4 mikroni ar vidējās vērtības standartkļūdu 0.16 mikroni, bet kontroles pusē 5.1 mikroni ar vidējās vērtības standartkļūdu 0.1 mikroni. Tātad, revaskularizētās puses siekalu dziedzeru acinārā epitēlija diametrs ir vidēji par 0.3 mikroniem lielāks. Apstrādājot rezultātus ar pāru testu un salīdzinot kontroles un testa grupu pēc revaskularizācijas, ieguva $t=1.96$ un p vērtību 0.08. Starp šīm grupām pastāv statistiski ticama atšķirība (8. attēls).

Pieauss siekalu dziedzeru acīnusu vidējais diametrs pēc išēmijas testa pusē bija 11.1 mikrons ar vidējās vērtības standartkļūdu 0.23 mikroni, kontroles pusē 12.1 mikroni ar vidējās vērtības standartkļūdu 0.18 mikroni. Salīdzinot šos rādītājus, ieguva vidēji par 1 mikronu statistiski ticamu ($p<0,001$) kontroles un testa grupu atšķirību (9.attēls).



9. attēls. Siekalu dziedzeru acīnusu vidējais diametrs pēc 28 dienu išēmijas.

Pēc revaskularizācijas pieauss siekalu dziedzera acīnusu vidējais diametrs testa pusē bija 11.5 mikroni ar vidējās vērtības standartklūdu 0.17 mikroni un kontroles pusē 11.4 mikroni ar vidējās vērtības standartklūdu 0.27 mikroni. Kontroles un testa grupa pēc revaskularizācijas statistiski neatšķīrās jo $p=0.678$ (10. attēls).



10. attēls. Siekalu dziedzeru acīnusu vidējais diametrs 28 dienas pēc revaskularizācijas.

2.3.1.3. Zemžokļa siekalu dziedzeros

Zemžokļa siekalu dziedzeru acinārā epitēlija šūnu vidējais diametrs testa pusē pēc 28 dienu išēmijas bija 4.7 mikroni ar vidējās vērtības standartklūdu 0.15 mikroni, bet kontroles

pusē 5.2 mikroni ar vidējās vērtības standartklūdu 0.13 mikroni. Salīdzinot kontroles un testa pušu zemžokļa siekalu dziedzeru acīnusu epitēlija šūnu vidējos diametrus ar pāru testa palīdzību, ieguva vidēji 0.57 mikronu atšķirību, kas ir statistiski ticama $t=2.24$ un $p<0.052$ (7. attēls).

Pēc revaskularizācijas zemžokļa siekalu dziedzera acīnusu epitēlija šūnu diametrs testa pusē bija vidēji 5.5 mikroni ar vidējās vērtības standartklūdu 0.1 mikrons, bet kontroles pusē 4.9 mikroni ar vidējās vērtības standartklūdu 0.18 mikroni. Tātad, revaskularizētās puses zemžokļa siekalu dziedzeru acinārā epitēlija diametrs ir vidēji par 0.6 mikroniem lielāks kā kontroles pusē. Apstrādājot rezultātus ar pāru testu un salīdzinot kontroles un testa grupu pēc revaskularizācijas, ieguva t vērtību 2.7 un p vērtību 0.024. Starp kontroles un testa grupām ir statistiski ticama atšķirība (8.attēls).

Zemžokļa siekalu dziedzeru acīnusu vidējais diametrs pēc išēmijas testa pusē bija 11.1 mikrons ar vidējās vērtības standartklūdu 0.31 mikroni, bet kontroles pusē vidēji 11.8 mikroni ar vidējās vērtības standartklūdu 0.29 mikroni. Salīdzinot šīs vērtības, ieguva statistiski ticamu $p<0,045$ kontroles un testa grupu atšķirību vidēji par 0.7 mikroniem (9.attēls).

Pēc revaskularizācijas zemžokļa siekalu dziedzera acīnusu vidējais diametrs testa pusē un kontroles pusē bija 14 mikroni ar vidējās vērtības standartklūdu 0.23 mikroni. Kontroles un testa grupa pēc revaskularizācijas statistiski neatšķīrās, jo $p=0.8$ (10.attēls).

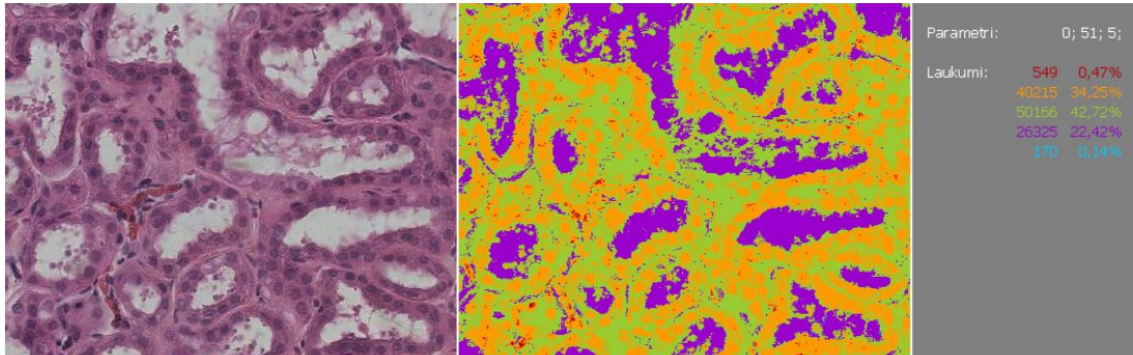
Morfometriski pie išēmijas siekalu dziedzeros ir novērojama acīnusu un acīnusu epitēlija šūnu diametra samazināšanās ($p<0.001$) ligatūras pusē. Acīnusu epitēlija šūnas pēc revaskularizācijas ir vienādas kontroles un testa pusēm un atsevišķos gadījumos kļūst lielākas kā kontroles pusē ($p<0.05$). Acīnusu diametrs pēc revaskularizācijas kļūst vienāds ar kontroles pusi. Šīs pārmaiņas liecina par truša siekalu dziedzeru reģeneratoro spēju saglabāšanos pēc asinsrites atjaunošanas.

2.3.2. Stromas un parenhīmas laukumi un to attiecība 28 dienas pēc išēmijas un 28 dienas pēc revaskularizācijas

Siekalu dziedzeru digitālos morfoloģiskos attēlus apstrādājot ar optiskā blīvuma izolīniju metodi un veicot attēlu struktūras analīzi, tika iegūts siekalu dziedzeru stromas un parenhīmas struktūras attēls, kas izteikts procentos no kopējā attēla laukuma.

2.3.2.1. Vaiga siekalu dziedzeros

Vaiga siekalu dziedzeru stromas pieaugums bija vērojams visos testa puses paraugos pēc 28 dienu ilgās išēmijas (11. attēls). Parenhīmas laukums daļā paraugu samazinājās un daļā paraugu palika nemainīgs.



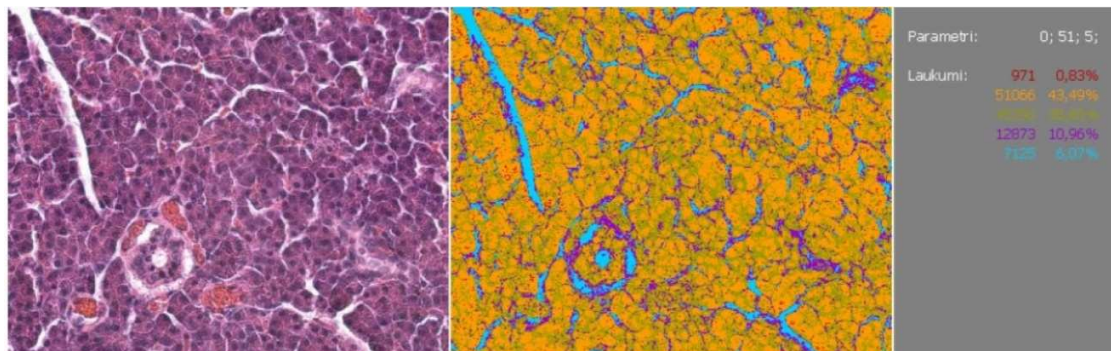
11. attēls. Vaiga siekalu dziedera mikrofotogramma pēc apstrādes ar optiskā blīvuma izolīniju metodi.

Parenhīmas un stromas attiecība, salīdzinot ar kontroles puses dziedzeriem, samazinājās vidēji par 0.07 ar standartnovirzi 0.008. Iegūtā atšķirība ir statistiski ticama, jo t vērtība 27.1 un $p < 0.001$. Iegūtie dati savstarpēji cieši korelē, jo $n = 0.97$. Kontroles rādītājiem pieaugot par vienu vienību, testa rādītājs palielinās par 0.924 vienībām. Tātad testa vērtības pieaug lēnāk, salīdzinot ar kontroles vērtībām.

Pēc revaskularizācijas vaiga siekalu dziederos novēroja testa pusē parenhīmas laukuma pieaugumu, salīdzinot ar kontroles pusi. Stromas atšķirības netika novērotas. Parenhīmas un stromas attiecība, salīdzinot ar išēmijas paraugiem, vidēji izmainījās par 0.03 ar standartnovirzi 0.012. Iegūtie dati savstarpēji cieši korelē ($n = 0.97$) ar statistisko ticamību $p < 0.001$.

2.3.2.2. Pieauss siekalu dziederos

Pieauss siekalu dziedzeru stromas pieaugums bija vērojams visos testa puses paraugos pēc 28 dienu ilgas išēmijas. Parenhīmas laukums visos paraugos samazinājās (12. attēls).



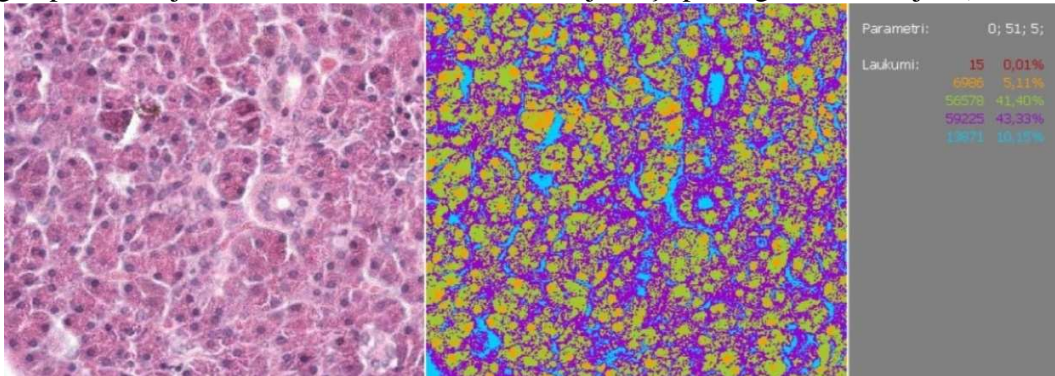
12. attēls. Pieauss siekalu dziedera mikrofotogramma pēc apstrādes ar optiskā blīvuma izolīniju metodi.

Pēc išēmijas parenhīmas un stromas attiecība, salīdzinot ar kontroles puses dziedzeriem, samazinājās vidēji par 0.07 ar standartnovirzi 0.008. Iegūtā atšķirība ir statistiski ticama, jo t vērtība 17.7 un $p < 0.001$. Dati savstarpēji cieši korelē ($n = 0.87$).

Pēc revaskularizācijas stromas laukums samazinājās, savukārt, parenhīmas laukums pieauga. Parenhīmas un stromas attiecība, salīdzinot ar kontroles pusi samazinājās par 0.03 ar standartnovirzi 0.01. Iegūto datu statistiskā ticamība ir $t = 9.0$ un $p < 0.001$.

2.3.2.3. Zemžokļa siekalu dziedzeros

Zemžokļa siekalu dziedzeru stromas pieaugums bija vērojams arī visos testa puses paraugos pēc išēmijas. Parenhīmas laukums lielākajā daļā paraugu samazinājās (13.attēls.).



13. attēls. Zemžokļa siekalu dziedzeru mikrofotogramma pēc apstrādes ar optiskā blīvuma izolīniju metodi.

Testa puses parenhīmas un stromas attiecība pēc išēmijas, salīdzinot ar kontroles puses siekalu dziedzeriem, samazinājās vidēji par 0.075 ar standartnovirzi 0.017. Iegūtā atšķirība ir statistiski ticama t vērtība 9.85 un $p < 0.001$. Dati savstarpēji cieši korelē, jo $n=0.94$.

Pēc revaskularizācijas stromas laukums samazinājās, savukārt parenhīmas laukums pieauga. Parenhīmas un stromas attiecība, salīdzinot ar kontroles pusi, samazinājās par 0.031 ar standartnovirzi 0.009. Iegūto datu statistiskā ticamība ir $t = 9.0$ un $p < 0.001$.

2.4. Augšanas faktoru un augšanas faktoru receptoru ekspresija siekalu dziedzeros

2.4.1. Augšanas faktoru un augšanas faktoru receptoru ekspresija siekalu dziedzeros 28 dienas pēc išēmijas

28 dienas pēc vienpusējas kopējās miega artērijas nosiešanas testa puses un kontroles puses paraugos tika novērotas daudz NGFR1 pozitīvu struktūru redzes laukā. Savukārt, nervu augšanas faktora (NGF) ekspresija bija no nedaudz līdz vidēji daudz pozitīvām struktūrām redzes laukā (+/+++). Kontroles puses siekalu dziedzeros tika konstatēta izteiktāka NGF un NGFR1 ekspresija salīdzinājumā ar testa puses siekalu dziedzeriem. NGF pārsvarā atrada siekalu dziedzeru intersticiālo saistaudu šūnu citoplazmā, atsevišķās mioepiteliālajās šūnās, arteriolu un vēnulu sienās, hiperplāzētās acīnusu epitēlija šūnās. NGFR1 atrada saistaudu šūnu citoplazmā, saistaudu šķiedrās ap siekalu dziedzeru izvadiem un asinsvadiem, atsevišķās izvadu epitēlija šūnās un acīnusu epitēlija šūnās un mioepiteliālajās šūnās. NGFR1 ekspresija novērojama atrofiskajās acīnusu epitēlija šūnās un hiperplāzētajās acīnusu šūnās. Neizmainītajās epitēlija šūnās ekspresiju nenovēro. Pozitīva NGFR1 ekspresija novērojama arī acīnusu epitēlija šūnu apikālās daļas mikrobārkstiņās un sekrēta granulās. Iegūtos datus apstrādājot ar šķērstabulu metodi un pārbaudot statistiskās ticamības p vērtību ar Hī kvadrātu testu, ieguva p vērtību 0.185 išēmiskajai trušu grupai, salīdzinot kontroles un testa puses.

NGF ekspresijai kontroles un testa grupās nav statistiski ticamas atšķirības. NGFR1 ekspresijas datus apstrādājot ar šķērstabulu metodi un Hī kvadrātu testu, p vērtības bija testa grupā 0.739. NRFR1 testa un kontroles grupām nav statistiski ticamas atšķirības (3. tabula). Salīdzinot NGF un NGFR1 savstarpējo korelāciju ar Pīrsona korelāciju, ieguva sekojošu rezultātus: NGF ekspresija testa puses paraugos korelē ar NGFR1 ekspresiju testa paraugos $n=0.639$ ar statistisko ticamību $p = 0.01$. NGFR1 ekspresija testa puses paraugos korelē ar NGFR1 ekspresiju kontroles puses paraugos ($n=0.435$) ar statistisko ticamību $p = 0.05$

Fibroblastu augšanas faktors (FGF) un fibroblastu augšanas faktora receptors (FGFR1) siekalu dziedzeros išēmijas apstākļos tiek ekspresēts apmēram vienādā daudzumā. Pozitīva ekspresija novērojama saistaudu šūnu citoplazmā ap izvadiem un asinsvadiem, acīnusu un izvadu epitēlija šūnu citoplazmā, arteriolu gludās muskulatūras šūnās, acīnusu šūnu kodolos un citoplazmā. FGF un FGFR1 ekspresija bija vidēja līdz izteikta gan parenhīmas struktūrās, gan stromas struktūrās (3. tabula). FGF iegūtos datus apstrādājot ar šķērstabulu metodi un Hī kvadrātu testu, salīdzinot kontroles un testa grupas, p vērtība bija 0.005, tātad, starp šīm grupām pastāv statistiski ticama atšķirība. FGFR1 testa grupas datus salīdzinot ar kontroles grupas datiem, p vērtība bija 0.002, tātad, FGFR1 ekspresija kontroles un testa grupās ir statistiski ticama. FGFR1 kontroles grupā un testa grupā savstarpēji korelē ($n = 0.685$). FGF savstarpēji korelē ar NGF ($n = 0.454$) un FGFR1 savstarpēji korelē arī ar NGF ($n = 0.362$). Šo korelāciju statistiskā ticamība ir $p = 0.05$.

Vaskulārais endoteliālais augšanas faktors (VEGF) trušu siekalu dziedzeros reti (0/+) tika atrasts dziedzeru parenhīmā, un vidēji daudz (++) tā pozitīvu struktūru tika atklāts tikai zemžokļa siekalu dziedzerā parenhīmā testa pusē (3. tabula). Asinsvadu sienās ekspresija bija izteiktāka un svārstījās no vidēja skaita pozitīvu struktūru līdz pat bagātīgai ekspresijai. Pieauss siekalu dziedzerā asinsvados un izvadu šūnās bagātīga pozitīva VEGF ekspresija gan testa, gan kontroles pusē. Stromas elementos pozitīvo ekspresiju novēroja dziedzeru asinsvadiem, vēnulu un arteriolu sienās. Pieauss siekalu dziedzerā stromas elementu ekspresija bija vienāda gan testa, gan kontroles pusē. Visintensīvāk ekspresija tika novērota stromas elementos zemžokļa siekalu dziedzerī, kur testa pusē bija novērojama intensīvāka ekspresija, salīdzinot ar kontroles pusi. Vaiga siekalu dziedzeros stromas elementi uzrādīja nelielu daudzumu pozitīvu struktūru gan išēmijas puses dziedzeros, gan kontroles pusē. Iegūtos datus apstrādājot ar šķērstabulu metodi un Hī kvadrātu testu, ieguva p vērtību 0.001, tātad, starp kontroles un testa pušu siekalu dziedzeriem pastāv statistiski ticama atšķirība. VEGF kontroles un testa dati savstarpēji korelē ($n=0.421$) ar p vērtību 0.05.

Epidermālā augšanas faktora receptora (EGFR) ekspresija tika novērota pieauss siekalu dziedzeros testa pusē un vaiga siekalu dziedzeros testa pusē, un nedaudz kontroles pusē. Zemžokļa siekalu dziedzerī EGFR ekspresiju nekonstatēja. Pieauss siekalu dziedzeru stromas struktūrās tika novērota izteiktāka šī faktora ekspresija kā parenhīmas struktūrās. Savukārt, vaiga siekalu dziedzeru išēmijas pusē ekspresija vairāk tika novērota acīnusu epitēlija šūnu apikālās daļas membrānā un sekretā granulās. Kontroles puses vaiga siekalu dziedzeros EGFR ekspresija bija kā retas atsevišķas pozitīvas struktūras. Iegūtos datus apstrādājot ar Hī kvadrātu testu, ieguva p vērtību 0.01. Starp testa un kontroles grupām pieauss un vaiga siekalu dziedzeros EGFR ekspresijai bija statistiski ticama atšķirība. EGFR ekspresija savstarpēji korelēja kontroles un testa puses dziedzeros ($n=0.535$), kā arī pastāvēja korelācija starp EGFR ekspresiju testa puses siekalu dziedzeros un NGFR kontroles puses siekalu dziedzeru ekspresiju ($n=0.435$) ar p vērtību 0.05.

Iekaisuma marķieru tumora nekrozes faktora alfa (TNF α) un interleikīna 10 (IL-10) ekspresija nevienā no išēmiskajiem dziedzeriem netika konstatēta (3. tabula).

3. tabula. Augšanas faktoru un to receptoru, iekaisuma marķieru ekspresija truša siekalu dziedzeros pēc išēmijas.

FAKTORS	Pieauss siekalu dziedzeris		Zemžokļa siekalu dziedzeris		Vaiga siekalu dziedzeris	
	Tests	Kontrole	Tests	Kontrole	Tests	Kontrole
NGF parenhīma	+	+ / ++	+	+ / ++	+	+
NGF stroma	++	++ / +++	++	+++	++	++ / +++
NGFR parenhīma	+ / ++	++	++	++	+ / ++	++
NGFR stroma	++ / +++	+++	++	+++	++	++
FGF parenhīma	++	++	0 / +	+ / ++	+	++
FGF stroma	+ / ++	++	++	+++	++	++ / +++
FGFR parenhīma	++	+++	+	++	++	++
FGFR stroma	++ / +++	+++	++	++ / +++	++	++ / +++
VEGF parenhīma	+	+	++	+	+	+
VEGF stroma	++	++	++ / +++	+ / ++	+	+ / ++
EGFR parenhīma	+	0	0	0	++	+
EGFR stroma	++	0	0	0	+	0
TNF α parenhīma	0	0	0	0	0	0
TNF α stroma	0	0	0	0	0	0
IL10 parenhīma	0	0	0	0	0	0
IL10 stroma	0	0	0	0	0	0

2.4.2. Augšanas faktoru un augšanas faktoru receptoru ekspresija siekalu dziedzeros 28 dienas pēc revaskularizācijas

Augšanas faktoru ekspresija siekalu dziedzeros 28 dienas pēc revaskularizācijas bija mazāk izteikta, salīdzinot ar išēmisko grupu. Visi aplūkoto augšanas faktoru ekspresijas izteiktāk kontroles puses siekalu dziedzeros, salīdzinot ar testa puses siekalu dziedzeriem (4. tabula).

NGF pieauss siekalu dziedzerī pēc revaskularizācijas novērots atsevišķu struktūru ekspresijā kontroles pusē, testa pusē ekspresiju nenovēro. NGFR ekspresija pieauss siekalu dziedzerā parenhīmā vērojama gan testa puses dziedzeros, gan atsevišķās struktūrās kontroles pusē. Zemžokļa siekalu dziedzeru parenhīmā NGF ekspresija arī novērojama abās pusēs ar izteiktāku ekspresiju kontroles puses dziedzeros. NGFR ekspresija zemžokļa siekalu dziedzeru parenhīmā arī ir izteiktāka kontroles pusē. Vaiga siekalu dziedzeru parenhīmā testa pusē NGF ekspresiju nenovēro, bet kontroles puses dziedzeru parenhīmā ir vērojams neliels daudzums pozitīvo struktūru. Visu revaskularizēto siekalu dziedzeru parenhīmā šūnas, kuras uzrādīja pozitīvu ekspresiju, bija hiperplazētās acīnusu epitēlija šūnas, atsevišķas izvadū epitēlija šūnas un atsevišķas mioepitēliālās šūnas. NGF ekspresiju novēroja pieauss siekalu dziedzerā stromā testa un kontroles pusēs. Kontroles pusē ekspresija bija izteiktāka, salīdzinot ar testa pusi, kur novēroja retas pozitīvas struktūras. NGFR ekspresiju pieauss

siekalu dziedzeru stromā novēroja abās pusēs vidēji daudz strukturām. Zemžokļa siekalu dziedzera stromā NGF ekspresija bija vērojama abās pusēs un bija intensīvāka kontroles pusē, kur konstatēja vidēji daudz pozitīvu struktūru. NGFR ekspresiju novēroja zemžokļa siekalu dziedzeru stromā vidēji daudz strukturās. Vaiga dziedzeru stromā bijas vērojams neliels daudzums pozitīvo struktūru, kurās vienlīdzīgus datus uzrādīja NGF un tā receptors NGFR. Galvenās stromas šūnas, kas uzrādīja pozitīvu ekspresiju, bija saistaudu šūnas ap siekalu dziedzeru izvadiem un asinsvadiem. Statistiski ticama atšķirība NGF un NGFR ekspresijai starp kontroles un testa grupām netika novērota. Rezultātus apstrādājot ar Hī kvadrāta testu tika iegūts NGF $p=0.435$ un NGFR $p=0.739$. NGF rādītāji savstarpēji korelē ar NGFR rādītājiem ($n=0.639$) ar statistisko ticamību $p<0.01$.

FGF ekspresija pieauss siekalu dziedzerī pēc revaskularizācijas tika novērota abu pušu dziedzeros. Kontroles puses dziedzeros saglabājās ekspresija apmēram tādā pašā struktūru daudzumā kā pēc līgēšanas, bet testa puses siekalu dziedzeros pozitīvo struktūru skaits samazinājās. Pieauss siekalu dziedzera parenhīmas struktūras, kas uzrādīja pozitīvu FGF ekspresiju, bija izvadu un acīnusu izvadu epitēlija šūnu citoplazma un atsevišķas mioepiteliālās šūnas. FGFR ekspresija pieauss siekalu dziedzeros novērojama nelielā daudzumā līdz vidēji lielā daudzumā gan parenhīmas, gan stromas strukturās. Nedaudz lielāka ekspresija vērojama kontroles pusē. Parenhīmas strukturās FGFR ekspresija bija mazāk intensīva salīdzinājumā ar FGF ekspresiju. Stromā pieauss siekalu dziedzeriem novēroja vidēji daudz FGF pozitīvu struktūru un, tāpat kā parenhīmā, kontroles pusē bija vērojama izteiktāka ekspresija, salīdzinot ar testa pusi. Strukturās, kas uzrādīja pozitīvu ekspresiju pieauss siekalu dziedzeru stromā, bija saistaudu šūnu citoplazma ap dziedzeru izvadiem un asinsvadiem un arteriolu gludās muskulatūras šūnas. Zemžokļa siekalu dziedzera parenhīmas struktūru atšķirība testa un kontroles pusē bija ļoti retām FGF pozitīvām strukturām līdz vidēji daudz pozitīvām strukturām. Kontroles pusē zemžokļa siekalu dziedzeru parenhīma uzrādīja intensīvāku ekspresiju. Strukturās, kurām bija pozitīva ekspresija, zemžokļa siekalu dziedzera parenhīmā bija acīnusu un izvadu epitēlija šūnu citoplazma. Ekspresija parenhīmā bija perēkļveidīga. FGFR ekspresija zemžokļa siekalu dziedzera parenhīmā arī bija vājāka kā FGF ekspresija. FGFR ekspresija bija vērojama acīnusu un izvadu epitēlija šūnās. Stromas elementos zemžokļa dziedzerī vērojama vienlīdzīga skaita – vidēji daudz gan FGF, gan FGFR pozitīvo struktūru saistaudu šūnās ap siekalu dziedzeru izvadiem un asinsvadiem. Vaiga siekalu dziedzeru parenhīmā FGF ekspresija kontroles pusē bija izteiktāka, kur tika novērotas vidēji daudz pozitīvu struktūru, perēkļveidīgi acīnusu epitēlija šūnās un atsevišķās mioepiteliālajās šūnās. Testa pusē vaiga siekalu dziedzeru parenhīmā bija vērojams tikai neliels skaits FGF pozitīvu struktūru. FGF ekspresijai vaiga siekalu dziedzeru stromā bija vērojama līdzīga tendence- ekspresija bija spēcīgāka kontroles pusē, salīdzinot ar testa pusi. Ekspresija stromā bija vērojama nelielā daudzumā saistaudu šūnās ap izvadiem. FGFR ekspresija vaiga siekalu dziedzeru parenhīmā un stromā bija kā neliels līdz vidējs daudzums pozitīvu struktūru. Kontroles pusē ekspresija bija izteiktāka. Datus apstrādājot ar Hī kvadrātu testu, starp testa un kontroles pušu datiem nebija statistiski ticama atšķirība ($p=0.467$). FGF un FGFR savstarpēji korelēja ($n=0.685$) ar statistisko ticamību $p<0.05$ un FGF korelē arī ar NGF ($n=0.484$) ar statistisko ticamību $p<0.05$.

VEGF ekspresiju trušu siekalu dziedzeros pēc revaskularizācijas novēroja kā retas pozitīvas strukturās dziedzeru parenhīmā, un vidējs daudzums pozitīvu struktūru tika atklāts

tikai zemžokļa siekalu dziedzerā parenhīmā testa pusē (4. tabula). Stromas elementos novēroja izteiktāku ekspresiju un tā svārstījās no vidēja skaita pozitīvu struktūru līdz pat to bagātīgam daudzumam, tāpat kā dziedzeros pēc išēmijas. Parenhīmas elementi, kuros novēroja VEGF ekspresiju, bija acīnsu epitēlija šūnu citoplazma un retas izvadū epitēlija šūnas. Pozitīvu ekspresiju nedaudz intensīvāk novēroja kontroles puses dziedzeros. Stromas elementos pozitīvo ekspresiju novēroja mazo asinsvadu sienās. Visintensīvāk ekspresēja stromas elementi kontroles puses pieauss siekalu dziedzeros un zemžokļa siekalu dziedzeru testa puses parenhīmas un stromas elementi, kur tika novērots vidējs daudzums pozitīvo struktūru. Vaiga siekalu dziedzeros stromas un parenhīmas elementi uzrādīja nelielu daudzumu pozitīvo struktūru gan testa, gan kontroles pusē. Iegūtos datus apstrādājot ar šķērstabulu metodi un Hī kvadrātu testu, ieguva p vērtību 0.05, tātad, starp kontroles un testa pušu siekalu dziedzeriem VEGF ekspresiju, pastāv statistiski ticama atšķirība. VEGF kontroles un testa dati savstarpēji korelē ($n=0.485$) ar p vērtību 0.05.

Epidermālā augšanas faktora receptora (EGFR) ekspresija siekalu dziedzeros pēc revaskularizācijas tika novērota pieauss un vaiga siekalu dziedzeros. Zemžokļa siekalu dziedzeros EGFR ekspresija netika novērota. Pieauss siekalu dziedzeros EGFR atsevišķu parenhīmas un stromas struktūru ekspresija tika novērota tikai testa puses siekalu dziedzeros. Vaiga siekalu dziedzeros EGFR ekspresija tika novērota atsevišķos stromas elementos testa puses siekalu dziedzeros (36. attēls pielikumā). Kontroles puses vaiga siekalu dziedzeros EGFR ekspresija netika novērota. EGFR ekspresijai netika konstatēta statistiski ticama atšķirība starp revaskularizētajiem siekalu dziedzeriem un kontroles puses siekalu dziedzeriem $p = 0.33$. Korelācija kontroles un testa pušu datiem bija vāja.

Iekaisuma marķieru tumora nekrozes faktora alfa (TNF α) un interleikīna 10 (IL-10) ekspresija nevienā no revaskularizētajiem siekalu, tāpat kā išēmiskajiem dziedzeriem, netika konstatēta (4. tabula).

4. tabula. Augšanas faktoru un to receptoru, iekaisuma marķieru ekspresija truša siekalu dziedzeros pēc revaskularizācijas.

FAKTORS	Pieauss siekalu dziedzeris		Zemžokļa siekalu dziedzeris		Vaiga siekalu dziedzeris	
	Tests	Kontrole	Tests	Kontrole	Tests	Kontrole
NGF parenhīma	0	0/+	+	+ /+++	0	+
NGF stroma	+	+ /+++	+	++	+	+ /+++
NGFR parenhīma	+	0/+	+	+	0/+	+
NGFR stroma	+ /+++	++	+	++	+	+
FGF parenhīma	+	++	0/+	+ /+++	+	++
FGF stroma	+ /+++	++	++	++	++	+ /+++
FGFR parenhīma	+	++	+	++	+	++
FGFR stroma	+ /+++	++	++	+ /+++	+	+ /+++
VEGF parenhīma	+	+	++	+	+	+
VEGF stroma	+	++	+ /+++	0/+	+	+
EGFR parenhīma	+	0	0	0	0	0
EGFR stroma	+	0	0	0	+	0
TNF α parenhīma	0	0	0	0	0	0
TNF α stroma	0	0	0	0	0	0

IL10 parenhīma	0	0	0	0	0	0
IL10 stroma	0	0	0	0	0	0

2.5. Apoptoze siekalu dziedzeros 28 dienas pēc išēmijas un 28 dienas pēc revaskularizācijas

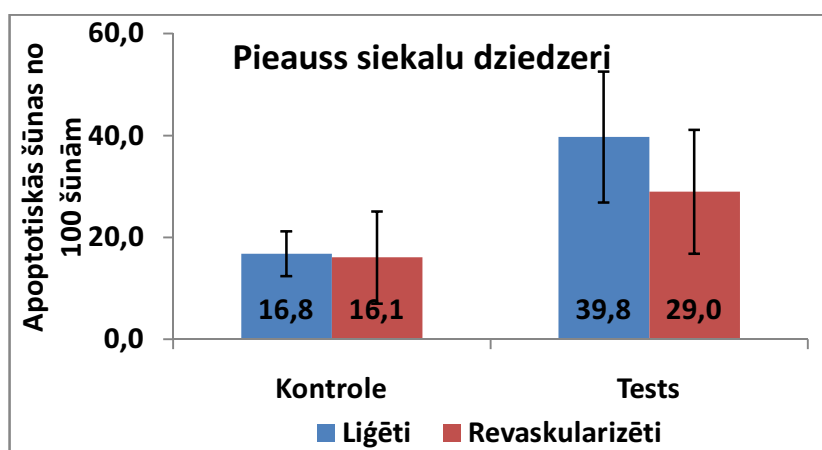
Salīdzinot kontroles un testa pusi gaismas mikroskopā, pieauss siekalu dziedzeros acīnusu šūnās novērojamas vakuolas, intersticiāli bija paaugstināts saistaudu daudzums, limfocītu infiltrācija un palielināts tauku šūnu daudzums. Zemžokļa siekalu dziedzeru acīnusu šūnās izmaiņas mazāk izteiktas. Vaiga siekalu dziedzerī testa pusē novērojama sekretoro daļu proliferācija un deģenerācija. Zemžokļa un pieauss siekalu dziedzeru ekskretorās daļās vērojama epitēlija proliferācija un intersticiāla fibroze.

Četras nedēļas pēc eksperimentālas išēmijas lielajos siekalu dziedzeros tika konstatēti perēkļveida apoptozes reģioni, kur veseli audi mijas ar izteiktas apoptozes reģioniem, kodolos bija vērojama hromatīna marginācija. Perēkļveida apoptoze atrodama gan dziedzeru izvados, gan glandulocītos. Apoptozes skarto šūnu vidējais skaits no 100 šūnām redzes laukā siekalu dziedzeros pēc išēmijas uzrādīts 5. tabulā.

5. tabula. Apoptotisko šūnu skaits no 100 šūnām redzes laukā lielajos siekalu dziedzeros 28 dienas pēc išēmijas un 28 dienas pēc revaskularizācijas.

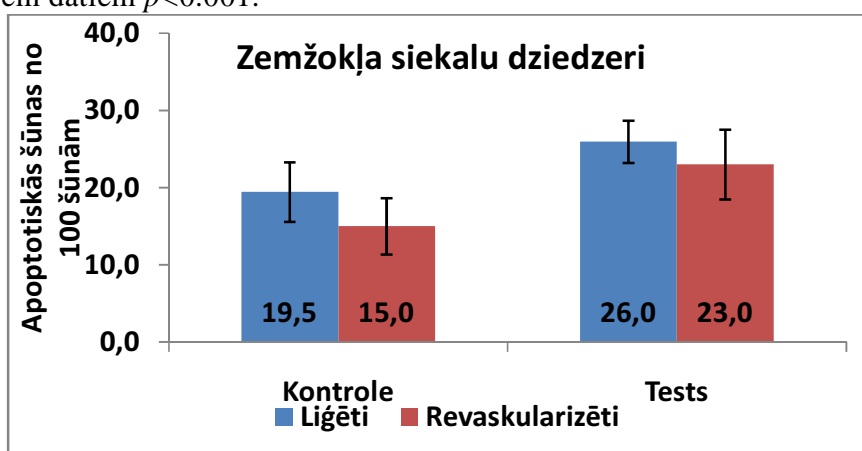
	Pozitīvās šūnas no 100 šūnām (apoptotiskais indekss)			
	28 dienas liģēti		28 dienas revaskularizēti	
	Tes ts	Ko ntrole	Tes ts	Ko ntrole
Pieauss siekalu dziedzeris	39. 8(0.40)	16. 8(0.17)	29 (0.29)	16. 1(0.16)
Zemžokļa siekalu dziedzeris	26 (0.26)	19. 5(0.20)	23 (0.23)	15 (0.15)
Vaiga siekalu dziedzeris	18. 4(0.18)	11. 4(0.11)	16. 9(0.17)	11. 7(0.12)

Pieauss siekalu dziedzeros pēc išēmijas vērojamā apoptoze testa pusē bija vidēji 39.8 šūnas no 100 šūnām ar $SD \pm 12.9$, kontroles pusē vidēji 16.8 šūnas no 100 šūnām ar $SD \pm 4.4$. Pēc revaskularizācijas pieauss siekalu dziedzeros testa pusē apoptoze bija vidēji 29 šūnas no 100 šūnām ar $SD \pm 12.2$, kontroles pusē 16.1 šūna no 100 šūnām ar $SD \pm 9$. Pēc revaskularizācijas bija vērojama apoptozes samazināšanās testa puses pieauss siekalu dziedzeros, bet kontroles puses siekalu dziedzeros nenovēroja izmaiņas (14. attēls). Iegūtos datus apstrādājot ar Pāru testu, t vērtība bija 7.7 pēc išēmijas un 4.1 pēc revaskularizācijas. Pastāv statistiskā ticamība starp šiem datiem $p < 0.005$.



14. attēls. Apoptotisko šūnu skaits no 100 šūnām redzes laukā pieauss siekalu dziedzeros pēc išēmijas un pēc revaskularizācijas.

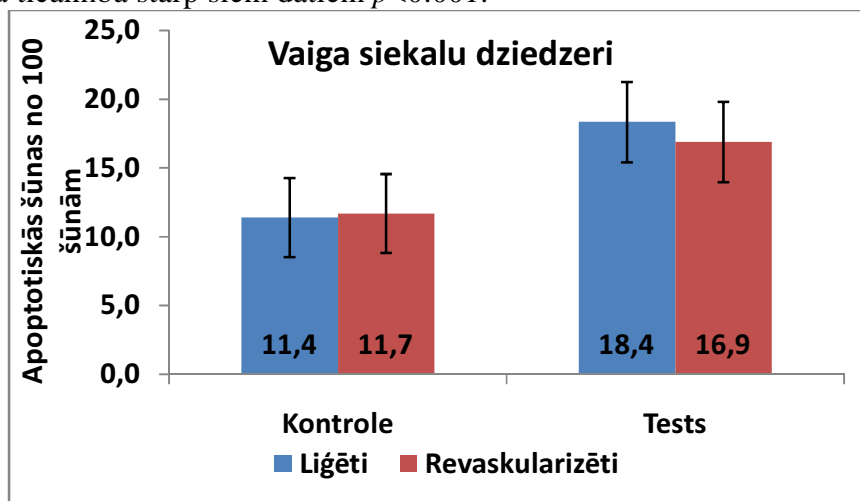
Zemžokļa siekalu dziedzeros pēc išēmijas vērojamā apoptoze testa pusē bija vidēji 26 šūnas no 100 šūnām ar $SD \pm 2.7$, kontroles pusē vidēji 19.5 šūnas no 100 šūnām ar $SD \pm 3.9$. Pēc revaskularizācijas zemžokļa siekalu dziedzeros testa pusē apoptoze bija vidēji 23 šūnas no 100 šūnām ar $SD \pm 4.5$, kontroles pusē 15 šūnas no 100 šūnām ar $SD \pm 3.7$. Pēc revaskularizācijas bija vērojama apoptozes samazināšanās testa puses zemžokļa siekalu dziedzeros vidēji par 3 apoptotiskajām šūnām, bet kontroles puses siekalu dziedzeros novēroja izmaiņas vidēji par 4.5 apoptotiskajām šūnām (15.attēls). Iegūtos datus apstrādājot ar Pāru testu, t vērtība bija 8,73 pēc išēmijas un 5.85 pēc revaskularizācijas. Pastāv statistiskā ticamība starp šiem datiem $p < 0.001$.



15. attēls. Apoptotisko šūnu skaits no 100 šūnām redzes laukā zemžokļa siekalu dziedzeros pēc išēmijas un pēc revaskularizācijas.

Vaiga siekalu dziedzeros pēc išēmijas vērojamā apoptoze testa pusē bija vidēji 18.4 šūnas no 100 šūnām ar $SD \pm 2.7$, kontroles pusē vidēji 11.4 šūnas no 100 šūnām ar $SD \pm 2.7$. Pēc revaskularizācijas vaiga siekalu dziedzeros testa pusē apoptoze bija vidēji 16.9 šūnas no 100 šūnām ar $SD \pm 4.4$, kontroles pusē 11.7 šūna no 100 šūnām ar $SD \pm 3.8$. Pēc revaskularizācijas bija vērojama apoptozes samazināšanās testa puses vaiga siekalu dziedzeros, bet kontroles puses siekalu dziedzeros nenovēroja izmaiņas (16. attēls). Iegūtos

datu apstrādājot ar Pāru testu, t vērtība bija 9.43 pēc išēmijas un 7.71 pēc revaskularizācijas. Pastāv statistiskā ticamība starp šiem datiem $p < 0.001$.



16. attēls. Apoptotisko šūnu skaits no 100 šūnām redzes laukā vaigu siekalu dziedzeros pēc išēmijas un pēc revaskularizācijas.

Izteikta apoptoze (apoptotiskais indekss 0.40) ir pieauss siekalu dziedzeros pēc išēmijas, kas samazinās pēc revaskularizācijas (0.29). Mazāka apoptotiskā aktivitāte (0.26) ir zemžokļa siekalu dziedzeros, kas arī samazinās pēc revaskularizācijas (0.23). Vaiga siekalu dziedzeros pēc išēmijas apoptoze ir vismazākā (0.18) un pēc revaskularizācijas nedaudz samazinās (0.16) ($p < 0.005$).

Secinājumi

1. Kopējās miega artērijas ligatūra un revaskularizācija trušiem kompleksā ar histomorfoloģisku un scintigrāfisku izmeklēšanu ir adekvāts eksperimentālās ķirurģijas modelis angioģēnas siekalu dziedzeru patoloģijas pētījumiem.
2. Lielo siekalu dziedzeru radioscintigrāfiski noteiktās funkcionālās aktivitātes izmaiņas pēc kopējās miega artērijas ligatūras uzrāda statistiski ticamu Tc^{99} uzņemšanas samazināšanos, salīdzinot ar kontroles puses dziedzeriem ($p < 0.001$). Pēc artērijas ligētās vietas rekonstrukcijas testa puses siekalu dziedzeros novēro siekalu dziedzeru funkcijas uzlabošanos, bet novērojuma laikā tā nesasniedz veselās puses siekalu dziedzeru funkcionālo aktivitāti.
3. Histomorfoloģiski trušu ligatūras puses lielajos siekalu dziedzeros novēro dziedzeru parenhīmas atrofiju un stromas hiperplāziju ar lipomatozi, kontroles puses siekalu dziedzeros novēro kompensatoru parenhīmas hiperplāziju. Pēc revaskularizācijas testa puses siekalu dziedzeri uzrāda atrofiskus parenhīmas perēkļus, hiperplazētus rajonus un pretējās puses mērenu parenhīmas hiperplāziju. Hiperplāzija var būt kā kompensatora atbilde uz išēmiju un norāda uz saglabātu dziedzeru reģeneratoro spēju.
4. Morfometriski pie išēmijas siekalu dziedzeros ir novērojama acīnusu un acīnusu epitēlija šūnu diametra samazināšanās ($p < 0.001$) ligatūras pusē. Acīnusu epitēlija šūnas pēc revaskularizācijas ir vienādas kontroles un testa pusēm un atsevišķos gadījumos kļūst lielākas kā kontroles pusē ($p < 0.05$). Acīnusu diametrs pēc revaskularizācijas kļūst vienāds ar kontroles pusi. Šīs pārmaiņas liecina par truša siekalu dziedzeru reģeneratoro spēju saglabāšanos pēc asinsrites atjaunošanas.

5. Morfometriski parenhīma attiecībā pret stromu visos siekalu dziedzeros pēc išēmijas samazinās ($p < 0.001$), bet pēc revaskularizācijas notiek atgriezenisks process.
6. Izteikta apoptoze (apoptotiskais indekss 0.40) ir pieauss siekalu dziedzeros pēc išēmijas, kas samazinās pēc revaskularizācijas (0.29). Mazāka apoptotiskā aktivitāte (0.26) ir zemžokļa siekalu dziedzeros, kas arī samazinās pēc revaskularizācijas (0.23). Vaiga siekalu dziedzeros pēc išēmijas apoptoze ir vismazākā (0.18) un pēc revaskularizācijas nedaudz samazinās (0.16). Tātad, išēmija izraisa siekalu dziedzeru šūnu apoptozi, kas samazinās, atjaunojot asinsriti ($p < 0.005$).
7. Iekaisuma citokīnu – TNF α un IL-10 ekspresijas trūkums siekalu dziedzeros liecina pret būtiskām šūnu degradācijas un iekaisuma radītām izmaiņām siekalu dziedzeros pēc kopējās miega artērijas ligatūras.
8. Augšanas faktoru un to receptoru ekspresija išēmiskajos siekalu dziedzeros ir mazāk izteikta kontroles puses dziedzeros, kas, iespējams, izskaidrojams ar izteiktāku asins plūsmu, tādējādi nodrošinot augšanas faktoru izdales stimulāciju kontroles puses siekalu dziedzeros.
9. NGF ekspresija visos siekalu dziedzeros ir līdzīga un samazinās pēc revaskularizācijas, un nemainās perfūzijas ietekmē. NGFR ekspresija ir ļoti izteikta pieauss siekalu dziedzerī un vidēji izteikta vaiga dziedzeros, pēc revaskularizācijas tā ekspresijas intensitāte samazinās. Toties ilgākā laika periodā pēc reperfūzijas iestājas nervu augšanu stimulējošo faktoru izsīkums, ko raksturo NGFR ekspresijas samazināšanās.
10. FGF ekspresija, salīdzinot ar FGFR ekspresiju, ir mazāk izteikta un dominē zemžokļa un vaiga siekalu dziedzeros kontroles pusē. Kopumā FGF un FGFR ekspresija pēc revaskularizācijas samazinās, liecinot par kompensatorās reģenerācijas samazināšanos.
11. VEGF izteikta ekspresija išēmiskajos zemžokļa siekalu dziedzeros liecina par būtisku asinsrites ietekmi uz siekalu dziedzeriem. Pēc revaskularizācijas VEGF ekspresija (išēmija) samazinās, bet visizteiktākā saglabājas zemžokļa siekalu dziedzerī.
12. EGFR nav atrodams zemžokļa siekalu dziedzeros, bet gan pieauss un vaiga dziedzeru testa pusēs pēc išēmijas un mazāk pēc revaskularizācijas. Šīs atšķirības, iespējams, saistītas ar dažādu siekalu dziedzeru histomorfoloģiju un dažādām dziedzeru asinsrites īpatnībām.

Ar darbu saistītie ziņojumi konferencēs, tēzes un publikācijas.

Ziņojumi konferencēs:

- 2004. g. RSU Medicīnas nozares zinātniskā konference „Siekalu dziedzeru izmaiņas pēc miega artērijas ligatūras eksperimentā”
- Latvijas ārstu kongress 2005 „Siekalu dziedzeru išēmija eksperimentā”
- 2006. g. RSU zinātniskā konference „Siekalu dziedzeru funkcionālās izmaiņas pēc eksperimentālas išēmijas”
- XVIII Congress of the European Association for Cranio-Maxillofacial Surgery Barcelona, Spānija 2006 „Functional activity, growth factors and apoptosis in salivary glands after reduced circulation”
- 1st Baltic Scientific Conference of Dentistry, Pērnavā, Igaunijā 2006 „Morphofunctional evaluation of salivary glands after reduction of arterial blood supply in experiment”
- 2nd Baltic Scientific Conference of Dentistry, Rīga 2007 „Evaluation of salivary glands functions after ischemia and revascularization in experimental model of rabbit”
- 2007. g. RSU zinātniskā konference „Augšanas faktori un apoptoze siekalu dziedzeros eksperimentāliem dzīvniekiem pēc a.carotis comunis ligēšanas”

- 2008. g. RSU zinātniskā konference „Augšanas faktori un apoptoze siekalu dziedzeros eksperimentāliem dzīvniekiem pēc a.carotis communis liģēšanas un revaskularizācijas”
- 6th Congress of Baltic Association for Maxillofacial and Plastic Surgery Tallinn, Estonia 2008 „Functional activity of rabbits salivary glands in regional ischemia and revascularisation”
- XIX Congress of the European Association for Cranio-Maxillofacial Surgery, Bologna, Italy 2008 “Functional activity of rabbit salivary glands in experiment”
- 2009. g. RSU zinātniskā konference „Siekalu dziedzeru patoloģija eksperimentā pēc a.carotis communis liģēšanas un revaskularizēšanas”
- 2010. g. RSU zinātniskā konference „Trušu siekalu dziedzeru morfometrija pēc a.carotis communis liģēšanas un revaskularizēšanas”
- 2010 Scandinavian congress of oral and maxillofacial surgery, Norway, Oslo „Morphometry of rabbits salivary glands in regional ischemia and revascularization”
- 2010 „Salivary gland morphology in regional ischemia and revascularization” 7th Congress of Baltic association for maxillofacial and plastic surgery, Rīga, Latvija

Tēzes:

- „Siekalu dziedzeru izmaiņas pēc miega artērijas ligatūras eksperimentā” 2004. g. 5., 18. martā Tēzes RSU Medicīnas nozares zinātniskā konference (145)
- „Siekalu dziedzeru išēmija eksperimentā” Latvijas ārstu kongresa tēzes 2005.g.16.-18.jūnijs (41)
- „Siekalu dziedzeru funkcionālās izmaiņas pēc eksperimentālas išēmijas” Tēzes RSU zinātniskajai konferencei 2006. gada 3.marts (52)
- „Morphofunctional evaluation of salivary glands after reduction of arterial blood supply in experiment” Stomatologija 2006 suppl 3 (17-18)
- „Functional activity, growth factors and apoptosis in salivary glands after reduced circulation” Journal of Craniomaxillofacial Surgery 34(2006) suppl 1 (200)
- „Augšanas faktori un apoptoze siekalu dziedzeros eksperimentāliem dzīvniekiem pēc a.carotis communis liģēšanas” Tēzes RSU zinātniskajai konferencei 2007. marts (220)
- „Evaluation of salivary glands functions after ischemia and revascularization in experimental model of rabbit” Stomatologija 2007 Suppl 1/4 (37)
- „Augšanas faktori un apoptoze siekalu dziedzeros eksperimentāliem dzīvniekiem pēc a.carotis communis liģēšanas un revaskularizācijas” Tēzes RSU zinātniskajai konferencei 2008. marts(183)
- „Functional activity of rabbits salivary glands in regional ischemia and revascularisation”. Tēzes. 6th Congress of Baltic Association for Maxillofacial and Plastic Surgery, 15-17 May, 2008 Tallinn, Estonia
- Functional activity of rabbit salivary glands in experiment. Journal of Craniomaxillofacial Surgery 36 2008 suppl 1 (257)
- Vascular endothelial growth factor (VEGF) in salivary glands after ligation and revascularization of a.carotis communis in experiment. Tēzes Stomatologija, Baltic Dental and Maxillofacial Journal 2008 Suppl 5 (15-16)
- „Siekalu dziedzeru patoloģija eksperimentā pēc a.carotis communis liģēšanas un revaskularizēšanas” Tēzes RSU zinātniskajai konferencei 2009. gada 2.-3.aprīlis (207)
- „Trušu siekalu dziedzeru morfometrija pēc a.carotis communis liģēšanas un revaskularizēšanas” Tēzes RSU zinātniskajai konferencei 2010. gada 18.-19.marts (304)
- „Morphometry of rabbits salivary glands in regional ischemia and revascularization” Scandinavian congress of oral and maxillofacial surgery, 2010. gada 6.-8.maijs Oslo, Norvēģija (45)
- „Salivary gland morphology in regional ischemia and revascularization” 7th Congress of Baltic association for maxillofacial and plastic surgery, Rīga, Latvija 2010 20.-22.maijs (71)

Publikācijas:

- „Trušu trigeminālo gangliju morfoloģija pēc vienas pusējas ilgstošas *a. carotis communis* nosiešanas” 2004.g. RSU Zinātniskie raksti (166-168)
- „An immunohistochemical study of the presence of nerve growth factor p75 receptor in the human salivary gland vasculature in case of sialolithiasis” *Eesti Arst*, Lisa 6, 2005 (38-41)
- „Scintigraphy of salivary glands after ligation of common carotid artery in experiment” *Acta Chirurgica Latviensis* 2006/6 (46-49)
- „Apoptoze truša siekalu dziedzeros samazinātas reģionālās asinsapgādes apstākļos”, Rīgas Stradiņa Universitātes Zinātniskie Raksti 2007, (320-323)
- „Histomorphology of salivary glands after ligation and reconstruction of common carotid artery in rabbits” *Acta Chirurgica Latviensis* 2009/9 (45-49)
- „Functional activity of rabbit salivary glands in reduced and restored regional arterial blood supply conditions” *Stomatologija, Baltic Dent Maxillofac J*, 2010/12 (28-32)

Pateicības

Izsaku lielu pateicību par konstruktīvajiem padomiem, lielo pacietību un atbalstu darba vadītājam profesorei Mārai Pilmanei.

Izsaku lielu pateicību par padomiem un palīdzību darba vadītājam profesoram Andrejam Skāgerim.

Paldies Anatomijas un Antropoloģijas institūta darbiniekiem par palīdzību šī darba tapšanā.

Paldies Maijai Ratniecei par atbalstu scintigrāfisko izmeklējumu veikšanā.

Pateicos Kalvim Pastaram un Nonnai Tomiševai par nenovērtējamo palīdzību mikroķirurģiskajās operācijās.

Paldies profesorei Lailai Feldmanei par sniegtajiem ieteikumiem promocijas darba tapšanā un palīdzību morfometrisko datu ieguvē.

Pateicos Jurim Priedniekam par palīdzību mikrofotogrāfiju apstrādē ar grafisko optiskā blīvuma izolīniju metodi.

Pateicos par padomiem datu statistiskajā apstrādē profesoram Uldim Teibem.

Īpašs paldies manai ģimenei par pacietību un morālo atbalstu.