

ВЕСЦІ

НАЦЫЯНАЛЬнай АКАДЭМІІ НАВУК БЕЛАРУСІ

СЕРЫЯ МЕДЫЦЫНСКІХ НАВУК. 2018. Том 15. № 1

ИЗВЕСТИЯ

НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ

СЕРИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК. 2018. Том 15. № 1

Журнал основан в 2004 г.
Выходит четыре раза в год

Учредитель – Национальная академия наук Беларуси

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь,
свидетельство о регистрации № 393 от 18 мая 2009 г.

Главный редактор:

Александр Васильевич Сукало –
Президиум Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Редакционная коллегия:

- И. В. Залуцкий** (*заместитель главного редактора*) – Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
- Н. С. Сердюченко** (*заместитель главного редактора*) – Отделение медицинских наук Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
- В. Г. Колосовская** (*ведущий редактор журнала*)
- О. В. Алейникова** – Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь
- Ф. И. Висмонт** – Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь
- М. А. Герасименко** – Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь
- С. Л. Кабак** – Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь
- Н. П. Митьковская** – Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь
- А. Г. Мрочек** – Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь
- Д. Л. Пиневиц** – Первый заместитель министра здравоохранения Республики Беларусь, Минск, Беларусь
- О. О. Руммо** – 9-я городская клиническая больница г. Минска, Минск, Беларусь
- А. Ф. Смянович** – Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

А. Н. Стожаров – Институт природопользования Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
Л. П. Титов – Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, Минск, Беларусь

Редакционный совет:

Э. Алекнавичус – Национальный институт рака, Вильнюс, Литва
Марк М. Ван Гулле – Университет Лёвен, Лёвен, Бельгия
Джурич Драган – Институт медицинской физиологии Ричарда Бьюриана Университета Белграда, Белград, Сербия
Т. П. Клюшник – Российская академия медицинских наук, Москва, Россия
В. А. Кульчицкий – Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
М.-А. Кусто – Анжерский университет, Анже, Франция
А. И. Мартынов – Медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия
Л. И. Надольник – Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси, Гродно, Беларусь
Р. Г. Оганов – Российское кардиологическое общество, Москва, Россия
Н. Д. Савенкова – Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия
М. В. Угрюмов – Институт биологии развития им. Н. К. Кольцова Российской академии наук, Москва, Россия
И. А. Чешик – Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси, Гомель, Беларусь

Журнал рецензируется. Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований, включен в базу данных Российского индекса научного цитирования (РИНЦ)

Адрес редакции:

*ул. Академическая, 1, к. 119, 220072, г. Минск, Республика Беларусь.
Тел.: + 375 17 284-19-19; e-mail: medvesti@mail.ru.
Сайт: vestimed.belnauka.by.*

ИЗВЕСТИЯ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ.

Серия медицинских наук. 2018. Том 15, № 1

Выходит на русском, белорусском и английском языках

Редактор *В. Г. Колосовская*
Компьютерная верстка *Н. И. Кашиба*

Подписано в печать 14.02.2018. Выход в свет 27.02.2018. Формат 60 × 84 ¹/₈. Бумага офсетная. Печать цифровая. Усл. печ. л. 14,88. Уч.-изд. л. 16,4. Тираж 62 экз. Заказ 25.
Цена номера: индивидуальная подписка – 10,47 руб., ведомственная подписка – 25,45 руб.

Издатель и полиграфическое исполнение:

Республиканское унитарное предприятие «Издательский дом «Беларуская навука».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/18 от 02.08.2013. ЛП № 02330/455 от 30.12.2013. Ул. Ф. Скорины, 40, 220141, г. Минск, Республика Беларусь

© РУП «Издательский дом «Беларуская навука»,
Вестці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук, 2018

PROCEEDINGS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF BELARUS

MEDICAL SERIES. 2018. Vol. 15. No. 1

The Journal was founded in 2004

Issued four times a year

Founder is the National Academy of Sciences of Belarus

The journal is registered on May 18, 2009 by the Ministry of Information of the Republic of Belarus
in the State Registry of Mass Media, reg. no. 393

Editor-in-Chief:

Aleksandr V. Sukalo – Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Editorial Board:

Iosif V. Zalutsky (*Associate Editor-in-Chief*) – Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Nikolai S. Serdyuchenko (*Associate Editor-in-Chief*) – Department of Medical Sciences of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Valentina G. Kolosovskaya (*Managing Editor*)

Olga V. Aleinikova – Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

Mikhail A. Herasimenka – Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Sergei L. Kabak – Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Natalia P. Mitkovskaya – Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Aleksandr G. Mrochek – Republican Scientific and Practical Center “Cardiology”, Minsk, Belarus

Dmitry L. Pinevich – First Deputy Minister of Health of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

Oleg O. Rummo – 9th City Clinical Hospital of Minsk, Minsk, Belarus

Arnold F. Smeyanovich – Republican Research and Practical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Aleksandr N. Stozharov – Institute for Nature Management of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Leonid P. Titov – Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Belarus

Frantisek I. Vismont – Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Editorial Council:

Eduardas Aleknavicius – National Cancer Institute, Vilnius, Lithuania

Igor A. Cheshik – Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences, Gomel, Belarus

Mark-Antoine Custaud – University of Angers, Angers, France

Dragan Djuric – Richard Buryan Medical Physiology Institute of the University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Mark M. Van Hulle – University of Leuven, Leuven, Belgium

Tatiana P. Klyushnik – Scientific Center of Mental Health of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia
Vladimir A. Kulchitsky – Institute of Physiology of the National Academy of Sciences, Minsk, Belarus
Anatoly I. Martynov – Medical Center of the Administration of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia
Liliya I. Nadolnik – Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Belarus
Raphael G. Oganov – Russian Cardiology Society, Moscow, Russia
Nadezhda D. Savenkova – Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia
Mikhail V. Ugryumov – Koltzov Developmental Biology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

The Journal is included in The List of Journals for Publication of the Results of Dissertation Research in the Republic of Belarus and in the database of Russian Science Citation Index (RSCI)

*Address of the Editorial Office:
1, Akademicheskaya Str., room 119, 220072, Minsk, Republic of Belarus.
Phone: +375 17 284-19-19; e-mail: medvesti@mail.ru.
Website: vestimed.belnauka.by.*

PROCEEDING OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF BELARUS.
Medical series. 2018. Vol. 15, No. 1.

Printed in Russian, Belarusian and English languages

Editor *V. G. Kolosovskaya*
Computer imposition *N. I. Kashuba*

It is sent to the press 14.02.2018. Appearance 27.02.2018. Format 60×84 ¹/₈. Offset paper. The press digital.
Printed pages 14,88. Publisher's signatures 16,4. Circulation 62 copies. Order 25.
Number price: individual subscription – 10,47 byn., departmental subscription – 25,45 byn.

Publisher and printing execution:
Republican unitary enterprise "Publishing House "Belaruskaya Navuka"
Certificate on the state registration of the publisher, manufacturer, distributor of printing editions No. 1/18 dated August 2, 2013. License for the press No. 02330/455 dated December 30, 2013. Address: 40, F. Scorina Str., Minsk, 220141, Republic of Belarus.

© RUE "Publishing House "Belaruskaya Navuka",
Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series, 2018

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

ЗМЕСТ

КЛІНІЧНАЯ І ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МЕДЫЦЫНА

Висмонт Ф. И. Эндотоксинемия, дисрегуляция и формирование предболезни	7
Руммо О. О., Ефимов Д. Ю., Щерба А. Е., Дзядзько А. М. Трансплантационные технологии в лечении заболеваний печени у взрослых и детей.....	17
Мавричев С. А., Красный С. А. Отдаленные результаты лечения рака эндометрия IBG1-2 стадии	28
Гуревич Г. Л., Скрыгина Е. М., Дюсьмикеева М. И., Исайкина Я. И. Результаты лечения мультирезистентного туберкулеза с использованием новых лекарственных средств и клеточных технологий.....	40
Минаковский И. З., Белецкий А. В., Соколовский О. А. Клинические результаты тройной остеотомии таза при диспластическом коксартрозе у взрослых.....	55
Мелик-Касумов Т. Б., Шавалда Е. С., Батян А. Н. Противосудорожное действие стеарилолэтаноламина в модели эпилептического припадка.....	68
Митюкова Т. А., Кохан С. Б., Лузина Е. Б., Полулях О. Е. Развитие метаболического синдрома у лиц репродуктивного возраста.....	76
Жилинский Д. А., Мишугова У. С., Марочков А. В., Ладеев А. Ю. Применение тиамин в интенсивной терапии пациенток в критическом состоянии.....	84

АГЛЯДЫ

Чешик И. А., Шаршакова Т. М. Профилактика факторов риска в регионах с высоким уровнем смертности.....	89
Черныш Е. Ю., Николаевич Л. Н., Пархач Л. П. Опухолевые стволовые клетки в канцерогенезе медуллобластомы у детей.....	99
Канунникова Н. П. Изменения тиол-дисульфидного баланса при болезни Паркинсона.....	108
Зиматкин С. М., Бонь Е. И. Морфофункциональные нарушения гиппокампа при антенатальной алкоголизации	119

ВУЧОНЫЯ БЕЛАРУСІ

Памяти академика Владимира Сергеевича Улащика.....	126
--	-----

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

CONTENTS

CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

Vismont F. I. Endotoxemia, dysregulation and the pre-illness formation.....	7
Rummo O. O., Efimov D. J., Shcherba A. E., Dzyadzko A. M. Transplant technologies in the treatment of liver diseases of adults and children.....	17
Mavrichev S. A., Krasny S. A. Long-term results of treatment of endometrial cancer of IBG1-2 stage	28
Hurevich H., Skrahina A., Dziusmikeyeva M., Isaykina J. Results of multidrug-resistant tuberculosis treatment using new drugs and cellular technologies	40
Minakouski I. Z., Beletsky A. V., Sakalouski A. A. Clinical results of triple pelvic osteotomy for dysplastic coxartrosis in adults	55
Melik-Kasumov T. B., Shavalda E. S., Batyan A. N. Anticonvulsant effect of stearyl ethanolamine in the model of epileptic seizure	68
Mityukova T. A., Kohan S. B., Luzina E. B., Polulyach O. E. Development of metabolic syndrome at persons of reproductive age.....	76
Zhilinsky D. A., Mishugova U. S., Marochkov A. V., Ladeev A. Yu. Use of thiamine in intensive therapy of patients in critical condition.....	84

SURVEYS

Cheshyk I. A., Sharshakova T. M. Prevention risk factors in the regions with a high mortality level.....	89
Chernysh E. Y., Nikolaevich L. N., Parkhach L. P. Role of cancer stem cells in pediatric medulloblastoma carcinogenesis	99
Kanunnikova N. P. Changes of thiol-disulfide balance in Parkinson's disease.....	108
Zimatkin S. M., Bon E. I. Morphofunctional disorders in the hippocampus at antenatal alcoholization	119

SCIENTISTS OF BELARUS

In the memory of Academician Vladimir Sergeevich Ulashchyk	126
--	-----

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

КЛІНІЧНАЯ І ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МЕДЫЦЫНА CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

УДК 616-092:612.017.4

Поступила в редакцию 19.10.2017
Received 19.10.2017

Ф. И. Висмонт

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

ЭНДОТОКСИНЕМИЯ, ДИСРЕГУЛЯЦИЯ И ФОРМИРОВАНИЕ ПРЕДБОЛЕЗНИ

Аннотация. Изучение состояний предболезни и ранних стадий заболевания, а также их механизмов представляет для современной профилактической медицины особую актуальность.

Известно, что дисрегуляция лежит в основе многих патологических процессов. Ведущим звеном в патогенезе последних является эндотоксинемия, выраженность которой во многом определяется состоянием детоксикационной функции печени.

Целью исследования было выяснение значимости фактора детоксикационной функции печени и эндотоксинемии в возникновении дисрегуляции и формировании предболезни.

В опытах на крысах и кроликах установлено, что направленность и характер изменений в процессах теплообмена, энергетического и пластического обеспечения организма, их нейромедиаторной, гормональной и гуморальной регуляции при действии эндотоксина *E. coli* (ЛПС) зависят от выраженности эндотоксинемии, состояния детоксикационной функции печени. Показано, что в условиях функциональной недостаточности печени действие в организме ЛПС в следовых концентрациях сопровождается повышением, а при выраженной эндотоксинемии – снижением активности процессов энергетического и пластического обеспечения организма, детоксикации. Обнаружено, что неоднозначная направленность и характер изменений в процессах теплообмена, энергетического и пластического обеспечения организма, их нейромедиаторной, гормональной и гуморальной регуляции в условиях эндотоксинемии зависят от выраженности последней и во многом обусловлены снижением уровня аргинина в плазме крови и ликворе.

В опытах на крысах установлено, что центральное действие 1-норадреналина (10 мкг) в условиях предварительного введения (за 15 мин) в желудочки мозга L-аргинина солянокислого (100 мкг на животное) оказывает более выраженное и более продолжительное понижение температуры тела по сравнению с контролем, в то время как длительность и выраженность гипотермического эффекта от введения в желудочки мозга ацетилхолина в дозе 2,5 мкг с эзерином (5 мкг) уменьшались. Обнаружено, что в условиях бактериальной эндотоксинемии, сопровождающейся повышением температуры тела и снижением уровня аргинина в плазме крови и ликворе у кроликов, идет усиленная утилизация из крови ¹⁴C-аргинина солянокислого тканями гипоталамуса.

Таким образом, эндотоксинемия является ключевым звеном патогенеза дисрегуляторной патологии и универсальным фактором развития такого состояния, как предболезнь.

Ключевые слова: эндотоксинемия, дисрегуляция, предболезнь, аргинин, хемореактивное свойство церебральных нейронов

Для цитирования: Висмонт, Ф. И. Эндотоксинемия, дисрегуляция и формирование предболезни / Ф. И. Висмонт // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 7–16.

F. I. Vismont

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

ENDOTOXINEMIA, DYSREGULATION AND THE PRE-ILLNESS FORMATION

Abstract. The study of the conditions of pre-illness and early stages of the disease, as well as their mechanisms, are of particular relevance for modern preventive medicine.

It is known that dysregulation is the basis of many pathological processes, the leading link in the pathogenesis of which is endotoxinemia, the severity of which is largely determined by the state of detoxification liver function.

The aim of the study was to elucidate the significance of the liver detoxification function and endotoxinemia in the occurrence of dysregulation and the pre-illness formation.

In experiments on rats and rabbits it was established that the direction and nature of changes in the processes of heat exchange, energy and plastic supply of the organism, their hormonal and humoral regulation under the action of *E. coli* endotoxin (LPS) depend on the severity of endotoxemia, the state of detoxification liver function. It is shown that in conditions of functional liver failure, the action of LPS in the body in trace concentrations is accompanied by an increase, and with severe endotoxemia, a decrease in the activity of the processes of energy and plastic supply of the organism, detoxification. It was found that the ambiguous direction and nature of the changes in the processes of heat exchange, energy and plastic supply of the organism, their neurotransmitter, hormonal and humoral regulation under conditions of endotoxemia depend on its severity and are largely due to a decrease in the level of arginine in blood plasma and cerebrospinal fluid.

In experiments on rats it was revealed that the central action of 1-noradrenaline (10 µg) under the conditions of preliminary introduction of L-arginine hydrochloric acid (100 µg) into the brain ventricles (for 15 min) exerts a more pronounced and prolonged decrease in body temperature in comparison with control, while the duration and severity of the hypothermic effect from the introduction of acetylcholine into the brain ventricles at a dose of 2.5 µg with eserine (5 µg) decreased. It was found that in conditions of bacterial endotoxemia, accompanied by an increase in body temperature and a decrease in the level of arginine in blood plasma and cerebrospinal fluid in rabbits, intensive utilization of ¹⁴C-arginine hydrochloric acid from tissues of the hypothalamus takes place.

Endotoxemia is a key link in the pathogenesis of disregulatory pathology and a universal factor in the development of such a condition as pre-illness.

Keywords: endotoxemia, dysregulation, pre-illness, arginine, chemoreactive property of cerebral neurons

For citation: Vismont F. I. Endotoxemia, dysregulation and the pre-illness formation. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 7–16 (in Russian).

Введение. Тенденция развития современной мировой медицинской науки состоит в том, что все в большей мере возникает необходимость изучения фундаментальных закономерностей жизнедеятельности организма как в нормальных условиях, так и при возникновении патологии.

Очень важной задачей современной медицины является разработка переходных состояний между здоровьем и болезнью (предпатологическое, преморбидное состояние, предболезнь). Как известно, нарушения жизнедеятельности развиваются на основе протекающих в здоровом организме процессов, которые, изменяясь по интенсивности, длительности, локализации или характеру взаимоотношений, не имеют адаптивного характера и становятся патогенными, т. е. болезнетворными. Состояние предболезни характеризуется перенапряжением приспособительных (самогенетических) механизмов организма в связи с действием на него повреждающих факторов. На фоне такого состояния воздействие какого-либо агента (в других условиях – непатогенного) может вызвать болезнь. Это нередко наблюдается при хроническом, повторном стрессе или при воздействии различных экстремальных факторов. Учитывая все это, изучение состояний предболезни и ранних стадий заболевания, а также их механизмов представляет для современной профилактической медицины особую актуальность. Нам нужны идеи, программы, сохраняющие здоровье, а не залечивающие болезни.

Известно, что дисрегуляция лежит в основе большинства патологических процессов, ведущим звеном в патогенезе которых является эндотоксинемия, выраженность которой во многом определяется состоянием детоксикационной функции печени [1, 2].

Можно смело утверждать, что все живые существа находятся в окружении эндотоксинов, а эндотоксинемия является атрибутом их жизни. Основным источником эндотоксинов в организме человека и животных является кишечник, в котором только за одни сутки самообновляется до 1 кг сапрофитной микрофлоры [3]. В физиологических условиях около 95 % поступившего из кишечника эндотоксина поступает в печень и там обезвреживается, элиминируется и лишь около 5 % эндотоксина поступает в общих кровотоков. Считается, что поступающий в кровотоков эндотоксин в небольших количествах выполняет функцию гормона («гормона адаптации») [3, 4]. Однако постоянно поступающий из кишечника или откуда-то еще эндотоксин в условиях недостаточности детоксикационной и антиэндотоксиновой защиты становится патогенным фактором, фактором патогенеза целого ряда патологических состояний и болезней как инфекционного, так и неинфекционного генеза.

Цель исследования – выяснение значимости фактора детоксикационной функции печени и эндотоксинемии в возникновении дисрегуляции и формировании предболезни.

Материалы и методы исследования. Опыты выполнены на ненаркотизированных белых крысах обоего пола массой 160–180 г и взрослых кроликах обоего пола массой 2,5–3,0 кг. Животные получали полноценный пищевой рацион в соответствии с нормами содержания лабораторных животных. Рацион крыс состоял из комбикорма КК-92/ПХЧ-5, количество которого определялось Нормами кормления лабораторных животных [5]. Питьевой режим соответствовал принципу *ad libitum*.

Учитывая данные литературы о том, что у животных в течение суток происходят значительные колебания уровня ряда гормонов и биогенных аминов в крови, которые сопровождаются изменениями в энергетическом и пластическом обмене, опыты проводили в строго определенное время (8–12 ч утра). Все наблюдения осуществляли в термонейтральных условиях (20–22 °С).

Для создания общепринятой модели бактериальной эндотоксинемии использовали бактериальный липополисахарид (ЛПС) – эндотоксин *E. coli* (серия 0111:B4 Sigma, США), который вводили однократно: крысам – внутривентрально, кроликам – в краевую вену уха.

Экспериментальный гипотиреоз воспроизводили с помощью тиреостатика мерказолила (НПО «Укрмедпрепараты», Украина), который в дозе 25,0 мг/кг на 1 %-ном крахмальном растворе вводили крысам интрагастрально ежедневно в течение 20 сут. Для создания модели гипертиреоза использовали синтетический препарат трийодтиронина гидрохлорид (Liothyronin фирмы Berlin Chemie, Германия), который на 1 %-ном крахмальном растворе вводили животным интрагастрально ежедневно в течение 20 сут в дозе 30,0 мкг/кг.

Для оценки вегетативных показателей в процессе развития лихорадки наряду с определением частоты дыхания проводили регистрацию частоты сердечных сокращений. Частоту дыхания фиксировали с помощью угольной манжетки и регистрировали на 4-канальном чернильнопишущем электрокардиографе в определенные интервалы времени. Частоту сердечных сокращений контролировали по ЭКГ.

О детоксикационной функции печени, степени эндогенной интоксикации судили по продолжительности наркотического сна (ПНС), содержанию в плазме крови фракции «средних молекул» (СМ) и степени ее токсичности (СТК). Содержание СМ определяли методом кислотного осаждения, разработанным В. М. Мойным с соавт. [6], уровень СТК – способом, предложенным О. А. Радьковой с соавт. [7]. О ПНС у крыс (гексенал 100,0 мг/кг, внутривентрально) судили по времени нахождения животных в боковом положении [8].

Активность системы гипофиз–щитовидная железа оценивали по содержанию в плазме крови гормонов: тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (T_3) и тетраiodтиронина (T_4). Уровень йодсодержащих гормонов щитовидной железы определяли радиоиммунным методом с помощью тест-наборов ХОП ИБОХ НАН Беларуси, содержание интерлейкинов в крови – методом иммуноферментного анализа, а нейропептидов и гормонов – радиоиммунологическим методом с помощью наборов различных фирм. Количественное содержание свободных аминокислот в плазме крови крыс оценивали с помощью метода обращенно-фазной жидкостной хроматографии на аналитической колонке Zorbax Eclipse XDB-C₈ [9], содержание катехоламинов норадреналина и дофамина в гипоталамической области мозга – с помощью спектрофлуориметрического метода [10].

Для изучения скорости оборота норадреналина в ткани гипоталамуса применяли ингибитор тирозингидроксилазы α -метил-п-тирозин и ингибитор моноаминоксидазы паргелин (внутрибрюшинные инъекции).

Для изменения активности центральных нейромедиаторных систем использовали холино- и адrenomиметики, а также аминокислоту L-аргинин, водные растворы которых вводили однократно: крысам – под местной анестезией (5 %-ный новокаин, подкожно) в правый боковой желудочек мозга в объеме 20 мкл или в боковую вену хвоста – 0,2 мл; кроликам – в полость правого бокового желудочка через живленые химиотроды в объеме, не превышающем 50 мкл, или в краевую вену уха – 1,0 мл. При изучении влияния L-аргинина на показатели терморегуляции кроликам вводили внутривенно, а крысам внутривентрально раствор L-аргинина гидрохлорида (Carl Roth GmbH+Co.KG, Германия).

Опыты с регистрацией импульсной активности нейронов мозга выполняли на кроликах под хлоралозо-уретановым наркозом (60/600 мг/кг, внутривенно). Нейронную активность регистрировали внеклеточно, применяя вольфрамовые микроэлектроды с диаметром кончика 1–3 мкм. Отведения осуществляли от нейронов переднего гипоталамуса по координатам $A_3L_{1,5}H_{14}$ [11]. Эффекты веществ оценивали по изменению текущей частоты разрядов нейрона, которые регистрировали с помощью анализатора АМГ-1 каждые 4 с.

Для изучения распределения ^{14}C -аргинина солянокислого между кровью, ликвором и структурами головного мозга меченую аминокислоту вводили в краевую вену уха кроликам (25 мКи/кг) на высоте лихорадки, вызываемой ЛПС. Через 30 мин после введения меченого по углероду аргинина животных декапитировали. Выделение гипоталамуса при температуре $0...+4^{\circ}C$ проводили по методу J. Glowinsky с соавт. [12]. Определение величины радиоактивности в пробах проводили при помощи сцинтилляционного счетчика LS-1801 фирмы Beckman (США).

Температуру кожи уха у кроликов, как и ректальную температуру у крыс и кроликов (в прямой кишке на глубине 3,0 и 5,0 см соответственно), измеряли с помощью электротермометра ТПЭМ-1. В ряде опытов регистрацию глубокой температуры тела у бодрствующих крыс осуществляли при помощи телеметрической установки Mini Mitter (модель 4000, США).

Эксперименты на крысах и кроликах проводили в соответствии с этическими нормами обращения с животными. Полученные цифровые данные обработаны общепринятыми методами вариационной биологической статистики с помощью критерия Стьюдента и представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего арифметического ($\bar{X} \pm S_x$). Достоверность результатов учитывали при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что направленность и характер изменений в процессах теплообмена, энергетического и пластического обеспечения организма, их гормональной и гуморальной регуляции при действии ЛПС зависят от выраженности эндотоксинемии, состояния детоксикационной функции печени. Показано, что в условиях действия в организме ЛПС в следовых концентрациях повышается, а при выраженной эндотоксинемии снижается активность процессов энергетического и пластического обеспечения организма, детоксикации, системы гипофиз–щитовидная железа [13–16]. В опытах установлено, что внутривенное введение крысам ($n = 12$) бактериального эндотоксина (ЛПС) в дозе 5,0 мкг/кг приводит к медленному повышению температуры тела и слабо выраженной гипертермии. Температура тела повышалась на 1,3; 1,2; 1,8; 1,2 и $0,7^{\circ}C$ ($p < 0,001$) через 120, 180, 240, 300 и 330 мин после инъекции эндотоксина и составляла $38,9 \pm 0,11$; $38,8 \pm 0,12$; $39,4 \pm 0,10$; $38,8 \pm 0,13$ и $38,3 \pm 0,12^{\circ}C$ соответственно. Введение в кровоток ЛПС (0,5 мкг/кг) кроликам ($n = 9$) приводило к быстрому и значительному повышению ректальной температуры у животных: через 30, 60, 120 и 180 мин после введения ЛПС возрастала на 0,6; 1,3; 1,6 и $1,2^{\circ}C$ ($p < 0,001$) и составляла соответственно $39,2 \pm 0,12$; $39,9 \pm 0,10$; $40,2 \pm 0,11$ и $39,8 \pm 0,12^{\circ}C$. Развитие эндотоксиновой лихорадки у крыс и кроликов сопровождалось, наряду с повышением температуры тела, активацией детоксикационной функции печени, о чем свидетельствовало снижение ПНС, СТК и содержания СМ в плазме крови.

ЛПС в большей дозе (50 мг/кг у крыс и 10 мг/кг у кроликов) вызывал выраженную гипотермию. Снижение температуры тела было обусловлено угнетением процессов теплопродукции и усилением теплоотдачи. Установлено, что в выявленных изменениях имеет важное значение повышение содержания в крови ИЛ-6, но не ИЛ- 1β [17].

Складывалось впечатление, что терморегуляция зависит от выраженности эндотоксинемии. Но, как известно, развитие эндотоксинемии зависит не только и не столько от поступления в кровоток избыточного количества эндотоксинов, сколько от недостаточности антиэндотоксиновой защиты. Избыток эндотоксина в системном кровотоке имеет место при недостаточности эндотоксинобезвреживающих и элиминирующих систем, в частности от детоксикационной и эндотоксинобезвреживающей функции печени. Подтверждение было получено при введении бактериального эндотоксина животным с функциональной недостаточностью печени, ее детоксикационной и эндотоксинобезвреживающей функций.

Нами показано, что в зависимости от функционального состояния печени, ее детоксикационной функции эндотоксин в одной и той же дозе может вызывать повышение температуры тела, не оказывая на нее влияния или приводить к гипотермии [15, 16].

Устаноўлена, што сістэма протеоліза і эндогенных інгібітараў протеіназа, вызначаючы «баланс нейромедыятараў і нейромодулятараў» у цэнтрах рэгуляцыі вегетатывных функцый і тэрморэгуляцыі, можа, у частасці, замест фактара рэгуляцыі стаць фактарам патогенеза [13, 18–20].

Выяўлена, што ў развіцці сдвігаў у эфектарных працэсах, гумаральных і гармональных механізмах рэгуляцыі тэплообмена пры эндатоксінавай ліхорадцы значальная роля прыналежыць зніжэнню актывнасці цэнтральных адрэнореактывных сістэм і, у частасці, α -адрэнореактывных сістэм гіпоталамічнай абласці мозга [21, 22], якое ўзнікае ў выніку сдвігаў у рабоце цэнтральных пептідэргічных механізмаў, праяўляючыхся угнетеннем ренінаангіотэнзінавай сістэмы [23–26], растварымых форм нейтральных пептідгідралаз [27–29] і павышэннем змяшчэння β -эндорфіна ў гіпоталамусе і ППЕ₂ ў лікворе [30, 31].

Апытаны паказалі, што ў ўмовах эндатоксінавай ліхорадкі павышаецца, а пры выражанай эндатоксінеміі зніжаецца актывнасць тиреотропнай функцыі гіпофіза і змяняецца змяшчэнне ў кроў іодсодержащих гармонаў щитовидной железы [13, 32, 33], імаючых важнае значэнне ў механізмах тэрморэгуляцыі і адаптацыі к экстремальным умовам існавання. Унутрыбрюшынае ўвядзенне ЛПС (5,0 мкг/кг) крысам ($n = 7$) прыводзіла праз 120 і 180 мін пасля ін'екцыі к павышэнню на 32,1 % ($p < 0,05$) і 40,7 % ($p < 0,05$) ўзр'я ТТГ ў плазме кроўі. Змяшчэнне Т₃ ў кроўі жывотных зніжалася на 33,3 % ($p < 0,05$), а канцэнтрацыя Т₄ павышалася на 24,2 % ($p < 0,05$) толькі на 180-й мінуте ліхорадкі.

Абнаражана, што неаднозначная напраўленнасць і характар змяненняў ў працэсах тэплообмена, энергетычнага і пластычнага абеспячэння арганізма, іх нейромедыятарнай, гармональнай і гумаральнай рэгуляцыі ў ўмовах развіцця эндатоксінеміі звысят ад выражаннасці апошняй і ў многім абумоўлены зніжэннем ўзр'я аргініна ў плазме кроўі і лікворе [14, 34]. У ўмовах эндатоксінавай ліхорадкі, праз 120 мін пасля ін'екцыі ЛПС, змяшчэнне амінакіслоты аргініна ў плазме кроўі крыс ($n = 7$) зніжалася на 32,4 % ($p < 0,02$) і складала $163,5 \pm 12,96$ мкМоль/л. Апытаны, выкананыя на ненаркотызаваных кроліках, паказалі, што ўвядзенне ў кроўоток ЛПС прыводзіць к зніжэнню (праз 60 мін пасля ін'екцыі) змяшчэння свабоднай амінакіслоты аргініна як ў плазме кроўі (с $264 \pm 16,4$ да $115 \pm 23,5$ мкМоль/л; $p < 0,05$), так і ў спіномозгавай жідкасці (с $44,7 \pm 4,5$ да $11,2 \pm 6,3$ мкМоль/л, $p < 0,05$).

Учытваючы, што пры эндатоксінавай ліхорадцы імае месца значальнае зніжэнне змяшчэння аргініна ў кроўі і лікворе ў кроліках і ў плазме кроўі ў крыс, можна прадпалажыць, што аргінін плазмы кроўі і ліквора ўчаствуе ў цэнтральных механізмах тэрморэгуляцыі пры бактэрыальнай эндатоксінеміі, суправаджаючайся ліхорадкай. Для ўточнення гэтага намі ўзучана ўплыванне амінакіслоты аргініна на тэмпературу тэла, некаторыя эфектарныя працэсы і механізмы тэрморэгуляцыі як пры цэнтральным, так і пры сістэмным яго ўвядзенні.

Как видно из графічных даных, прадставленых на рыс. 1, ўвядзенне L-аргініна солянакіслага ў желудочки мозга ў дозе 100 мкг на жывотнае ілі ў кроўоток ў дозе 20 мкг/кг ў ўмовах развіваючайся ліхорадкі (праз 60 мін пасля ўнутрывеннага ўвядзення ЛПС ў дозе 0,5 мкг/кг) оказывало выражаный антывіратычны эфект, які суправаджаўся угнетеннем тэлопродукцыі (зніжэнне частаты сэрдачных скарэчэнняў, угнетенне ліполіза і т. д.) і ўсільнем тэлоотдачы (полыпное, вазодылятацыя паверхностных сосудаў). Пасля ін'екцыі L-аргініна солянакіслага крысам і кролікам ў желудочки мозга ў дозе 50 і 100 мкг на жывотнае тэмпература тэла інтактных жывотных ў тэрмонейтральных ўмовах (20–24 °С) не змянялася.

У серыі ўсследаванняў, праведзенай з мэтай ўяснення цэнтральных механізмаў антывіратычнага дзейства амінакіслоты аргініна, намі ўстаноўлена, што змяшчэнне і скорасць абарота норадрэналіна ў гіпоталамусе пасля ўвядзення ў желудочки мозга крыс аргініна солянакіслага ў дозе 100 мкг даставэрна не змяняюцца па сраўненню с такіымі ў кантрале, аднако хемореактывныя свойства тэрморэгулятарных структураў мозга змяняюцца, што праяўляецца ў змяненні выражаннасці і дэлятэнасці тэрморэгулятарных эфектаў цэнтральнага дзейства норадрэналіна і ацэтылхоліна [14, 15, 34].

У апытаных на крысах паказана, што цэнтральнае дзейства 1-норадрэналіна ў дозе 10 мкг ў ўмовах прадварытэльнага ўвядзення ў желудочки мозга L-аргініна солянакіслага ў дозе 100 мкг

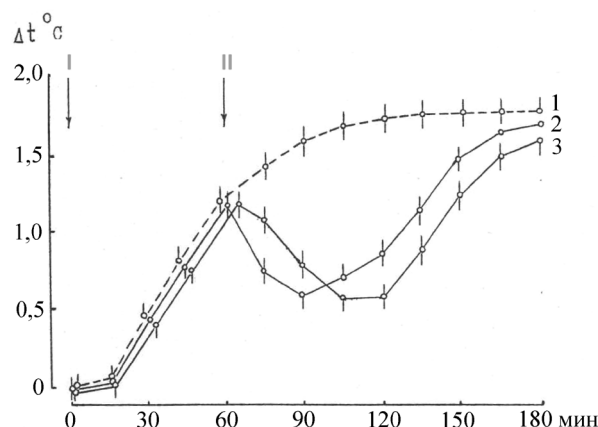


Рис. 1. Изменение температуры тела у кроликов под влиянием аргинина солянокислого в условиях эндотоксиновой лихорадки: 1 – ЛПС + бидист. вода ($n = 20$); 2 – ЛПС + аргинин-HCl (100 мкг в желудочки мозга, $n = 10$); 3 – ЛПС + аргинин-HCl (20 мг/кг внутривенно, $n = 16$), где n – число опытов. I (стрелка) – момент внутривенного введения ЛПС (0,5 мкг/кг), II (стрелка) – момент введения в желудочки мозга или в кровоток препарата или бидист. воды (в контроле)

Fig. 1. Body temperature change in rabbits under the influence of arginine hydrochloride in endotoxin fever conditions: 1 – LPS + bidist. water ($n = 20$); 2 – LPS + arginine-HCl (100 μg , introduction into the ventricles of the brain, $n = 10$); 3 – LPS + arginine-HCl (20 mg/kg intravenously, $n = 16$), where n is the number of trials. I (arrow) – the moment of intravenous LPS injection (0.5 $\mu\text{g} / \text{kg}$), II (arrow) – the moment of introduction into the brain ventricles or into the bloodstream drug or bidist. water (in control)

на животное (за 15 мин) вызывало более выраженное и более продолжительное понижение температуры тела по сравнению с контролем, в то время как длительность и выраженность гипотермического эффекта от введения в желудочки мозга ацетилхолина в дозе 2,5 мкг с эзеринем (5 мкг) уменьшались (рис. 2).

В специальной серии исследований установлено, что аргинин солянокислый в дозе 100 мкг при введении в желудочки мозга кроликов стимулирует рост импульсной активности теплочув-

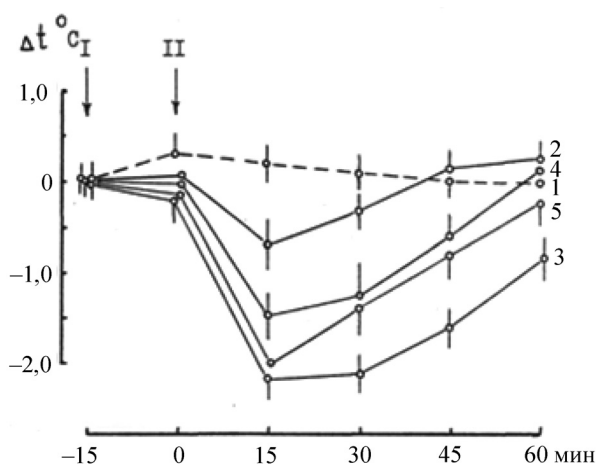


Рис. 2. Изменение температуры тела у крыс под влиянием центрального действия нейромедиаторов в условиях предварительного введения в желудочки мозга аргинина солянокислого: 1 – аргинин-HCl + бидист. вода, $n = 8$; 2 – бидист. вода + норадреналин (10 мкг), $n = 9$; 3 – бидист. вода + ацетилхолин (2,5 мкг) с эзеринем (5 мкг), $n = 8$; 4 – аргинин-HCl + норадреналин (10 мкг), $n = 9$; 5 – аргинин-HCl + ацетилхолин (2,5 мкг) с эзеринем (5 мкг), $n = 9$, где n – число животных в опыте. I (стрелка) – момент введения в желудочки мозга аргинина-HCl (100 μg) или бидист. воды (в контроле). II (стрелка) – момент введения в желудочки мозга нейромедиаторов или бидист. воды (в контроле)

Fig. 2. Body temperature change in rats under the influence of the central action of neurotransmitters in conditions of prior introduction of arginine hydrochloride into the ventricles of the brain: 1 – arginine-HCl + bidist. water, $n = 8$; 2 – bidist. water + norepinephrine (10 μg), $n = 9$; 3 – bidist. water + acetylcholine (2.5 μg) with eserine (5 μg), $n = 8$; 4 – arginine-HCl + norepinephrine (10 μg), $n = 9$; 5 – arginine-HCl + acetylcholine (2.5 μg) with eserine (5 μg), $n = 9$, where n is the number of animals in the experiment. I (arrow) – the moment of introduction into the brain ventricles arginine-HCl (100 μg) or bidist. water (in control), II (arrow) – the moment of introduction into the brain ventricles neurotransmitters or the bidist. water (in control)

ствительных нейронов переднего гипоталамуса, обусловленный повышением температуры мозга при нагревании тела животного. Введение в желудочки мозга кроликам L-аргинина солянокислого (100 мкг) при температуре мозга 35 °С вызывало значительное повышение (до 186,2 %) частоты импульсации всех 8 изученных нейронов.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в основе одного из механизмов жаропонижающего действия аргинина лежит изменение адрено- и холинореактивных свойств церебральных нейронов и, в частности, повышение чувствительности адренорецепторов мозга к норадреналину. Учитывая, что в самих нейронах преоптической области переднего гипоталамуса прямая тепловая рецепция преобладает над холодной [35] и что активность теплочувствительных нейронов переднего гипоталамуса играет ведущую роль в центральных механизмах теплоотдачи и, как следствие, в пусковых механизмах, обеспечивающих понижение температуры тела, представляло интерес изучить влияние L-аргинина на активность теплочувствительных нейронов медиальной преоптической области переднего гипоталамуса у кроликов.

С целью выяснения вопроса, обусловлен ли антипиретический эффект L-аргинина солянокислого при его центральном введении на высоте эндотоксической лихорадки действием аминокислоты на терморегуляторные центры, нами изучено распределение радиоактивности между кровью, ликвором и тканями терморегуляторных структур мозга в условиях эндотоксической лихорадки после введения в кровоток меченого по углероду аргинина солянокислого. Опыты показали, что через 30 мин после внутривенного введения кроликам ¹⁴C-аргинина солянокислого (25 мкКи/кг) на высоте эндотоксической лихорадки (через 60 мин после инъекции ЛПС) уровень радиоактивности в плазме крови понижается (по сравнению с таковым у животных контрольной группы) на 28,9 % ($n = 8, p < 0,05$), в спинномозговой жидкости повышается до 253 % ($n = 7, p < 0,02$), а в ткани гипоталамуса увеличивается до 150 % ($n = 8, p < 0,05$).

По-видимому, в условиях бактериальной эндотоксинемии, сопровождающейся лихорадкой, идет усиленная утилизация из крови свободного аргинина тканями гипоталамуса (ведущей терморегуляторной структуры мозга).

Заключение. Полученные данные дали основание полагать следующее:

изменения в аппарате нервной, гормональной и гуморальной регуляции процессов энергетического и пластического обеспечения организма при бактериальной эндотоксинемии зависят от выраженности последней, а также от сопровождающего ее нейромедиаторного, гормонального и гуморального дисбаланса, обеспечивающего взаимодействие различных органов и систем, формирование различных состояний организма;

неоднозначная направленность и характер изменений в процессах теплообмена, энергетического и пластического обеспечения организма, их нейромедиаторного, гормонального и гуморального обеспечения в условиях развития эндотоксинемии зависят от выраженности последней и во многом обусловлены изменением холино- и адренореактивных свойств церебральных нейронов;

эндотоксинемия является ключевым звеном патогенеза дисрегуляторной патологии и универсальным общепатологическим фактором развития такого состояния, как предболезнь.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Крыжановский, Г. Н. Введение в общую патофизиологию / Г. Н. Крыжановский. – М. : Рос. гос. мед. ун-т, 2000. – 71 с.
2. Маянский, Д. Н. Клетки Купфера и патология печени / Д. Н. Маянский // Патол. физиология и эксперим. медицина. – 1985. – № 4. – С. 80–86.
3. Яковлев, М. Ю. Элементы эндотоксической теории физиологии и патологии человека / М. Ю. Яковлев // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2003. – Т. 29, № 4. – С. 98–109.
4. Яковлев, М. Ю. «Эндотоксическая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных / М. Ю. Яковлев // Успехи соврем. биологии. – 2003. – Т. 123, № 1. – С. 31–40.
5. О нормах кормления лабораторных животных и продуцентов : приказ М-ва здравоохранения СССР, 10 марта 1966 г., № 163 // Полное собрание законодательства СССР [Электронный ресурс]. – Режим доступа : www.usrdoc.com. – Дата доступа : 01.04.2012.

6. Способ определения веществ группы средних молекул в биологических жидкостях : а. с. 1520445 СССР, VRB F 01 № 33/50 / В. М. Моин, В. В. Николайчик, В. В. Кирковский, Г. А. Лобачева, Л. И. Мазур. – № 4323421/28-14 ; заявлено 02.11.1987 ; опубл. 07.11.1989.
7. Способ определения токсичности биологических жидкостей : а.с. 1146570 СССР, МКИ 6 ОI № 1/28 / О. А. Радькова, Г. А. Бояринов, И. Н. Балишина, К. В. Крылов. – № 3458007/28-13 ; заявлено 18.06.1984 ; опубл. 23.03.1985.
8. Парк, Д. В. Биохимия чужеродных соединений / Д. В. Парк. – М. : Медицина, 1973. – 287 с.
9. Дорошенко, Е. М. Методические аспекты и трудности анализа свободных (физиологических) аминокислот и родственных соединений в биологических жидкостях и тканях / Е. М. Дорошенко // Аналитика РБ – 2010 : сб. тез. докл. Респ. науч. конф. по аналит. химии с междунар. участием, Минск, 14–15 мая 2010 г. / Белорус. гос. ун-т [и др.]. – Минск, 2010. – С. 126.
10. Laverty, R. The fluorometric assay of catecholamines and related compounds: Improvements and extensions to the hydroxyindole technique / R. Laverty, K. M. Taylor // *Analytical Biochemistry*. – 1968. – Vol. 22, N 2. – P. 269–279.
11. Sawyer, C. H. The rabbit diencephalon in stereotaxic coordinates / C. H. Sawyer, J. W. Everett, J. D. Green // *J. of Comparative Neurology*. – 1954. – Vol. 101, N 3. – P. 801–824.
12. Iversen, L. L. Regional studies of catecholamines in the rat brain—II. Rate of turnover catecholamines in various brain regions / L. L. Iversen, J. Glowinski // *J. of Neurochemistry*. – 1966. – Vol. 13, N 8. – P. 671–682.
13. Висмонт, Ф. И. Роль эндотоксинемии в формировании тиреоидного статуса организма и терморегуляции / Ф. И. Висмонт // *Мед. журн.* – 2010. – № 3. – С. 54–56.
14. Висмонт, Ф. И. Эндотоксинемия и дисрегуляторная патология / Ф. И. Висмонт, А. Ф. Висмонт // *Новости мед.-биол. наук.* – 2008. – № 1–2. – С. 41–46.
15. Висмонт, Ф. И. Роль эндотоксинемии в дисрегуляторной патологии / Ф. И. Висмонт // *Здравоохранение.* – 2012. – № 1. – С. 17–21.
16. Шуст, О. Г. О роли функциональной недостаточности печени в патогенезе эндотоксической лихорадки / О. Г. Шуст, Ф. И. Висмонт // *Здравоохранение.* – 2000. – № 8. – С. 23–25.
17. Висмонт, Ф. И. Участие клеток Купфера и гепатоцитов в формировании терморегуляторных реакций организма на действие эндотоксина / Ф. И. Висмонт, К. Н. Грищенко // *Здравоохранение.* – 2001. – № 8. – С. 29–31.
18. Висмонт, Ф. И. О роли детоксикационной функции печени и α_1 -антитрипсина в механизмах развития пирогенальной лихорадки / Ф. И. Висмонт, О. Г. Шуст // *Докл. НАН РБ.* – 2000. – Т. 44, № 3. – С. 73–74.
19. Висмонт, Ф. И. Гипертермический эффект ингибитора трипсина у крыс и кроликов / Ф. И. Висмонт, В. Н. Гурин // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* – 1985. – Т. 100, № 11. – С. 543–545.
20. Висмонт, Ф. И. Роль клеток Купфера и α_1 -антитрипсина плазмы крови в регуляции детоксикационной функции печени, формировании тиреоидного статуса и терморегуляции при бактериальной эндотоксинемии / Ф. И. Висмонт, М. А. Глебов // *Мед. журн.* – 2013. – № 4. – С. 54–57.
21. Висмонт, Ф. И. Роль центральных адренореактивных систем в регуляции липидного обмена у животных в условиях перегревания и простагландиновой лихорадки / Ф. И. Висмонт // *Здравоохранение Беларуси.* – 1981. – № 9. – С. 61–62.
22. Висмонт, Ф. И. О роли центральных адренореактивных систем в механизмах антипиретического действия акупунктуры при эндотоксической лихорадке у кроликов / Ф. И. Висмонт, Е. А. Третьякович // *Мед. журн.* – 2007. – № 4. – С. 45–47.
23. Vismont, F. I. Angiotensin II as a factor of endogenous antipyresis in rats and rabbits / F. I. Vismont // *Thermoregulation and Temperature Adaptation* / ed. V. N. Gourine. – Minsk, 1995. – P. 73–78.
24. Висмонт, Ф. И. Об участии ангиотензина II в механизмах регуляции функциональной активности α -адренореактивных систем гипоталамической области мозга и температуры тела у крыс и кроликов / Ф. И. Висмонт // *Физиология и биохимия медиаторных процессов : тез. докл. V всесоюз. конф., посвящ. 90-летию со дня рождения акад. Акад. наук Армян. ССР, чл.-кор. Акад. наук СССР Х. С. Коштоянца, Москва, окт. 1990 г. / Отд.-ние физиологии Акад. наук СССР [и др.]. – М., 1990. – С. 57.*
25. Висмонт, Ф. И. О роли ренин-ангиотензиновой системы мозга в центральных механизмах терморегуляции при пирогенальной лихорадке / Ф. И. Висмонт // *Система терморегуляции при адаптации организма к факторам среды : тез. докл. Всесоюз. конф., посвящ. памяти А. Д. Слонима, 18–20 сент. 1990 г. : в 2 ч. / редкол. : М. А. Якименко (отв. ред.) [и др.]. – Новосибирск, 1990. – Ч. 2. – С. 273–275.*
26. Висмонт, Ф. И. Роль ренин-ангиотензиновой системы мозга в центральных механизмах терморегуляции при пирогенальной лихорадке / Ф. И. Висмонт // *Термофизиология : информ. бюл. / Акад. наук Респ. Беларусь, Ин-т физиологии.* – Минск, 1994. – Вып. 3 / сост. В. А. Конюшкевич. – С. 36–44.
27. Висмонт, Ф. И. Об участии пептидгидролаз мозга в центральных механизмах терморегуляции при перегревании и пирогенальной лихорадке / Ф. И. Висмонт // *Нейропептиды и терморегуляция = Neuropeptides and thermoregulation : материалы Междунар. симпози. по пробл. управления и биоэнергетики процессов терморегуляции, Минск, 15–17 мая 1988 г. / Ин-т физиологии Акад. наук Белорус. ССР [и др.]. – Минск, 1990. – С. 50–66.*
28. Висмонт, Ф. И. О регуляторной и патогенетической роли системы протеолиза и эндогенных ингибиторов протеиназ в центральных механизмах терморегуляции / Ф. И. Висмонт // *Девятый съезд Белорусского общества физиологов (Минск, 5–6 сент. 1996 г.) : тез. докл. / Белорус. о-во физиологов [и др.]. – Минск, 1996. – С. 15–16.*
29. Висмонт, Ф. И. О регуляторной роли пептидгидролаз мозга и эндогенных ингибиторов протеиназ в центральных процессах терморегуляции / Ф. И. Висмонт, О. Г. Шуст // *Роль нейромедиаторов и регуляторных пептидов в процессах жизнедеятельности : сб. ст. / под ред. В. Н. Гурина [и др.]. – Минск, 1999. – С. 37–38.*

30. Висмонт, Ф. И. О роли β -эндорфина гипоталамической области мозга в центральных адренергических механизмах теплообмена при бактериальной эндотоксемии / Ф. И. Висмонт // Одиннадцатый съезд Белорусского общества физиологов (Минск, 21–22 сент. 2006 г.) : тез. докл. / Белорус. о-во физиологов [и др.]. – Минск, 2006. – С. 20.
31. Гурин, В. Н. О роли нейропептидов в центральных механизмах терморегуляции / В. Н. Гурин, Ф. И. Висмонт, Ю. Б. Елкин // Физиологически активные пептиды : сб. науч. тр. / отв. ред. : А. Ю. Буданцев, В. В. Шерстнев. – Пушино, 1988. – С. 88–98.
32. Висмонт, Ф. И. Роль эндотоксемии в формировании тиреоидного статуса организма и терморегуляции / Ф. И. Висмонт // Здоровоохранение. – 2011. – № 9. – С. 26–29.
33. Висмонт, Ф. И. Роль детоксикационной функции печени в формировании тиреоидного статуса организма и терморегуляции / Ф. И. Висмонт, М. А. Глебов // Медико-биол. проблемы жизнедеятельности. – 2013. – № 2 (10). – С. 61–65.
34. Висмонт, Ф. И. К механизму формирования нейромедиаторной дизрегуляции в центральных структурах регуляции температуры тела при бактериальной эндотоксемии / Ф. И. Висмонт, А. Ф. Висмонт // Мед. журн. – 2011. – № 2. – С. 27–30.
35. Gordon, C. J. Integration in central processing in temperature regulation / C. J. Gordon, J. E. Heath // Annu. Rev. of Physiology. – 1986. – Vol. 48, N 1. – P. 595–612.

References

1. Kryzhanovskii G. N. *Introduction to general pathophysiology*. Moscow, State Russian Medical University, 2000. 71 p. (in Russian).
2. Mayanskii D. N. Kupffer cells and liver pathology: review. *Patologicheskaya fiziologiya* [Pathological physiology], 1985, no. 4, pp. 80–86 (in Russian).
3. Yakovlev M. Yu. Elements of the endotoxin theory of human physiology and pathology. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2003, vol. 29, no. 4, pp. 98–109 (in Russian).
4. Yakovlev M. Yu. «Endotoxin aggression», as a pre-illness or universal factor of pathogenesis of human and animal diseases. *Uspekhi sovremennoi biologii = Successes of Modern Biology*, 2003, vol. 123, no. 1, pp. 31–40 (in Russian).
5. On the norms of feeding laboratory animals and producers: Order of Ministry of Health of the USSR, March 10, 1966, no. 163. *Complete Collection of legislation of the USSR*. Available at: [http:// www.ussrdoc.com](http://www.ussrdoc.com). (accessed 01 April 2012) (in Russian).
6. Nikolaichik V. V., Kirkovskii V. V., Lobacheva G. A., Mazur L. I. *The method for determining the group of substances of middle molecules in biological fluids*. A. s. 1520445 SSSR, VRB F 01, no. 33/50 (in Russian).
7. Rad'kova O. A., Boyarinov G. A., Balishina I. N., Krylov K. V. *A method for determining the toxicity of biological fluids*. A. s. 1146570 SSSR, MKI b Ol, no. 1/28 (in Russian).
8. Park D. V. *Biochemistry of foreign compounds*. Moscow, Medicine Publ., 1973. 287 p. (in Russian).
9. Doroshenko E. M. Methodical aspects and difficulties in the analysis of free (physiological) amino acids and related compounds in biological fluids and tissues. *Analitika RB – 2010: sbornik tezisov dokladov Respublikanskoj nauchnoj konferentsii po analiticheskoi khimii s mezhdunarodnym uchastiem (Minsk, 14–15 maya 2010 g.)* [Analytical Chemistry – 2010: a collection of abstracts of the reports of the Republican scientific conference on analytical chemistry with international participation (Minsk, May 14–15, 2010)]. Minsk, 2010, p. 126 (in Russian).
10. Laverty R., Taylor K. The fluorometric assay of catecholamines and related compounds: Improvements and extensions to the hydroxyindole technique. *Analytical Biochemistry*, 1968, vol. 22, no. 2, pp. 269–279. DOI: 10.1016/0003-2697(68)90316-3
11. Sawyer C. H., Everett J. W., Green J. D. The rabbit diencephalon in stereotaxic coordinates. *Journal of Comparative Neurology*, 1954, vol. 101, no. 3, pp. 801–824. DOI: 10.1002/cne.901010307
12. Iversen L. L., Glowinski J. Regional studies of catecholamines in the rat brain—II. Rate of turnover catecholamines in various brain regions. *Journal of Neurochemistry*, 1966, vol. 13, no. 8, pp. 671–682. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1966.tb09874.x
13. Vismont F. I. The role of endotoxemia in the formation of the thyroid status of the body and thermoregulation. *Meditsinskii zhurnal = Medical Journal*, 2010, no. 3, pp. 54–56 (in Russian).
14. Vismont F. I., Vismont A. F. Endotoxemia and dysregulation pathology. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk = News of Biomedical Sciences*, 2008, no. 1–2, pp. 41–46 (in Russian).
15. Vismont F. I. The role of endotoxemia in dysregulatory pathology. *Zdravoochranenie = Healthcare*, 2012, no. 1, pp. 17–21 (in Russian).
16. Shust O. G., Vismont F. I. On the role of functional liver failure in the pathogenesis of endotoxin fever. *Zdravoochranenie = Healthcare*, 2000, no. 8, pp. 23–25 (in Russian).
17. Vismont F. I., Grischenko K. N. Participation of hepatocytes and Kupffer cells in the formation of thermoregulatory reactions of the organism to the action of endotoxin. *Zdravoochranenie = Healthcare*, 2001, no. 8, pp. 29–31 (in Russian).
18. Vismont F. I., Shust O. G. On the role of detoxification of the liver and α_1 -antitrypsin in the mechanisms of development of pyrogenic fever. *Doklady Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2000, vol. 44, no. 3, pp. 73–74 (in Russian).
19. Vismont F. I., Gurin V. N. Hyperthermal effect of trypsin inhibitor in rats and rabbits. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 1985, vol. 100, no. 11, pp. 543–545 (in Russian)
20. Vismont F. I., Glebov M. A. The role of Kupffer cells and α_1 -antitrypsin of blood plasma in the regulation of liver detoxification function, the formation of thyroid status and thermoregulation in bacterial endotoxemia. *Meditsinskii zhurnal = Medical Journal*, 2013, no. 4, pp. 54–57 (in Russian).

21. Vismont F. I. The role of central adrenoreactive systems in the regulation of lipid metabolism in animals under conditions of overheating and prostaglandin fever. *Zdravoochranenie Belarusi = Health Care in Belarus*, 1981, no. 9, pp. 61–62 (in Russian).

22. Vismont F. I., Tret'yakovich E. A. On the role of central adrenoreactive systems in the mechanisms of antipyretic action of acupuncture in endotoxin fever in rabbits. *Meditinskii zhurnal = Medical Journal*, 2007, no. 4, pp. 45–47 (in Russian).

23. Vismont F. I. Angiotensin II as a factor of endogenous antipyresis in rats and rabbits. *Thermoregulation and Temperature Adaptation*. Minsk, 1995, pp. 73–78.

24. Vismont F. I. The participation of angiotensin II in the mechanisms of regulation of the functional activity of α -adrenergic systems of the hypothalamic region of the brain and body temperature in rats and rabbits. *Fiziologiya i biokhimiya mediatornykh protsessov: tezisy dokladov V vsesoyuznoi konferentsii, posvyashchennoi 90-letiyu so dnya rozhdeniya akademika Kh. S. Koshtoyantsa (Moskva, oktyabr' 1990 g.)* [Physiology and biochemistry of mediator processes: abstracts of the V All-Union conference dedicated to the 90th anniversary of the birth of Academician H. S. Koshtoyants (Moscow, October 1990)]. Moscow, 1990, p. 57 (in Russian).

25. Vismont F. I. On the role of the renin-angiotensin system of the brain in the central mechanisms of thermoregulation in pyrogenic fever. *Sistema termoregulyatsii pri adaptatsii organizma k faktoram sredy: tezisy dokladov Vsesoyuznoi konferentsii, posvyashchennoi pamyati A. D. Slonima (18–20 sentyabrya 1990 g.). Chast' 2* [The system of thermoregulation with adaptation of the organism to environmental factors: abstracts of the reports of the All-Union conference dedicated to the memory of A. D. Slonim (September 18–20, 1990). Pt. 2]. Novosibirsk, 1990, pp. 273–275 (in Russian).

26. Vismont F. I. The role of the renin-angiotensin system of the brain in the central mechanisms of thermoregulation in pyrogenic fever. *Termofiziologiya: informatsionnyi byulleten'* [Thermophysiology: newsletter]. Minsk, 1994, iss. 3, pp. 36–44 (in Russian).

27. Vismont F. I. On the participation of brain peptide hydrolase in the central mechanisms of thermoregulation during overheating and pyrogenic fever. *Neuropeptidy i termoregulyatsiya: materialy Mezhdunarodnogo simpoziuma po problemam upravleniya i bioenergetiki protsessov termoregulyatsii (Minsk, 15–17 maya 1988 g.)* [Neuropeptides and thermoregulation: materials of the International symposium on management and bioenergy of thermoregulation processes (Minsk, May 15–17, 1988)]. Minsk, 1990, pp. 50–66 (in Russian).

28. Vismont F. I. On the regulatory and pathogenetic role of the proteolysis system and endogenous proteinase inhibitors in the central mechanisms of thermoregulation. *Devyaty s'ezd Belorusskogo obshchestva fiziologov (g. Minsk, 5–6 sentyabrya 1996 g.): tezisy dokladov* [IXth Congress of Belarus physiologist society (Minsk, September 5–6, 1996): abstracts]. Minsk, 1996, pp. 15–16 (in Russian).

29. Vismont F. I., Shust O. G. On the regulatory role of brain peptide hydrolase and endogenous proteinase inhibitors in central thermoregulatory processes. *Rol' neyrovedyatel'nykh peptidov v protsessakh zhiznedeyatel'nosti: sbornik statei* [The role of neurotransmitters and regulatory peptides in the processes of vital activity: a collection of articles]. Minsk, 1999, pp. 37–38 (in Russian).

30. Vismont F. I. About the role of β -endorphin in the hypothalamic region of the brain in central adrenergic mechanisms of heat exchange in bacterial endotoxemia. *Odinnadtsatyi s'ezd Belorusskogo obshchestva fiziologov (g. Minsk, 21–22 sentyabrya 2006 g.): tezisy dokladov* [XI congress of Belarus physiologist society (Minsk, September 21–22, 2006): abstracts]. Minsk, 2006, p. 20 (in Russian).

31. Gurin V. N., Vismont F. I., Elkin Yu. B. On the role of neuropeptides in the central mechanisms of thermoregulation. *Fiziologicheski aktivnye peptidy: sbornik nauchnykh trudov* [Physiologically active peptides: a collection of scientific papers]. Pushchino, 1988, pp. 88–98 (in Russian).

32. Vismont F. I. The role of endotoxemia in the formation of the thyroid status of the body and thermoregulation. *Zdravoochranenie = Healthcare*, 2011, no. 9, pp. 26–29 (in Russian).

33. Vismont F. I., Glebov M. A. Role of detoxification of the liver in the formation of the thyroid status of the body and thermoregulation. *Mediko-biologicheskie problemy zhiznedeyatel'nosti = Medical and Biological Problems of Life*, 2013, no. 2 (10), pp. 61–65 (in Russian).

34. Vismont F. I., Vismont A. F. To the mechanism of formation of neurotransmitter disregulation in the central structures of body temperature regulation in bacterial endotoxemia. *Meditinskii zhurnal = Medical Journal*, 2011, no. 2, pp. 27–30 (in Russian).

35. Gordon C. J., Heath J. E. Integration in central processing in temperature regulation. *Annual Review Physiology*, 1986, vol. 48, no. 1, pp. 595–612. DOI: 10.1146/annurev.physiol.48.1.595

Информация об авторе

Висмонт Франтишек Иванович – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр-т Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: patfiz@bsmu.by.

Information about the author

Frantisek I. Wismont – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinsky Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: patfiz@bsmu.by.

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616.36-089.843

Поступила в редакцию 28.10.2017
Received 28.10.2017

О. О. Руммо, Д. Ю. Ефимов, А. Е. Щерба, А. М. Дзядзько

9-я городская клиническая больница, Минск, Республика Беларусь

ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ

Аннотация. В статье изложены результаты многолетних научных исследований, на основании которых разработаны и внедрены в практику уникальные технологии, позволяющие снизить частоту послеоперационных осложнений и улучшить отдаленные результаты лечения пациентов с хроническими заболеваниями печени в терминальной стадии, опухолями печени, а также с фульминантной печеночной недостаточностью.

Ключевые слова: трансплантация печени, ишемически-реперфузионное повреждение, инновационные технологии

Для цитирования: Трансплантационные технологии в лечении заболеваний печени у взрослых и детей / О. О. Руммо [и др.] // Вест. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 17–27.

O. O. Rummo, D. J. Efimov, A. E. Shcherba, A. M. Dzyadzko

9th City Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus

TRANSPLANT TECHNOLOGIES IN THE TREATMENT OF LIVER DISEASES OF ADULTS AND CHILDREN

Abstract. This article presents the results of long-term research on the basis of which unique technologies have been developed and implemented which one allowed to reduce the frequency of postoperative complications and to improve long-term results of treatment of patients with chronic liver diseases at the terminal stage, liver tumors, and fulminant hepatic failure.

Keywords: liver transplantation, ischemic reperfusion injury, new technologies

For citation: Rummo O. O., Efimov D. J., Shcherba A. E., Dzyadzko A. M. Transplant technologies in the treatment of liver diseases of adults and children. *Vestsi Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 17–27 (in Russian).

Введение. Проблема лечения пациентов с терминальными стадиями приобретенных хронических диффузных и врожденных метаболических заболеваний печени, первичных и вторичных опухолевых заболеваний гепатобилиарной системы, а также врожденных аномалий желчевыводящих протоков на протяжении последних десятилетий остается одной из самых актуальных в современной хирургии органов брюшной полости. Ежегодно в мире от этих заболеваний умирают несколько миллионов человек, в основном трудоспособного возраста [1, 2].

Единственным радикальным методом лечения этих пациентов на сегодняшний день является трансплантация печени. Несмотря на то что основные этапы трансплантации печени разработаны в 1960–1980 гг., она по-прежнему относится к одному из самых сложных и травматичных оперативных вмешательств на органах брюшной полости. Это связано как с техническими трудностями, обусловленными необходимостью осуществлять сложные и точные манипуляции в «неудобных» условиях, так и с необходимостью проводить анестезиологическое обеспечение, периоперационную интенсивную терапию у тяжелых и крайне тяжелых пациентов и осуществлять ведение в послеоперационном периоде. Поэтому успешный результат после этой операции во многом зависит не только от квалификации мультидисциплинарной врачебной команды (хирургов, анестезиологов, реаниматологов, медицинских сестер, интраскопистов, врачей лабораторной диагностики, интервенционных радиологов, эпидемиологов и др.), но и от принятия целого ряда мер организационного характера, направленных на создание службы трансплантации органов и проведения научных исследований, посвященных актуальным проблемам гепатологии и трансплантологии [3, 4].

Для улучшения качества выполнения операций по трансплантации печени проведены научные исследования с целью изучения характера патобиологических изменений, происходящих в желудочно-кишечном тракте пациентов с циррозом печени после трансплантации, и механизмов почечного повреждения при применении маргинальных трансплантатов печени; минимизации интраоперационной кровопотери; влияния характера иммуносупрессивной терапии на частоту отторжений после трансплантации печени, а также для оптимизации анестезиолого-реанимационного обеспечения и интенсивной терапии при травматичных оперативных вмешательствах на органах брюшной полости, прогнозирования и профилактики ишемически-реперфузионного повреждения маргинальных трансплантатов печени.

Материалы и методы исследования. На основании изучения патогенетических механизмов развития кишечной недостаточности при различных высокотравматичных операциях на органах брюшной полости нами разработана методика коррекции энтеральных нарушений после трансплантации печени, состоящая из поэтапного введения в верхние отделы желудочно-кишечного тракта после трансплантации печени энтеропротекторов и препаратов для раннего энтерального питания.

Результаты и их обсуждение. В ходе исследований установлено, что среди пациентов листа ожидания трансплантации печени тяжелые нарушения нутритивного статуса имеются у 45 %, нарушения средней и легкой степени тяжести – у 23 и 11 % соответственно и лишь у 21 % пациентов статус питания не нарушен. Исследования показали, что нарушение статуса питания тяжелой степени приводит к достоверному увеличению уровня септических осложнений после операции (Mann–Whitney тест, $p = 0,007$), а сильная корреляция между уровнем альбумина плазмы крови до трансплантации и длительностью лечения указывает на влияние белковой недостаточности на результаты лечения этой патологии. Эти данные убедительно свидетельствуют о том, что коррекцию нутритивного статуса и синдрома энтеральной недостаточности следует начинать уже во время операции по пересадке печени.

Применение разработанной методики в клинической практике вызывало снижение уровня эндогенной интоксикации, что выражалось в статистически достоверной разнице концентрации С-реактивного белка начиная с 3-х суток после операции, а также влияло на основные показатели, отражающие функцию трансплантированного органа (билирубин, аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспаратаминотрансферазу (АСТ), щелочную фосфатазу, гамма-глутамилтранспептидазу). Уже через 2 сут после трансплантации эти показатели достоверно снижались, что было обусловлено уменьшением токсического воздействия на печень так называемого «кишечного фактора».

Уровень трансферрина, одного из самых лабильных белков, начиная с 3-х суток после пересадки печени начинал возрастать. Это свидетельствовало об эффективности коррекции гиперкатаболизма при применении раннего энтерального питания (рис. 1). При этом уменьшились число послеоперационных пневмоний, нагноений послеоперационной раны и интраабдоминальных осложнений (с 42,14 до 22,6 %) и длительность пребывания пациентов в стационаре (с 28 ± 8 до 14 ± 4 сут), а следовательно, и стоимость ($p = 0,02$).

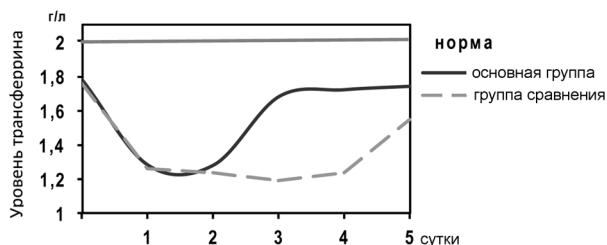


Рис. 1. Динамика изменения уровня трансферрина в крови на фоне комплексной энтеральной терапии после трансплантации печени

Fig. 1. Dynamics of changes in the level of transferrin in the blood in case of complex enteral therapy after liver transplantation

Учитывая, что течение раннего послеоперационного периода после трансплантации печени зависит от выраженности ишемически-реперфузионного повреждения трансплантата, проведены фундаментальные исследования по изучению влияния указанного повреждения на развитие ранней дисфункции трансплантата печени. Направленность исследования основывалась на гипотезе о том, что ранняя дисфункция трансплантата помимо фенотипических (возраст, уровень Na, жировой гепатоз, гипотензия и др.) имеет и генетические предпосылки, обусловленные полиморфизмом

гена *TLR4* (Toll-подобные рецепторы 4-го класса), которые реализуются в результате таких специфических патологических процессов, характерных для трансплантации, как системный воспалительный ответ у умершего донора и ишемически-реперфузионное повреждение у реципиента. В результате исследований установлено, что в популяции доноров Республики Беларусь имеются клинически значимые полиморфизмы гена *TLR4* (рис. 2, 3).

Дальнейшие исследования показали, что наличие полиморфизма гена *TLR4* в последовательности rs913930 (генотип C/T) имеет сильную связь с развитием ранней дисфункции трансплантата (отношение шансов 5,2 к 1; $p = 0,048$; 95 % ДИ 1–26,8). При этом получена статистически значимая (Mann–Whitney тест; $p = 0,03$) ассоциация полиморфизмов гена *TLR4* в последовательностях rs913930 и rs5030717 с активностью Купферовских клеток (определяемой по уровню экспрессии CD68, клеток/мм²) в биоптате печени доноров – носителей гетерозигот по SNP rs913930 (генотип TC) и SNP rs5030717 (генотип AG) (рис. 4, 5).

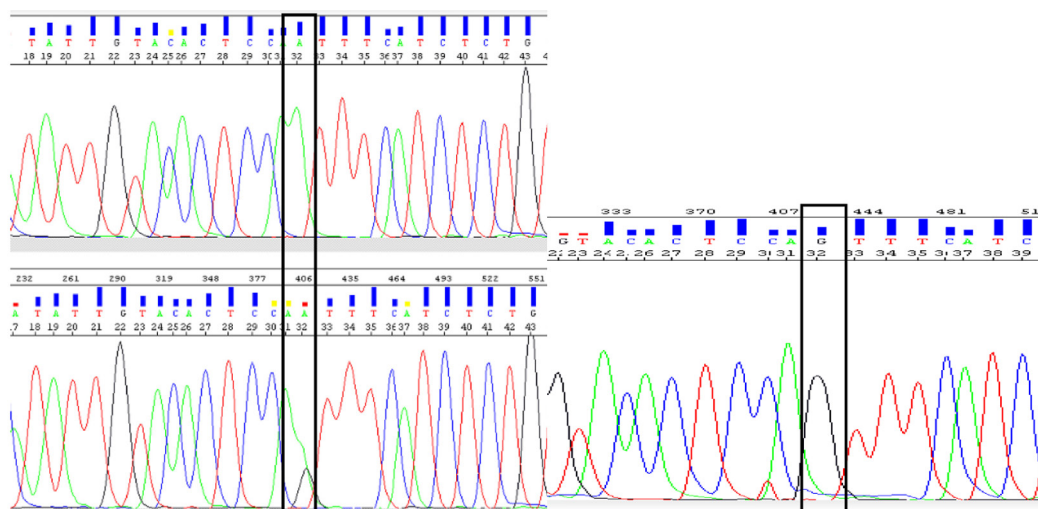


Рис. 2. SNP rs5030717, локализована в intron 2 (-833) гена *TLR4*, A > G. Выявлены генотипы AA, AG (слева сверху вниз) и GG (справа)

Fig. 2. SNP rs5030717, localized in intron 2 (-833) *TLR4* gene, A > G. Genotypes: AA, AG (left from top to bottom) and GG (right)

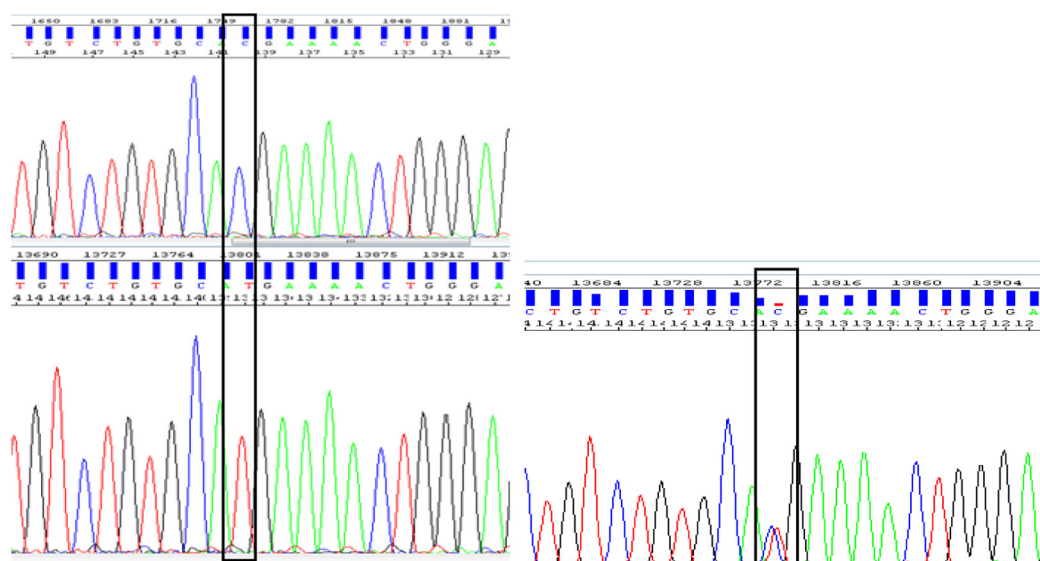


Рис. 3. SNP rs913930, локализована в -7083 за 3' UTR гена *TLR4*, T > C. Выявлены генотипы TT, CC (слева) и CT (справа)

Fig. 3. SNP rs913930, localized in -7083/3' UTR *TLR4* gene, T > C. Genotypes TT, CC (left) и CT (right)

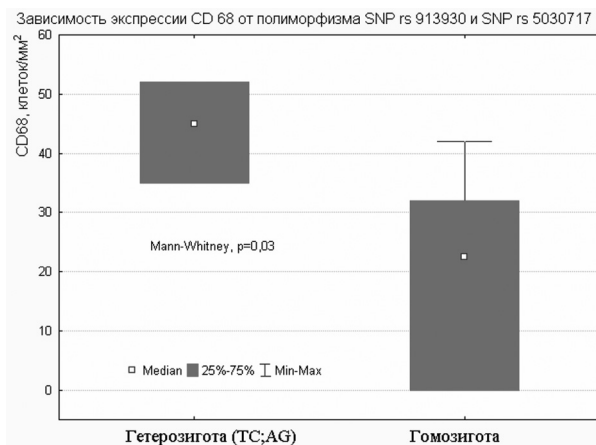


Рис. 4. Уровень экспрессии CD68 в печени доноров – носителей гетерозигот TC rs913930 и AG rs5030717 по сравнению с носителями гомозигот

Fig. 4. The expression level of CD68 in the liver of donor carriers of heterozygotes TC rs913930 and AG rs5030717 in comparison with homozygotes

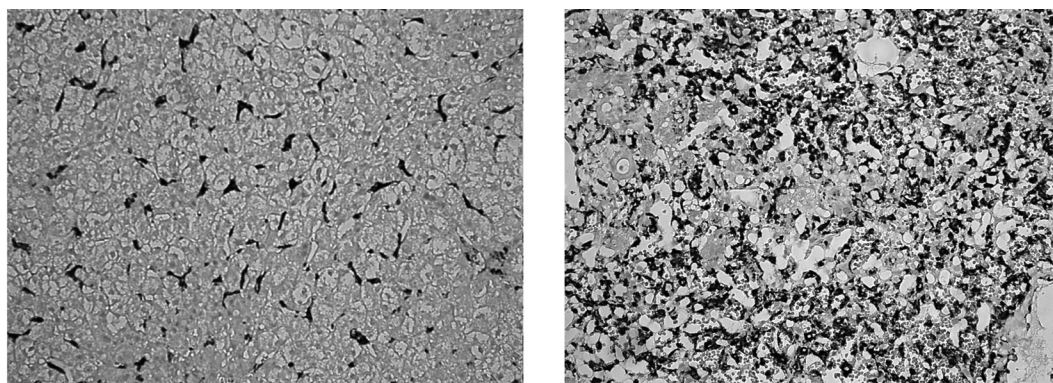


Рис. 5. Экспрессия CD68 в постреперфузионном биоптате печени донора – носителя генотипа ТТ в последовательности rs913930 (слева) и пациента – носителя генотипа С/Т в последовательности rs913930 (справа)

Fig. 5. CD68 expression in the postreperfusion biopsy of the liver of the donor carrier of the TT genotype in the sequence rs913930 (left) and the patient bearing the C/T genotype in the sequence rs913930 (right)

Кроме того, проведенные исследования показали вероятную роль полиморфизма гена *TLR4* в последовательности rs913930 в развитии острого отторжения, а именно аллели С и генотипа СС, в раннем периоде после трансплантации печени как одного из клинических (фенотипических) признаков иммунотолерантности.

Нами определены предикторы развития дисфункции трансплантатов печени и создана технология профилактики ранней дисфункции маргинальных трансплантатов печени, включающая фармакологическую гепатопротекцию, машинную гипотермическую перфузию трансплантата и медикаментозную коррекцию ишемически-реперфузионного повреждения.

Одним из направлений исследований явилось изучение на донорском этапе роли ингаляционного анестетика севофлюрана в ослаблении ишемически-реперфузионного повреждения трансплантата печени у реципиента. Результаты экспериментальных и клинических исследований показали, что применение фармакологического preconditionирования севофлюраном достоверно приводит к уменьшению степени некроза и апоптоза гепатоцитов по сравнению с таковыми в группе сравнения (Mann–Whitney тест, $p = 0,001$). Более того, протективный эффект preconditionирования севофлюраном и ацетилцистеином более выражен в подгруппе доноров с уровнем жирового гепатоза 30 % и более, что является клинически значимым эффектом для уменьшения ишемически-реперфузионного повреждения маргинального печеночного трансплантата [5–7].

Другим направлением исследования в области фармакологической гепатопротекции явилось изучение роли предреперфузионного флашинга трансплантата печени консервирующим раствором, содержащим мультипотентный ингибитор воспаления и иммунной реакции такролимус. В проспективном рандомизированном исследовании (сравнение в двух группах) применение инфузии раствора Кустодиола и альбумина с такролимусом в воротную вену и печеночную артерию во время подготовки донорской печени к имплантации способствовало значимому уменьшению, по критериям К. М. Olthoff с соавт., частоты ранней дисфункции трансплантата – с 41,8 до 13,9 % ($\chi^2 = 6,33$; $p = 0,003$). При этом частота средней и тяжелой ранней дисфункции трансплантата, по критериям Salvalaggio с соавт., была также значительно меньше в основной группе (2,3 %), чем в группе сравнения (23,2 %) (Fisher exact test; $p = 0,009$). Изучение биоптатов печени и профиля цитокинов в крови печеночных вен показало, что клинический эффект был опосредован уменьшением частоты тяжелого ишемически-реперфузионного повреждения – на 4,1 % в основной группе по сравнению с 26 % в контрольной (Fisher exact test; $p = 0,04$), а также меньшими уровнями IL-17 в пробах крови печеночных вен сразу после портальной реперфузии (Mann–Whitney test; $p = 0,045$).

С целью ослабления ишемического и реперфузионного повреждения трансплантата печени впервые в Республике Беларусь нами разработана, испытана и применена модель гипотермической машинной перфузии трансплантата печени (рис. 6). Применение разработанной технологии позволило достоверно снизить уровень ферментов цитолиза и гипоксии печени (АСТ с 2061 (1885; 2441) до 1335 (963; 2196) Ед/л, АЛТ с 2178 (1775; 2865) до 1685 (1001; 2352) Ед/л, лактатдегидрогеназы с 4770 (3107; 8325) до 2704 (1743; 3603) Ед/л) и снизить процент некроза гепатоцитов с 7 (4; 7) до 3 (1; 5) % (рис. 7). На основании разработанной модели сконструировано устройство для выполнения гипотермической оксигенированной машинной перфузии трансплантатов печени, почки и поджелудочной железы (рис. 8).

Изучение механизма почечного повреждения при использовании нами маргинальных трансплантатов печени позволило оптимизировать схему иммуносупрессивной терапии в раннем послеоперационном периоде и внедрить тактику отсроченного назначения ингибиторов кальци-



Рис. 6. Рабочая модель гипотермической машинной перфузии трансплантата печени

Fig. 6. The model of hypothermic machine perfusion of the liver graft

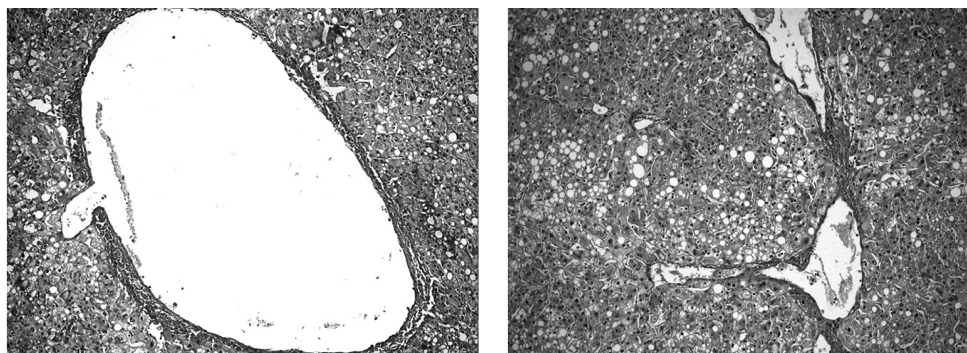


Рис. 7. Слева – препарат левой доли печени после статической консервации (значительные изменения – некроз, дилатация центральной венулы); справа – препарат правой доли печени после гипотермической машинной перфузии (минимальные изменения). Окраска: гематоксилин, эозин. $\times 20$

Fig. 7. Left – the left lobe of the liver after static cold storage (significant changes – a necrosis, dilatation of the central venule); on the right – the right lobe of the liver after hypothermic machine perfusion (minimal changes). Coloration: hematoxylin, eosin. $\times 20$

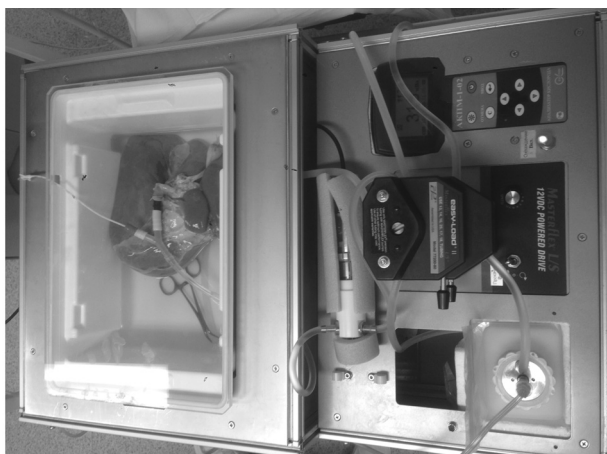


Рис. 8. Выполнение гипотермической оксигенированной машинной перфузии печеночного графта перед трансплантацией

Fig. 8. Performing hypothermic oxygenated machine perfusion of the hepatic graft before transplantation

неврина с возмещением глубины иммуносупрессии супрессантами, не обладающими нефротоксичностью.

Особую роль при проведении трансплантации печени играют анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия. Это связано с исходной тяжестью состояния пациентов, обусловленной терминальной недостаточностью той или иной функциональной системы, и с высоким риском нарушения предельно напряженных механизмов поддержания жизненно важных функций в периоперационном периоде. Поэтому для успешного выполнения программы трансплантации печени и операций на ней с использованием трансплантационных технологий потребовалось изменение существующих организационных подходов и введение новых технологий в анестезиологическое обеспечение и периоперационную

интенсивную терапию. В частности, впервые в отечественной анестезиолого-реанимационной практике для врачей и среднего медицинского персонала созданы протоколы анестезиологического обеспечения трансплантации печени и периоперационной интенсивной терапии у детей и взрослых, внедрена изофлюрановая анестезия, с 2009 г. – анестезия севофлюраном, разработана и запатентована технология целенаправленной коррекции расстройств гемостаза под контролем тромбозластометрии (рис. 9). Это позволило снизить кровопотерю в 1,68 раза, трансфузию

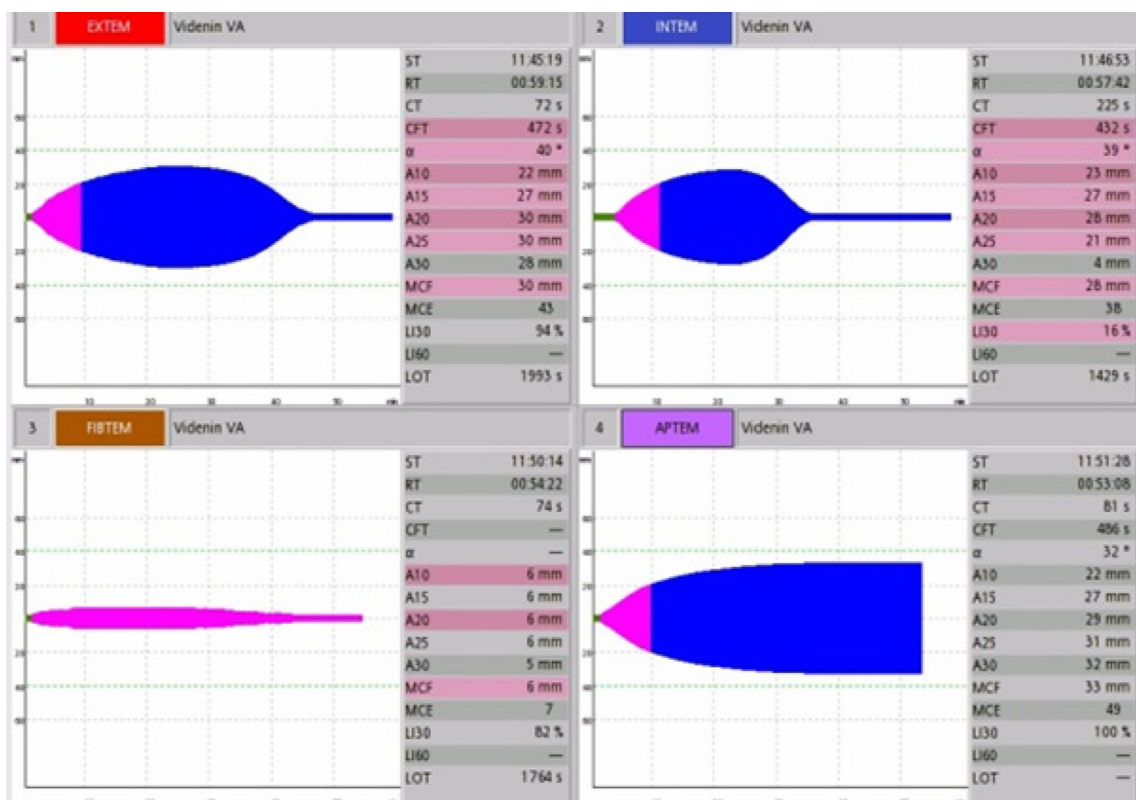


Рис. 9. Тромбозластограмма пациента в периоперационном периоде трансплантации печени

Fig. 9. Thromboelastogram of the patient in the perioperative period of liver transplantation

эритроцитарной массы – в 1,74, свежезамороженной плазмы – в 3,92, тромбоконцентрата – в 4,17 раза. При этом внедрение этой технологии привело к уменьшению частоты развития острого почечного повреждения с 88,6 до 65,7 %, инфекционных осложнений – с 14,3 до 5,7 %, а также к сокращению продолжительности лечения в отделении реанимации и в стационаре – с 8 и 21 сут до 5 и 15 сут соответственно [8–10].

Кроме того, впервые в Республике Беларусь были внедрены технологии теплосбережения во время длительных и сверхдлительных операций по трансплантации органов, мониторинга центральной гемодинамики методом транспульмональной термодилуции, быстрой инфузии подогретых растворов для поддержания артериального давления, рестриктивной тактики коррекции волемического статуса, прикроватного мониторинга показателей гомеостаза, активности факторов коагуляции и антитромбина III, медиаторов воспаления.

Острое почечное повреждение и гепаторенальный синдром, гиперволемиа и тяжелые инфекционные осложнения у реципиентов печени и почки, а также у лиц после комбинированной пересадки поджелудочной железы с почкой, сердца (20–30 %) вызвали необходимость внедрения технологии заместительной почечной терапии в повседневную практику всех врачей анестезиологов-реаниматологов, занимающихся трансплантационными технологиями (продленной вено-венозной гемофильтрацией и гемодиализом). Кроме того, для интенсивной терапии печеночной энцефалопатии в качестве «моста к трансплантации» впервые в стране была внедрена технология заместительной печеночной терапии Prometheus. Всего за период с 2008 по 2016 г. проведено 203 сеанса заместительной печеночной терапии 83 пациентам с прогрессирующей печеночной недостаточностью, включая ее фульминантную форму. Впервые на постсоветском пространстве были применены высокообъемный плазмаферез при понтийноммиелолизе у 4 пациентов с фульминантными гепатитами, при острых токсических эффектах иммуносупрессантов у ребенка раннего возраста, комбинированная плазмасепарация, гемофильтрация с сорбцией липополисахаридов при мультиорганной недостаточности и септическом шоке у 9 иммунокомпрометированных пациентов. Таким образом, системное применение методов экстракорпоральной коррекции гомеостаза в периоперационном ведении пациентов трансплантологического профиля позволило индивидуализировать подходы к интенсивной терапии осложнений и улучшить результаты лечения данного контингента больных в целом.

Для анестезиологического обеспечения и послеоперационной аналгезии расширенных (более 3 сегментов) и гипотермических резекций печени впервые была предложена оригинальная методика двустороннего паравертебрального блока с интратекальным введением морфина как альтернатива грудной эпидуральной аналгезии, использование которой при этих операциях сопряжено с высоким риском развития опасных осложнений, обусловленных нарушениями коагуляции. Методика была успешно использована для анестезии у 86 пациентов и у 5 пациентов после гипотермической резекции печени. Впервые было показано, что двусторонняя паравертебральная анестезия на грудном уровне, так же как и эпидуральная анестезия, обеспечивает симпатическую блокаду с благоприятным воздействием на висцеральный кровоток [10, 11].

Еще одной новой технологией, внедренной в клиническую практику, стал метод интратекальной аналгезии опиатами. В результате на РУП «Белмедпрепараты» освоено производство отечественной специальной формы морфина для нейроаксиального введения – препарата «Морфин-Спинал». В настоящее время данный препарат активно используется в повседневной практике других организаций здравоохранения Республики Беларусь как адъювант для спинальной анестезии в акушерской анестезиологии, для послеоперационной аналгезии высокотравматичных операций в онкохирургии и др.

Внедрение разработанных технологий в клиническую практику позволило в короткий период времени не только освоить одну из самых сложных органых трансплантаций – трансплантацию печени и выполнить в январе 2012 г. первую в истории нашей страны операцию по трансплантации комплекса печень–почка, но и существенно улучшить результаты этого оперативного вмешательства. Так 9 из первых 10 оперированных пациентов выжили, а госпитальная летальность стала одной из самых низких среди стран Европы, составив 5,2 % (10 пациентов после 215 трансплантаций умерли в период от 12 ч до 109 сут на госпитальном этапе, что существенно ниже, чем в ФРГ (17–20 %) и в других европейских странах) [12].

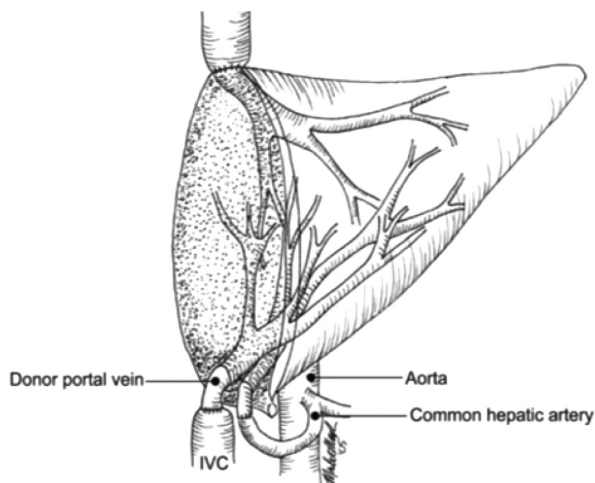


Рис. 10. Схема каво-портальной транспозиции
Fig. 10. Cavo-portal transposition (scheme)

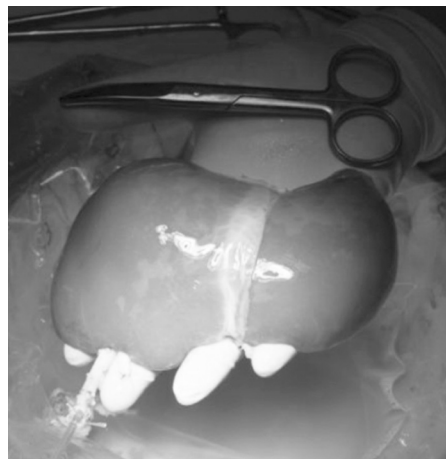


Рис. 11. Донорская печень, уместившаяся на половине ладони
Fig. 11. Donor's liver, which fits in half of the palm

Достигнутые успехи в трансплантации печени у взрослых пациентов позволили нам освоить трансплантацию печени у детей. Первая подобная операция была выполнена в сентябре 2009 г. 16-летнему пациенту с острой печеночной недостаточностью. Дальнейшим развитием этой программы стало освоение самого сложного варианта трансплантации печени – трансплантации печени от живого родственного донора. В качестве пациента для первой подобной операции был выбран двухлетний ребенок с нерезектабельной гепатобластомой, осложненной тотальным тромбозом воротной вены, нечувствительной к химиотерапевтическому лечению. Для спасения жизни этого пациента нами разработана и впервые на постсоветском пространстве применена техника каво-портальной транспозиции (рис. 10), которая позволила не только спасти жизнь маленького пациента, но и добиться хороших отдаленных результатов (спустя более чем 3 лет после операции пациент растет и развивается нормально, посещает дошкольное учреждение). В дальнейшем такая технология была применена еще у 4 детей с некурабельным тромбозом воротной вены на фоне цирроза.

Важнейшим достижением педиатрической программы трансплантации печени в Республике Беларусь стало выполнение в сентябре 2011 г. уникальной операции (впервые в мире) по трансплантации печени пациентке в возрасте 19 мес. с острой фульминантной печеночной недостаточностью вследствие отравления ядом бледной поганки от 8-месячного умершего донора (рис. 11). Успехи белорусских трансплантологов способствовали укреплению авторитета отечественного здравоохранения на международной арене.



Рис. 12. Результат гепатопанкреатэктомии (одним блоком удалены правая доля печени, гепатодуоденальная связка и головка поджелудочной железы с двенадцатиперстной кишкой)

Fig. 12. The result of hepato-pancreaticoduodenectomy (en-block removed the right lobe of the liver, the hepatoduodenal ligament and the head of the pancreas with the duodenum)

Технология трансплантации печени позволила нам разработать, внедрить и впервые в истории Республики Беларусь выполнить самые сложные оперативные вмешательства на гепатопанкреатобиллиарной системе, а именно гепатопанкреатэктомию (рис. 12) и экстракорпоральную резекцию печени (рис. 13).

В период с 03.04.2008 по 19.10.2017 в Республике Беларусь выполнено 499 трансплантаций печени. По количеству операций на 1 млн населения (7,0) Республика Беларусь опережает не только страны СНГ, но и многие страны Евросоюза, а также Японию и Китай.



Рис. 13. Схема и этап реинсерции левой печеночной вены (белая стрелка) в трансплантат нижней полой (цифра 1) при экстракорпоральной резекции печени

Fig. 13. Scheme and stage of reinsertion of the left hepatic vein (white arrow) into the lower hollow transplant (figure 1) with extracorporeal resection of the liver

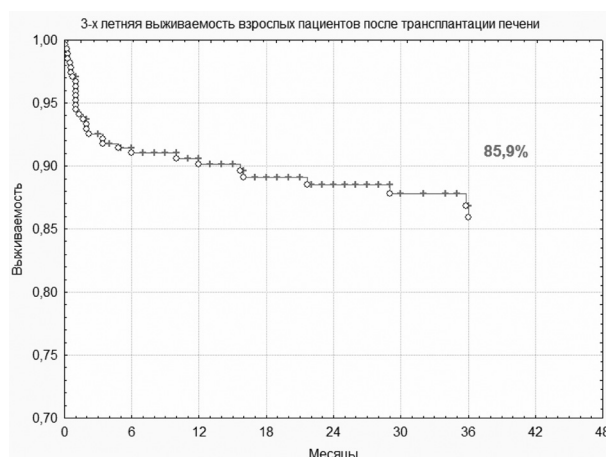


Рис. 14. Трехлетняя выживаемость после трансплантации печени (Kaplan–Meier)

Fig. 14. 3-year survival after liver transplantation (Kaplan–Meier)

Расчетная годовая выживаемость пациентов после трансплантации печени составила 91 %, трехлетняя – 85,9 % (рис. 14).

Заключение. Таким образом, на основании изложенного выше можно сделать вывод о том, что в Республике Беларусь разработаны и внедрены уникальные хирургические технологии лечения заболеваний печени у детей и взрослых, позволяющие снизить число послеоперационных осложнений после оперативных вмешательств на печени, желчных протоках и поджелудочной железе, сэкономить значительные финансовые средства и укрепить международный авторитет отечественной хирургии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis / A. A. Mokdad [et al.] // BMC Medicine. – 2014. – Vol. 12, N 1. – 24 p.
2. Организация службы трансплантации печени в Республике Беларусь / О. О. Руммо [и др.] // Трансплантология. – 2010. – № 1. – С. 68–71.

3. Lim, Y.-S. The global impact of hepatic fibrosis and end-stage liver disease / Y.-S. Lim, W. R. Kim // *Clinics in Liver Disease*. – 2008. – Vol. 12, N 4. – P. 733–746.
4. Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to Central and Eastern Europe / W. A. Zatoński [et al.] // *Europ. Addiction Research*. – 2010. – Vol. 16, N 4. – P. 193–201.
5. The influence of pharmacological preconditioning with sevoflurane on incidence of early allograft dysfunction in liver transplant recipients / A. F. Minou [et al.] // *Anesthesiology Research and Practice*. – 2012. – Vol. 2012. – 5 p.
6. Влияние севофлюрана и ацетилцистеина на ишемически-реперфузионное повреждение печени донора со смертью мозга / А. Е. Щерба [и др.] // *Вестн. трансплантологии и искусственных органов*. – 2013. – № 1. – С. 39–44.
7. Метод оценки риска отторжения и ранней дисфункции трансплантатов печени : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь, 11 дек. 2015 г., № 181-1115 / А. Е. Щерба, С. В. Коротков, Д. Ю. Ефимов, О. А. Лебедь, А. А. Коритко, А. И. Киреева О. О. Руммо ; УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска. – Минск : б. и., 2015. – 8 с.
8. Способ диагностики риска развития геморрагического синдрома или тромботического осложнения : пат. № 17630 Респ. Беларусь : МПК G01N 33/86 / А. Ф. Минов, А. М. Дзядзько ; заявитель УЗ «9-я городская клиническая больница». – № а 20120267 ; заявл. 24.02.2012 ; опубл. 30.10.2013 // *Афіцыйны бюл. / Нац. Цэнтр інтэлектуал. уласнасці*. – 2013. – № 5. – С. 129–130.
9. Portal and arterial flushing with HTK and tacrolimus can attenuate the incidence of early liver allograft dysfunction / A. Shcherba [et al.] // *J. of Translational Medicine and Research*. – 2016. – Vol. 21, N 2. – P. 109–115.
10. Влияние тактики интенсивной терапии нарушений гемостаза на интраоперационную потребность в трансфузии компонентов крови и течение послеоперационного периода при трансплантации печени / А. Ф. Минов [и др.] // *Новости хирургии*. – 2013. – Т. 21, № 3. – С. 69–78.
11. Анестезия и интенсивная терапия при гипотермических резекциях печени. Первый опыт : материалы VII Съезда анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада РФ / А. М. Дзядзько [и др.] // *Эфферентная терапия*. – 2013. – Т. 19, № 2. – С. 9.
12. IRODaT Newsletter 2013 [Electronic resource] // IRODaT: International Registry in Organ Donation and Transplantation. – Mode of access : <http://www.irodat.org/img/database/grafics/newsletter/IRODaT%20Newsletter%202013%20.pdf>. – Date of access : 16.01.2018.

References

1. Mokdad A. A., Lopez A. D., Shahraz S., Lozano R., Mokdad A. H., Stanaway J., Murray Ch. J. L., Naghavi M. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Medicine*, 2014, vol. 12, no. 1, 24 p. DOI: 10.1186/s12916-014-0145-y
2. Rummo O. O., Dzyadz'ko A. M., Fedoruk A. M., Shcherba A. E., Minov A. F. Organization of liver transplantation service in the Republic of Belarus. *Transplantologiya* [Transplantology], 2010, no. 1, pp. 68–71 (in Russian).
3. Lim Y.-S., Kim W. R. The global impact of hepatic fibrosis and end-stage liver disease. *Clinics in Liver Disease*, 2008, vol. 12, no. 4, pp. 733–746. DOI: 10.1016/j.cld.2008.07.007
4. Zatoński W. A., Sulkowska U., Mańczuk M., Rehm J., Boffetta P., Lowenfels A. B., La Vecchia C. Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to Central and Eastern Europe. *European Addiction Research*, 2010, vol. 16, no. 4, pp. 193–201. DOI: 10.1159/000317248
5. Minou A. F., Dzyadzko A. M., Shcherba A. E., Rummo O. O. The influence of pharmacological preconditioning with sevoflurane on incidence of early allograft dysfunction in liver transplant recipients. *Anesthesiology Research and Practice*, 2012, vol. 2012, 5 p. DOI: 10.1155/2012/930487
6. Shcherba A. E., Korotkov S. V., Minov A. F., Slobodin Yu. V., Savchuk M. M., Dzyadz'ko A. M., Rummo O. O. The effect of sevoflurane and acetylcysteine on ischemically-reperfusion damage of the donor liver with death of the brain. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov* [Bulletin of Transplantology and Artificial Organs], 2013, no. 1, pp. 39–44 (in Russian).
7. *Method for assessing the risk of rejection and early dysfunction of liver transplants*. Instruksiya po primeneniyu : utverzhdena Ministerstvom zdravookhraneniya Respubliki Belarus', 11 dekabrya 2015 g., № 181-1115 / А. Е. Щерба, С. В. Коротков, Д. Ю. Ефимов, О. А. Лебедь, А. А. Коритко, А. И. Киреева О. О. Руммо. Минск, с. н., 2015. 8 p. (in Russian).
8. Minov A. F., Dzyadz'ko A. M. *A method for diagnosing the risk of developing hemorrhagic syndrome or thrombotic complications*. Patent Republic of Belarus no. 17630, 2013 (in Russian).
9. Shcherba A., Korotkov S., Efimov D., Minou A., Lebedev O., Karytka A., Fedaruk D., Santotsky E., Dzyadzko A., Rummo O. Portal and arterial flushing with HTK and tacrolimus can attenuate the incidence of early liver allograft dysfunction. *Journal of Translational Medicine and Research*, 2016, vol. 21, no. 2, pp. 109–115. DOI: 10.21614/jtmr-21-2-82
10. Minov A. F., Dzyadz'ko A. M., Shcherba A. E., Rummo O. O. Influence of the tactics of intensive therapy of hemostasis disorders on the intraoperative need for transfusion of blood components and the course of the postoperative period in liver transplantation. *Novosti khirurgii* [Surgery news], 2013, vol. 21, no. 3, pp. 69–78 (in Russian).
11. Dzyadz'ko A. M., Rummo O. O., Shcherba A. E., Minov A. F., Bolonkin L. S., Santotskii E. O., Chugunova O. A. Anesthesia and intensive therapy with hypothermic liver resections. First experience : materials of VII congress of anesthesiologists-resuscitators in the North-West of Russia. *Efferentnaya terapiya* [Efferent therapy], 2013, vol. 19, no. 2, p. 9 (in Russian).
12. IRODaT Newsletter 2013. *IRODaT: International Registry in Organ Donation and Transplantation*. Available at: <http://www.irodat.org/img/database/grafics/newsletter/IRODaT%20Newsletter%202013%20.pdf> (accessed 16.01.2018).

Информация об авторах

Руммо Олег Олегович – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор. 9-я городская клиническая больница г. Минска (ул. Семашко, 8, 220045, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: olegrumm@tut.by.

Ефимов Денис Юрьевич – канд. мед. наук, врач-хирург. 9-я городская клиническая больница г. Минска (ул. Семашко, 8, 220045, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: den.efimoff@gmail.com.

Щерба Алексей Евгеньевич – канд. мед. наук, доцент, заведующий отделом. 9-я городская клиническая больница г. Минска (ул. Семашко, 8, 220045, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: aleina@tut.by.

Дзядзько Александр Михайлович – канд. мед. наук, доцент, заведующий отделом. 9-я городская клиническая больница г. Минска (ул. Семашко, 8, 220045, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: 2726996@gmail.com.

Information about the authors

Oleg O. Rummo – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor. 9th City Clinical Hospital (8, Semashko Str., 220045, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: olegrumm@tut.by.

Denis Ju. Efimov – Ph. D. (Med.), Surgeon. 9th City Clinical Hospital (8, Semashko Str., 220045, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: den.efimoff@gmail.com.

Aliaksej E. Shcherba – Ph. D. (Med.), Assistant Professor, Head of the Department. 9th City Clinical Hospital (8, Semashko Str., 220045, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: aleina@tut.by.

Alexander M. Dzyadzko – Ph. D. (Med.), Assistant Professor, Head of the Department. 9th City Clinical Hospital (8, Semashko Str., 220045, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: 2726996@gmail.com.

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 618.14-006.6:616-089+615.849 (476)

Поступила в редакцию 18.12.2017

Received 18.12.2017

С. А. Мавричев, С. А. Красный*Республиканский научно-практический центр онкологии
и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова,
а/г Лесной, Республика Беларусь***ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ IBG1-2 СТАДИИ**

Аннотация. В ретроспективном исследовании оценены результаты лечения 548 пациенток с раком эндометрия (РЭ) промежуточного риска IBG1-2 стадии за 2006–2010 гг. Общая, уточненная и безрецидивная 5-летняя выживаемость составили $83,7 \pm 1,6$; $91,2 \pm 1,2$ и $88,4 \pm 1,4$ % соответственно. Наилучшие результаты лечения получены при комбинированном лечении с применением простой гистерэктомии с билатеральной сальпинго-оофорэктомией и адъювантной дистанционной лучевой терапией. Проведение химиотерапии не дало улучшения результатов лечения. Совместное же применение в схеме лечения тазовой лимфаденэктомии и адъювантной дистанционной лучевой терапии на область таза нецелесообразно, поскольку не влияет на показатель выживаемости. Установлены различия в показателях выживаемости в регионах при РЭ IBG1-2 стадии. Несмотря на то что методы лечения этой стадии РЭ стандартизованы, полученные различия могут указывать на недостаточную эффективность качества лечения в ряде регионов республики. В областях с наиболее низкими показателями выживаемости необходимо обратить внимание на технику операций, насколько адекватно выполнена экстрафасциальная гистерэктомия, на длину резецированной влагалищной манжеты, на сроки начала, дозы и длительность лучевой терапии, на размеры полей облучения и объем облучаемых тканей, на оборудование для лучевой терапии и др.

Ключевые слова: рак эндометрия промежуточного риска, хирургическое лечение, адъювантная терапия

Для цитирования: Мавричев, С. А. Отдаленные результаты лечения рака эндометрия IBG1-2 стадии / С. А. Мавричев, С. А. Красный // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 28–39.

S. A. Mavrichev, S. A. Krasny*N. N. Alexandrov National Cancer Centre, Lesnoy, Republic of Belarus***LONG-TERM RESULTS OF TREATMENT OF ENDOMETRIAL CANCER OF IBG1-2 STAGE**

Abstract. In a retrospective study, the results of treatment of 548 patients with endometrial cancer (EC) of intermediate risk of IBG1-2 stage for 2006–2010 were evaluated. The overall, cancer-specific and disease-free 5-year survival rate was 83.7 ± 1.6 , 91.2 ± 1.2 , 88.4 ± 1.4 %. The best treatment results were obtained during combined treatment with the use of simple hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy and adjuvant extra-beam radiation therapy. Chemotherapy did not improve the treatment results. A joint application in the treatment regimen of pelvic lymphadenectomy and adjuvant extra-beam radiation therapy on the pelvic regimen is impractical, since it does not affect the survival rate. Differences in survival rates in the regions were established at the stage of IBG1-2. Despite the fact that the methods of treatment of this stage of EC are standardized, the differences obtained can be evidence of an insufficiently effective quality of treatment in a number of regions of the Republic. In regions with the lowest survival rates, attention should be paid to the technique of operations, how adequately the extrafascial hysterectomy is performed, the length of the resected vaginal cuff, the start time, the dose and duration of radiation therapy, the size of the irradiation fields and the volume of irradiated tissues, the equipment for radiation therapy and others.

Keywords: endometrial cancer of intermediate risk, surgical treatment, adjuvant therapy

For citation: Mavrichev S. A., Krasny S. A. Long-term results of treatment of endometrial cancer of IBG1-2 stage. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 28–39 (in Russian).

Введение. Рак эндометрия (РЭ) IBG1-2 стадии эндометриоидную карциному традиционно относят к промежуточному риску развития локо-регионарных рецидивов и отдаленных метастазов [1]. Ранее к этой же группе относили и РЭ IAG3 стадии эндометриоидную карциному, однако в последнее время появились публикации о том, что указанную подгруппу целесообразно рассматривать отдельно, в связи с чем ее рекомендуют относить к так называемой группе высокого

промежуточного риска [2, 3]. Таким образом, классическим РЭ промежуточного риска остается эндометриоидная карцинома IBG1-2 стадии.

Согласно последним рекомендациям двух рабочих групп из США и Европы, стандартной операцией при РЭ IBG1-2 стадии является расширенная операция, включающая простую гистерэктомию с билатеральной сальпинго-оофорэктомией (ГС-БСО) и тазовой лимфаденэктомией (ЛАЭ) [4–6]. После такой операции целесообразно выполнение адъювантной интравагинальной брахитерапии (БТ). В некоторых случаях возможен отказ от выполнения БТ. Назначение же после операции химиотерапии (ХТ) не оправданно, поскольку ее эффективность не доказана. В тех случаях, когда регионарная (тазовая) ЛАЭ не выполнена, для обеспечения регионарного контроля необходимо рассмотреть вопрос о назначении адъювантного лечения в виде дистанционной лучевой терапии (ДЛТ), а не в виде БТ.

Таким образом, при РЭ промежуточного риска, в отличие от РЭ низкого риска, важными элементами лечения являются методики, обеспечивающие как локальный, так и регионарный контроль. К методикам, обеспечивающим локальный контроль, можно отнести ГС-БСО и БТ, а к методике, обеспечивающей регионарный контроль, – тазовую ЛАЭ. Расширенная операция с регионарной лимфодиссекцией позволяет обеспечить локальный и регионарный контроль. В дополнение к операции для усиления локального контроля проводят послеоперационную контактную лучевую терапию (ЛТ). Другая методика ЛТ – ДЛТ позволяет обеспечить как локальный, так и регионарный контроль, поскольку проводится облучение зоны таза, включая подвздошные области. Таким образом, тазовая ЛАЭ и тазовая ДЛТ имеют одинаковую направленность лечебного воздействия, однако совместное использование обеих методик считается избыточным [7, 8]. И напротив, для обеспечения локального контроля предпочтительно использование двух методик. Хотя убедительных доказательств, почему в некоторых случаях от адъювантной БТ можно отказаться, а в других, наоборот, показано ее назначение, нет.

Цель работы – провести ретроспективное исследование и определить, насколько лечение рака эндометрия промежуточного риска, в частности IBG1-2 стадии, в Беларуси соответствует современным представлениям и какие методы его лечения наиболее эффективны.

Материалы и методы исследования. В течение 2006–2010 гг. в Беларуси лечение получили 918 женщин с РЭ промежуточного риска. Из них IBG1-2 стадия эндометриоидной карциномы установлена у 548 пациенток. Сведения о пациентках получены из Белорусского канцер-регистра и дополнены данными амбулаторных карт, в которых указаны стадия заболевания, гистологический тип опухоли, степень ее дифференцировки, объем операции, схема лечения, объем и тип ЛТ и ХТ, судьба пациенток, даты начала и окончания лечения. Стадии и подстадии РЭ приведены в соответствии с классификацией TNM Международного Противоракового Союза и FIGO 2009 г.

При комбинированном лечении (КЛ) использовали пред- и/или послеоперационную ЛТ, оперативное лечение в объеме стандартной (ХС) или расширенной (ХР) операции. Предоперационную ЛТ проводили однократно в виде предоперационной брахитерапии (ПБТ) при разовой очаговой дозе 13,5 Гр накануне операции, послеоперационную – в виде ДЛТ по 2 Гр до суммарной очаговой дозы 40–44 Гр на область таза, включая регионарные зоны (тазовые лимфоузлы). Стандартная операция включала простую ГС-БСО, расширенная операция – ГС-БСО и тотальную тазовую ЛАЭ. Несмотря на рекомендации выполнять при промежуточном риске расширенную операцию, в подавляющем числе случаев была выполнена стандартная.

С учетом глубины инвазии исследуемую группу можно разделить на две подгруппы (табл. 1).

Среди применяемых методов лечения (табл. 2) преобладало КЛ (453 (82,7 %) пациентки).

В группе с хирургическим лечением (ХЛ), в которую вошли 28 (5,1 %) женщин, пациенткам была

Т а б л и ц а 1. Подгруппы рака эндометрия промежуточного риска в зависимости от степени дифференцировки опухоли

Table 1. Subgroups of patients with endometrial cancer of intermediate risk depending on the differentiation degree of tumor

Стадия степень дифференцировки G	Число пациенток	Средний возраст, лет
IBG1	174	63,4 ± 9,3
IBG2	374	65,4 ± 8,3
Всего	548	64,4 ± 9,1

Т а б л и ц а 2. Распределение пациенток в подгруппах в зависимости от метода лечения рака эндометрия IBG1-2 стадии

Table 2. Distribution of patients in subgroups depending on the method of treatment of endometrial cancer of IBG1-2 stage

Метод лечения	Подстадия и степень дифференцировки G		
	IBG1	IBG2	Итого
КЛ	148	305	453
ХЛ	9	19	28
ЛТ	2	3	5
СХТ	15	47	62
Всего	174	374	548

Примечание. КЛ – комбинированное лечение (операция и лучевая терапия), ХЛ – хирургическое лечение (стандартная операция), ЛТ – лучевая терапия как самостоятельный метод, СХТ – лечение первичных пациенток с использованием химиотерапии.

Результаты и их обсуждение. Показатели 5-летней выживаемости при РЭ IBG1-2 стадии, а также в подгруппах в зависимости от глубины инвазии в миометрий представлены в табл. 3.

Т а б л и ц а 3. Общая, уточненная и безрецидивная 5-летняя выживаемость при раке эндометрия IBG1-2 стадии, %

Table 3. Overall, cancer-specific, disease-free 5-year survival at the endometrial cancer of IBG1-2 stage, %

Стадия, подстадия, глубина инвазии в миометрий и степень злокачественности G	5-летняя выживаемость		
	общая	уточненная	безрецидивная
IBG1-2 стадия ($n = 548$)	$83,7 \pm 1,6$	$91,2 \pm 1,2$	$88,4 \pm 1,4$
Подстадия:			
IBG1 ($n = 174$)	$84,5 \pm 2,8$	$92,4 \pm 2,1$	$90,9 \pm 2,2$
IBG2 ($n = 374$)	$83,3 \pm 2,0$	$90,5 \pm 1,6$	$87,2 \pm 1,8$

Примечание. n – число пациенток.

Как видно из табл. 4, различия в подгруппах статистически незначимы.

Т а б л и ц а 4. Критерии значимости показателя выживаемости (p) при раке эндометрия IBG1-2 стадии

Table 4. Criteria for the significance of survival indicator (p) with endometrial cancer of IBG1-2 stage

Сравниваемые подгруппы	Выживаемость		
	общая	уточненная	безрецидивная
IBG1 стадия IBG2 стадия	0,527	0,496	0,222

IBG1 стадия. В эту группу вошли 174 пациентки, из них КЛ получили 148 женщин, ХЛ – 9, лечение по схеме СХТ – 15, ЛТ – 2 пациентки.

Как видно на рис. 1, КЛ имеет преимущества перед остальными методами лечения. Отсутствуют статистически значимые различия с группой СХТ, что свидетельствует о том, что ХТ не улучшила общей выживаемости. Кроме того, ХТ не улучшила и результатов ХЛ. Назначение ХТ при РЭ IBG1 стадии неоправданно. Та же картина наблюдается и при раково-специфической и безрецидивной выживаемости (рис. 2, 3).

выполнена только стандартная ГС-БСО без тазовой ЛАЭ, что идет вразрез с общепринятыми рекомендациями. Не ясно, по каким причинам операция не была дополнена тазовой ЛАЭ либо адъювантной ДЛТ.

Как самостоятельный метод ЛТ использована в лечении 5 (0,9 %) женщин.

У 62 (11,3 %) женщин в схему первичного лечения была включена ХТ. В настоящее время идут дебаты в отношении назначения ХТ в группе высокого риска РЭ, поскольку убедительных данных в пользу ее проведения не получено. В отношении же группы промежуточного риска указано, что ХТ в данной ситуации не показана. Несмотря на это, каждой десятой пациентке с РЭ IBG1-2 стадии была проведена ХТ.

Расчеты производили от даты начала лечения и от даты констатации полной ремиссии. Первичной конечной точкой в исследовании считали время до наступления исхода. Методом Каплан–Мейер рассчитывали 5-летнюю общую, раково-специфическую (уточненную), безрецидивную выживаемость. Расчеты производили с использованием программного пакета Statistica (v. 10.0).

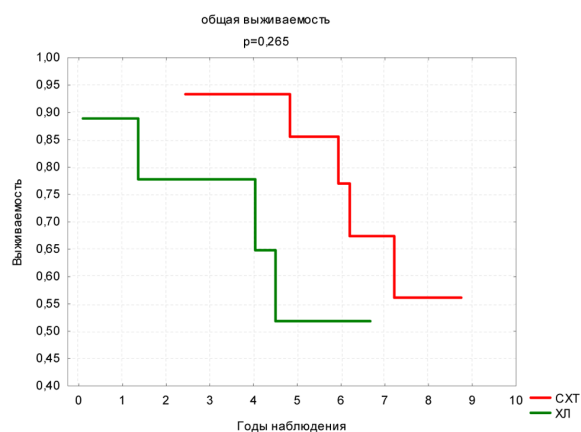
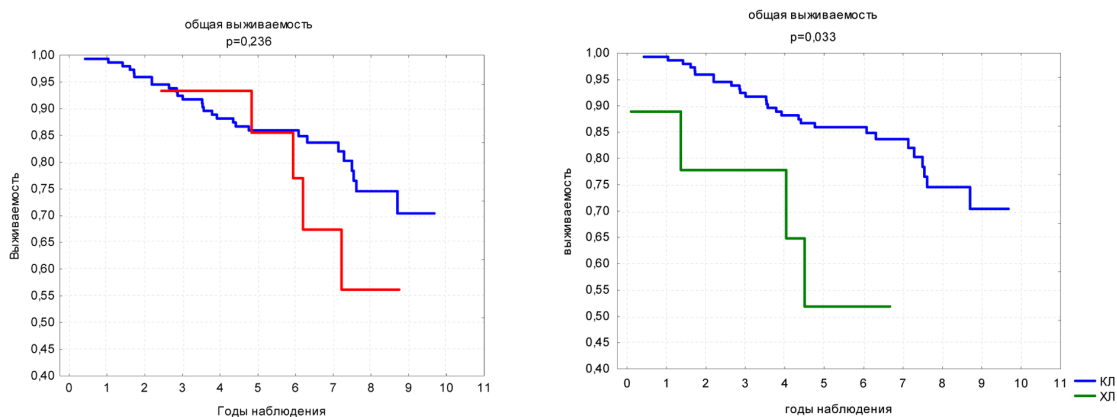


Рис. 1. Общая выживаемость при РЭ IBG1 стадии в зависимости от применяемой методики лечения
Fig. 1. Overall survival rate of patients with endometrial cancer of IBG1 stage depending on the used treatment technique

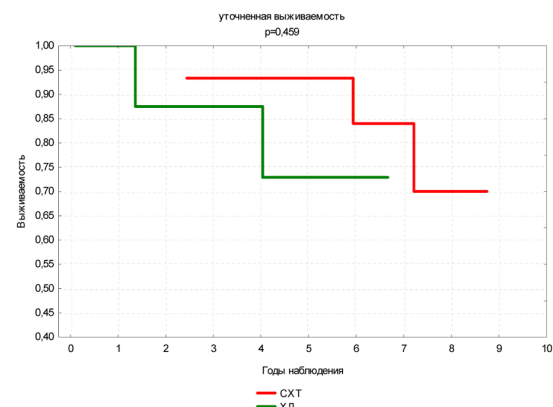
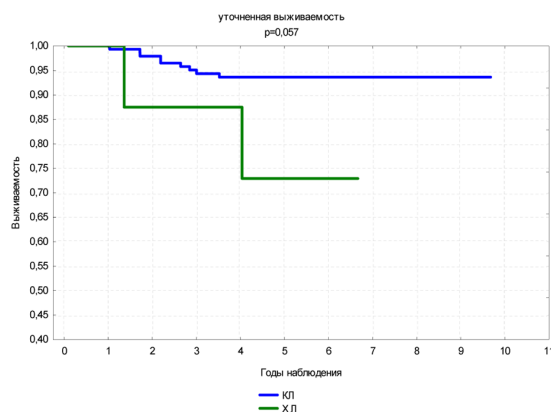
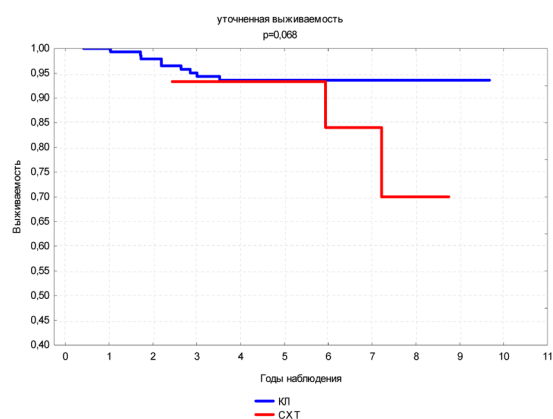


Рис. 2. Уточненная выживаемость при РЭ IBG1 стадии в зависимости от применяемой методики лечения
Fig. 2. Cancer-specific survival rate of patients with endometrial cancer of IBG1 stage depending on the used treatment technique

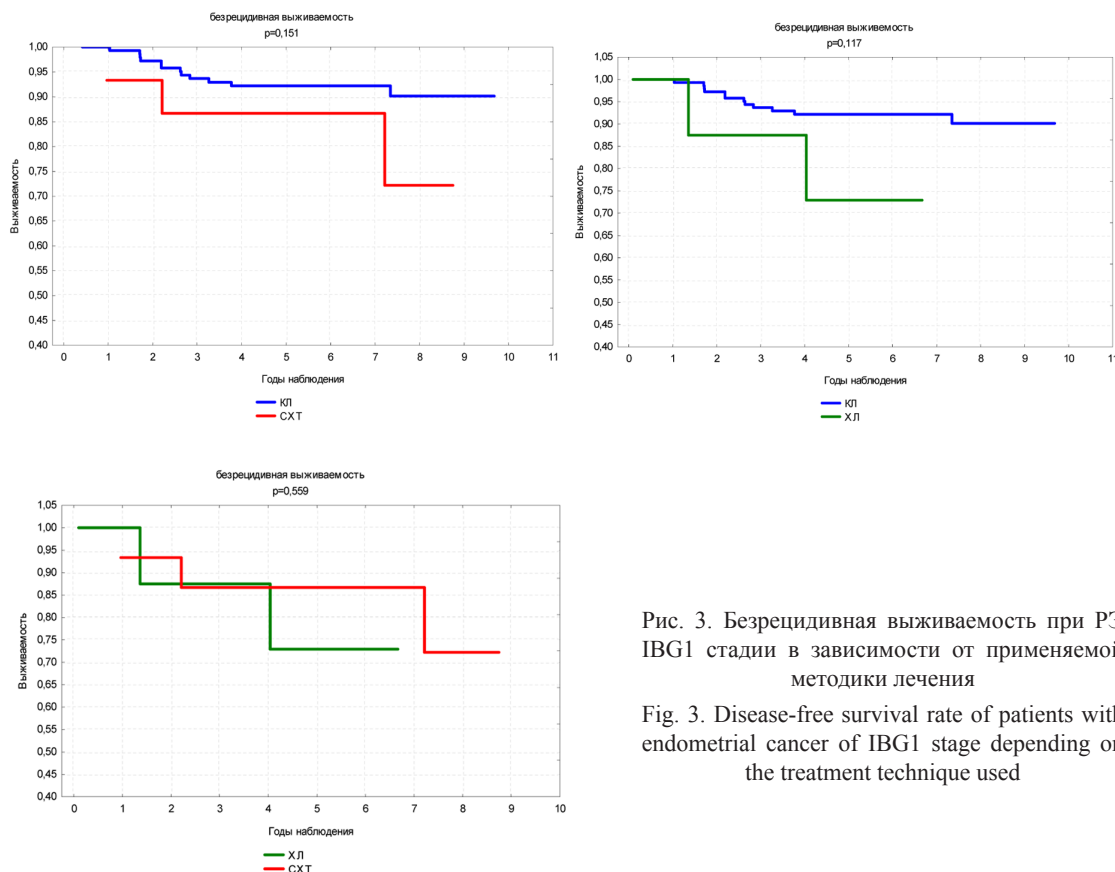


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость при РЭ IBG1 стадии в зависимости от применяемой методики лечения

Fig. 3. Disease-free survival rate of patients with endometrial cancer of IBG1 stage depending on the treatment technique used

Полученные данные свидетельствуют о том, что в этой подгруппе наилучшие результаты получены при КЛ, следовательно, операцию необходимо дополнять ЛТ. С другой стороны, стандартной операцией при этой стадии считается ГС-БСО с тазовой ЛАЭ. Но такая операция была выполнена только в 8 случаях, в остальных 140 случаях хирургическое вмешательство было ограничено простой ГС-БСО без регионарной ЛАЭ. Требуется дальнейшего изучения прогностическая роль ЛТ как дополнения именно при выполнении расширенных операций.

Несмотря на то что в рамках КЛ у 148 пациенток применялись разные методики предоперационной и адъювантной ЛТ (ПБТ-ХР – у 3, ПБТ-ХР-ДЛТ – у 5, ПБТ-ХС – у 19, ПБТ-ХС-ДЛТ – у 96, ХС-ДЛТ – у 25), в ряде случаев имелись различия в показателях общей выживаемости (рис. 4).

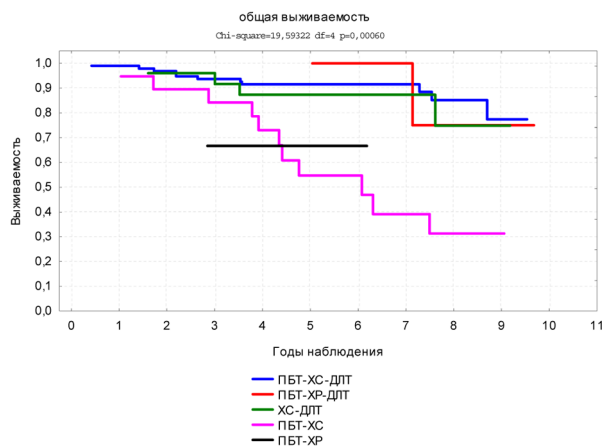


Рис. 4. Общая выживаемость при раке эндометрия IBG1 стадии в зависимости от применяемой методики комбинированного лечения

Fig. 4. Overall survival rate of patients with endometrial cancer of IBG1 stage depending on the method of combined treatment

Самой распространенной была схема лечения, при которой выполняли предоперационную БТ, простую ГС-БСО и адъювантную ДЛТ на область таза. Однако, как видно на рис. 4, одинаковую эффективность показали все методики, которые включали ДЛТ. Выполнение расширенной операции за счет тазовой ЛАЭ или проведение предоперационной БТ не улучшило отдаленных результатов лечения в тех случаях, когда была назначена ДЛТ. А вот отказ от ДЛТ при выполнении простой ГС после предоперационной БТ статистически значительно ухудшил отдаленные результаты лечения

Самой распространенной была схема лечения, при которой выполняли предоперационную БТ, простую ГС-БСО и адъювантную ДЛТ на область таза. Однако, как видно на рис. 4, одинаковую эффективность показали все методики, которые включали ДЛТ. Выполнение расширенной операции за счет тазовой ЛАЭ или проведение предоперационной БТ не улучшило отдаленных результатов лечения в тех случаях, когда была назначена ДЛТ. А вот отказ от ДЛТ при выполнении простой ГС после предоперационной БТ статистически значительно ухудшил отдаленные результаты лечения

($p = 0,000$, $p = 0,008$, $p = 0,05$ при проведении ПБТ-ХС-ДЛТ, ХС-ДЛТ и ПБТ-ХР-ДЛТ соответственно). По схеме ПБТ-ХР, когда была выполнена расширенная операция, пролечено всего 3 женщины, поэтому делать выводы об эффективности этой методики преждевременно из-за недостаточного числа наблюдений. Можно лишь констатировать, что в случае сохранения имеющейся тенденции, вероятно, отдаленные результаты могут быть сопоставимы с теми, когда применялись методики с ДЛТ. Неблагоприятные результаты лечения по схеме ПБТ-ХС по сравнению с таковыми при применении других методик еще раз подчеркивают, что при РЭ промежуточного риска, в частности IBG1 стадии, важным элементом является обеспечение локального и регионарного контроля. Локальный контроль обеспечивают ГС-БСО, а также БТ и ДЛТ, поскольку адъювантная ЛТ проводится на всю на область таза (с блоком или без), регионарный контроль – тазовая ЛАЭ, а также ДЛТ. Использование при исследуемой стадии РЭ метода, который не обеспечивает регионарный контроль, явно недостаточно. При этом велика вероятность того, что для обеспечения регионарного контроля одной методики (тазовой ЛАЭ или ДЛТ на область таза) будет достаточно (результаты лечения по схемам ПБТ-ХС-ДЛТ и ПБТ-ХР-ДЛТ представлены на рис. 4). В то же время для обеспечения локального контроля необходимо применение двух методик. Назначение большего числа методик для обеспечения локального контроля также излишне (в качестве примера можно привести схему ПБТ-ХС-ДЛТ, результаты лечения при которой не отличались от результатов лечения, проводимого по схеме ХС-ДЛТ).

Данные об общей выживаемости не подтвердились при анализе безрецидивной выживаемости (рис. 5). Как оказалось, ни одна из схем КЛ не имела преимуществ по показателю выживаемости. Результаты лечения по схеме ПБТ-ХР не сравнивали из-за малого числа наблюдений. По этим же причинам были получены очень хорошие показатели выживаемости при лечении по схеме ПБТ-ХР-ДЛТ. Итерпретация полученных данных при использовании остальных методов КЛ была затруднена, поскольку неожиданное отсутствие различий, как можно предположить, было связано с недостаточным числом наблюдений и настоящему ретроспективному исследованию не хватило мощности. Результаты безрецидивной выживаемости оказались лучше, чем общей, как и при РЭ низкого риска. Скорей всего, это связано с тем, что РЭ страдают пожилые

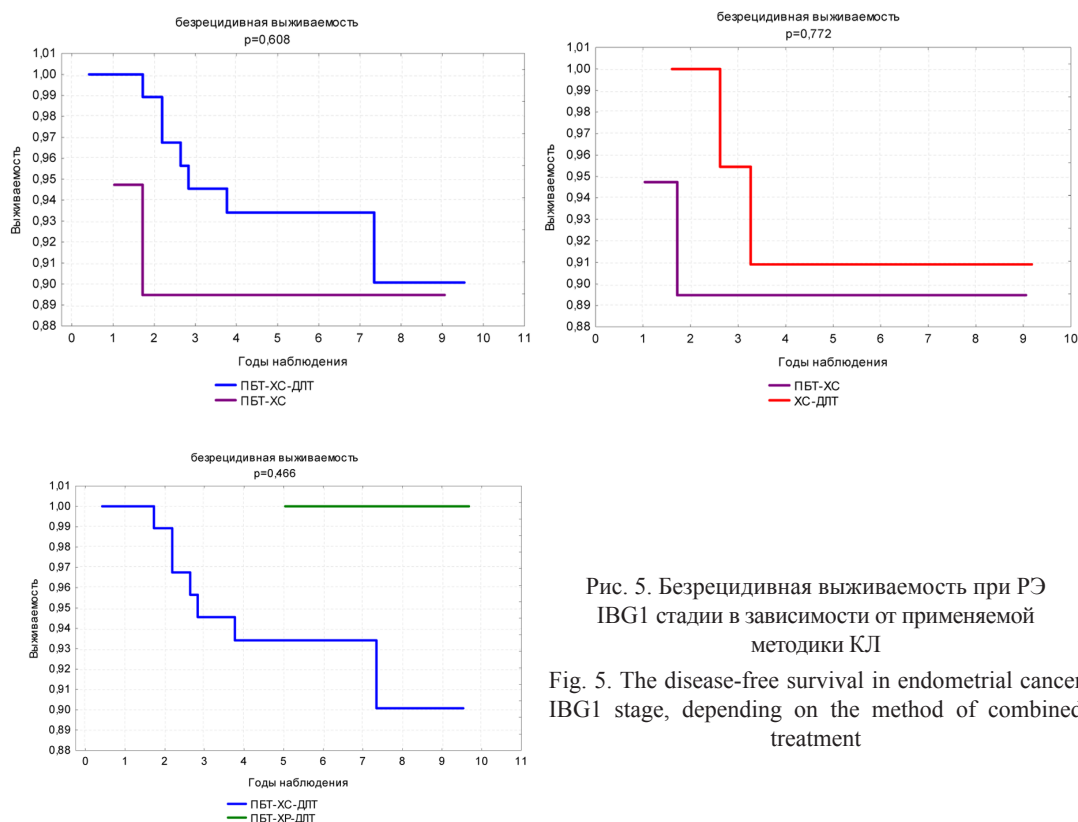


Рис. 5. Безрецидивная выживаемость при РЭ IBG1 стадии в зависимости от применяемой методики КЛ

Fig. 5. The disease-free survival in endometrial cancer IBG1 stage, depending on the method of combined treatment

женщины с сопутствующими и конкурирующими заболеваниями, при которых неблагоприятные исходы наблюдаются чаще, чем от рака. Прогноз в отношении конкурирующих и сопутствующих заболеваний при РЭИБG1 стадии оказался значительно хуже, чем при раке.

Во всей группе КЛ имели место один локальный рецидив в культе влагалища после лечения по схеме ПБТ-ХР и один регионарный рецидив в забрюшинных лимфоузлах после лечения по схеме ХС-ДЛТ (у этой же пациентки выявлены метастазы в паховых лимфоузлах и канцероматоз). Также установлен один рецидив в послеоперационном рубце после применения схемы ПБТ-ХС-ДЛТ, метастазы в легких у двух женщин после лечения по этой же схеме и у одной после лечения по схеме ХС-ДЛТ.

Оценить результаты лечения другими методами при РЭ ИВG1 стадии затруднительно из-за малого числа случаев.

IBG2 стадия. В эту группу были включены 374 женщины. Из них КЛ было проведено в 305 случаях, ХЛ – в 19, лечение СХТ – в 47 и ЛТ как самостоятельный метод лечения был использован в 3 случаях. Как и ожидалось, и в этой группе КЛ продемонстрировало наилучшие результаты выживаемости по сравнению с другими методами (рис. 6).

На рис. 6 не представлены данные по уточненной и безрецидивной выживаемости при ЛТ, так как из трех пациенток у одной неблагоприятный исход наступил по другим причинам, а сведения о двух других в настоящее время являются цензурированными. При попарном сравнении групп по методам лечения получены статистически значимые различия по показателю общей выживаемости между всеми группами (табл. 5). Не получено статистически значимых различий при расчете уточненной и безрецидивной выживаемости между КЛ и ХЛ и между ХЛ и СХТ, но выявлены высокозначимые различия между КЛ и СХТ. Исходя из этого, можно сделать двоякие выводы. С одной стороны, отсутствие статистически значимых различий в ретроспективном исследовании между КЛ и ХЛ можно объяснить разным числом пациенток в группах. С другой стороны, если ХЛ выполнено в рекомендованном для этой группы расширенном объеме (ГС-БСО с тазовой ЛАЭ), можно сделать допущение о том, что дополнение операции ЛТ не улучшит показатель выживаемости. Но в настоящем исследовании операцию выполняли в

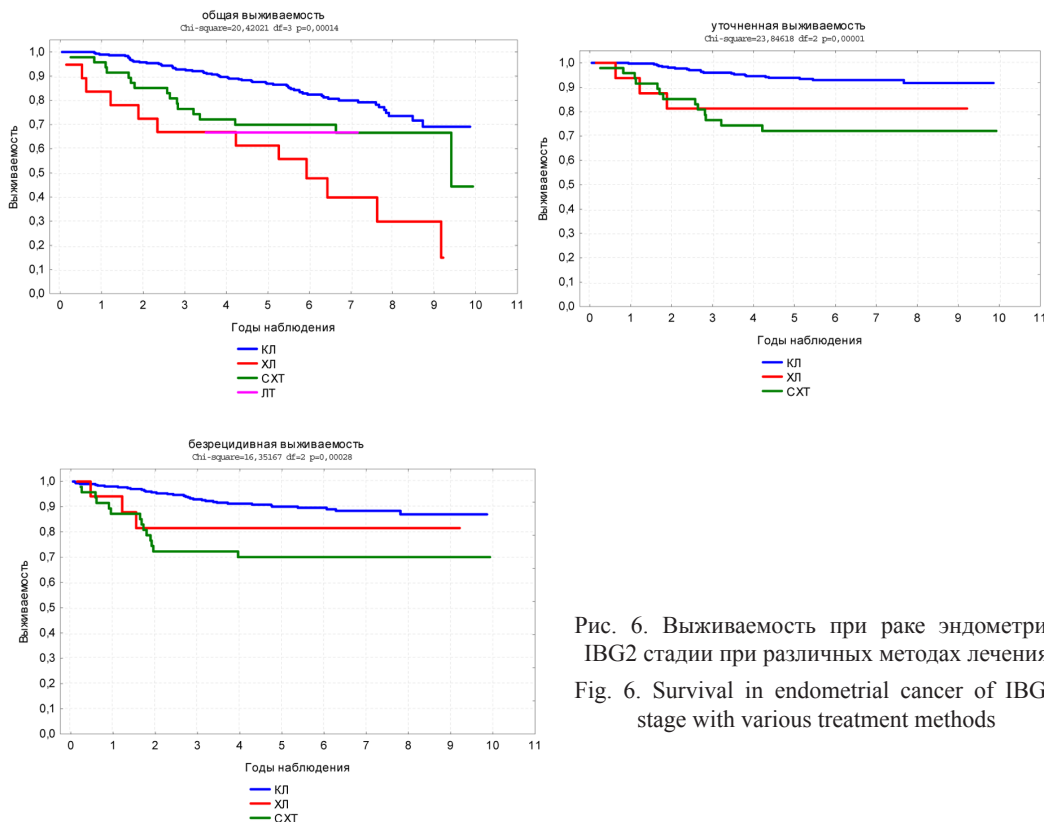


Рис. 6. Выживаемость при раке эндометрия IBG2 стадии при различных методах лечения
 Fig. 6. Survival in endometrial cancer of IBG2 stage with various treatment methods

объеме ГС-БСО без тазовой ЛАЭ, следовательно, делать такое допущение применительно к настоящему исследованию не представляется возможным. По всей видимости, отсутствие различий связано с разным числом пациенток в группах сравнения.

Как видно из табл. 5, несмотря на имеющиеся статистические нюансы ретроспективного исследования, применение КЛ в этой группе предпочтительно.

Разные схемы КЛ применены у 305 пациенток (ПБТ-ХС-ДЛТ – у 219, ПБТ-ХР-ДЛТ – у 13, ПБТ-ХС – у 23, ПБТ-ХР – у 2, ХС-ДЛТ – у 43, ХР-ДЛТ – у 4, ДЛТ-ХС-ДЛТ – у 1). Подавляющему числу женщин лечение проведено по схеме ПБТ-ХС-ДЛТ.

Отсутствие статистически значимых различий при сравнении показателей общей выживаемости при применении всех схем лечения можно объяснить разным числом пациенток в сравниваемых группах. Так, если сравнить все схемы лечения с самой распространенной схемой ПБТ-ХС-ДЛТ по показателю общей выживаемости, то значимых различий не установлено: при ПБТ-ХР-ДЛТ $p = 0,988$, при ПБТ-ХС $p = 0,245$, при ПБТ-ХР $p = 0,559$, при ХС-ДЛТ $p = 0,859$, при ХР-ДЛТ $p = 0,335$, при ДЛТ-ХС-ДЛТ $p = 0,605$. На рис. 7 представлены показатели общей выживаемости при четырех наиболее часто используемых схемах лечения.

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, на рис. 7 хорошо заметно, что показатель выживаемости на 9-м году наблюдения выше при использовании схем лечения с применением адъювантной ДЛТ. Таким образом, если при применении различных методик КЛ статистически значимых различий не получено (ввиду разного числа пациенток), то наблюдается тренд в пользу проведения ДЛТ, которая, как известно, участвует в обеспечении локального и регионарного контроля. Из трех методов КЛ, которые на 9-м году наблюдения имели практически одинаковую эффективность по показателю выживаемости, как было указано выше, наиболее предпочтительно использовать те, которые обеспечивают локальный контроль с применением не более двух методик и регионарный контроль с применением не более одной методики. Этим требованиям отвечает схема ХС-ДЛТ. Лечение по схеме ПБТ-ХС-ДЛТ носило избыточный характер, так как локальный контроль был обеспечен всеми тремя методиками лечения. По этой же причине схема ПБТ-ХР-ДЛТ была примером избыточного лечения в отношении как локального контроля, так и регионарного, поскольку назначалась ДЛТ на область таза после удаления метастатически неизмененных тазовых лимфоузлов. Логично предположить, что прогностическая значимость тазовой ЛАЭ соответствует адъювантной ДЛТ, поэтому необходимо воздерживаться от ДЛТ в случае выполнения ЛАЭ.

Всего в группе КЛ зафиксировано 28 рецидивов у 25 женщин (табл. 6). При лечении по схеме ПБТ-ХС-ДЛТ установлено 8 локальных рецидивов, 3 регионарных рецидива в тазовых лимфоузлах, 1 в забрюшинных лимфоузлах, 5 в легких, 2 случая канцероматоза, по 1 рецидиву в печени и мягких тканях.

Отдаленные метастазы зафиксированы в одном случае в печени после лечения

Таблица 5. Критерии значимости показателя выживаемости (p) при различных методах лечения пациенток с РЭ IBG2 стадии

Table 5. Criteria for significance of the survival rate (p) for different treatment methods patients with endometrial cancer IBG2 stage

Группы сравнения	Выживаемость		
	общая	уточненная	безрецидивная
КЛ и ХЛ	0,000	0,086	0,324
КЛ и СХТ	0,047	0,000	0,000
ХЛ и СХТ	0,027	0,571	0,447

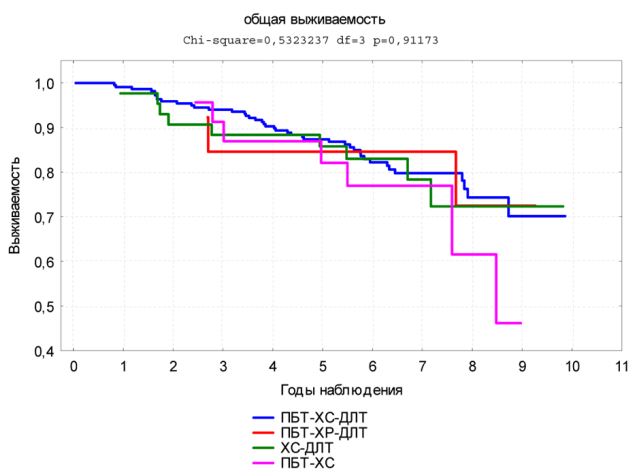


Рис. 7. Общая выживаемость при раке эндометрия IBG2 стадии при наиболее часто применяемых схемах комбинированного лечения

Fig. 7. Overall survival in endometrial cancer of the IBG2 stage with the most commonly used combination treatment regimens

Т а б л и ц а 6. Частота и локализация рецидивов при КЛ РЭ IBG2 стадии

Table 6. Frequency and localization of recurrences in combined treatment of endometrial cancer of IBG2 stage

Схема лечения	Локализация рецидивов				
	Локальные	Тазовые	Забрюшинные	Отдаленные	Итого
ПБТ-ХС-ДЛТ	8	3	1	9	21
ПБТ-ХР-ДЛТ	2	1	1	1	5
ПБТ-ХС	–	–	–	–	–
ПБТ-ХР	–	–	–	–	–
ХС-ДЛТ	1	–	–	1	2
ХР-ДЛТ	–	–	–	–	–
ДЛТ-ХС-ДЛТ	–	–	–	–	–
Всего	11	4	2	11	28

по схеме ПБТ-ХР-ДЛТ и в одном случае в легких после лечения по схеме ХС-ДЛТ. Как видно из табл. 6, локальные рецидивы отмечались в тех группах, в которых проводилась адьювантная ДЛТ (ситуация, обратная той, которая зафиксирована при анализе общей выживаемости). Причем частота локальных рецидивов сопоставима с частотой отдаленных метастазов, хотя в целом в группе промежуточного риска отдаленных метастазов зафиксировано больше, чем локальных рецидивов. Отсутствие локальных рецидивов в других подгруппах КЛ, вероятно, связано с недостаточным числом наблюдений. Неясен механизм развития локальных рецидивов в случаях, когда в этой зоне выполнена операция и дважды до нее и после нее проведена ЛТ, т. е. использованы все возможные методики предотвращения локальных рецидивов. А причиной появления регионарного рецидива в тазовых лимфоузлах после выполнения тазовой ЛАЭ и адьювантной ДЛТ скорее всего можно считать нерадикально и некачественно выполненную расширенную операцию, в частности один из ее этапов – тазовую ЛАЭ.

Как видно из табл. 6, в целом методы КЛ при РЭ IBG2 стадии в Беларуси стандартизованы, несмотря на ряд недостатков. Логично предположить, что и показатели выживаемости по регионам будут отличаться несильно или не будут отличаться вовсе. Однако это не так (рис. 8). Разница в 5-летней общей выживаемости между регионами с самой высокой и самой низкой выживаемостью составила более 25 %, а 5-летняя безрецидивная – более 20 %. Причем после 6 лет на 9-м году наблюдения эта разница только увеличилась. Так, например, общая выживаемость пациенток Минской области статистически значимо выше, чем в Могилевской ($p = 0,000$).

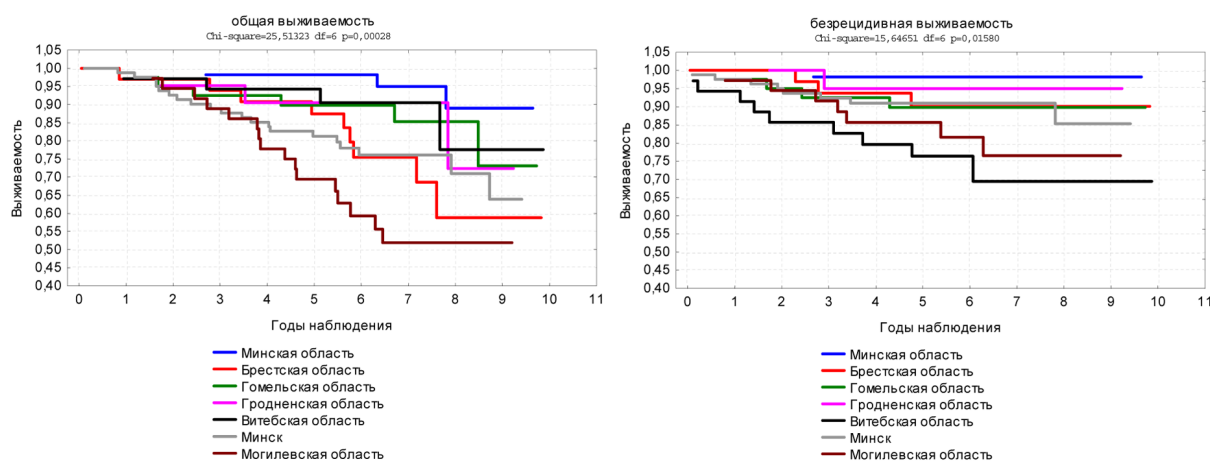


Рис. 8. Общая и безрецидивная выживаемость при РЭ IBG2 стадии по регионам республики в зависимости от применяемой методики КЛ

Fig. 8. General and disease-free survival in endometrial cancer of the IBG2 stage in the regions of the Republic, depending on the applied technique of combined treatment

По показателю безрецидивной выживаемости получены статистически высокозначимые различия между Минской областью как регионом с самой высокой выживаемостью и Витебской областью ($p = 0,000$), значимые различия с Могилевской областью ($p = 0,003$) и Минском ($p = 0,046$), отсутствуют статистически значимые различия с Брестской ($p = 0,100$), Гомельской ($p = 0,07$) и Гродненской ($p = 0,447$) областями.

Значительно отличающиеся показатели выживаемости по регионам могут служить свидетельством качества лечения, особенно безрецидивной выживаемости. Если доверять ретроспективным данным, а оснований этого не делать нет, существуют проблемы в Витебской и Могилевской областях, а также в г. Минске (табл. 7).

Т а б л и ц а 7. Число рецидивов при РЭ IBG2 стадии по регионам

Table 7. Number of relapses at the endometrial cancer of IBG2 stage by regions

Регион	Число пациенток	Число рецидивов (% от общего числа пациенток)
Брестская область	34	2 (2,9)
Витебская область	35	10 (28,6)
Гомельская область	40	1 (2,5)
Гродненская область	21	1 (4,8)
Минск	82	6 (7,3)
Минская область	57	1 (1,8)
Могилевская область	36	7 (19,4)
Всего	305	28 (9,1)

Высокие показатели не только числа, но и частоты рецидивов в ряде регионов высветили проблемы, требующие решения. При этом следует учесть, что методы лечения стандартизованы, а значит, больших отличий быть не должно. Но реальная ситуация показала наличие различий, что может быть связано как с качеством выполняемых операций, так и с качеством проводимой ЛТ.

Заключение. Установлено, что в целом методики лечения РЭ IBG1-2 стадии не соответствуют современным рекомендациям, но при этом результаты лечения можно считать относительно удовлетворительными. Имеется диссонанс в объеме оперативного и назначении адъювантного лечения. Наилучшие результаты лечения получены при КЛ с применением ДЛТ, что ожидаемо, поскольку в подавляющем большинстве случаев выполняли простую ГС-БСО. Вместе с тем имелись случаи как избыточного, так и недостаточного лечения. Согласно результатам настоящего ретроспективного исследования, проведение ХТ не улучшало результатов лечения, а следовательно, она не показана.

При КЛ РЭ IBG1 стадии показатели общей выживаемости при включении в схемы лечения методики ДЛТ оказались значительно выше, а при применении методов, в схеме которых отсутствовал регионарный контроль, результаты были неудовлетворительными. Также не улучшило показатели выживаемости использование более чем одного метода регионарного контроля и более двух методов локального контроля. Однако полученные данные не были подтверждены при анализе показателей безрецидивной выживаемости. Необходимо дальнейшее накопление случаев КЛ, а также проведение проспективных исследований с адекватным и сопоставимым числом пациенток в группах исследования.

При РЭ IBG2 стадии наиболее эффективным является КЛ. Назначение ХТ ухудшает результаты лечения и снижает продолжительность жизни. Операцию в объеме простой ГС-БСО нельзя считать адекватным методом лечения в этой группе. Необходимо оценить прогностическую значимость расширенной операции за счет дополнения простой ГС-БСО тазовой ЛАЭ.

Из различных методов КЛ наилучшие результаты отмечались в тех случаях, когда стандартная операция была дополнена адъювантными воздействиями, обеспечивающими регионарный контроль. К таким методикам относилась ДЛТ на область таза, но только тогда, когда не выполнялась тазовая ЛАЭ. Также можно сделать вывод о том, что совместное применение в схеме

лечения тазовой ЛАЭ и адьювантной ДЛТ на область таза нецелесообразно, поскольку не влияет на показатель выживаемости. Как было указано выше, повысить эффективность лечения можно при использовании одного метода регионарного контроля. Дополнительное облучение зоны удаленных лимфоузлов при отсутствии в них метастазов можно считать избыточным лечением, не приносящим никакой пользы. Учитывая это, а также длительность адьювантной ДЛТ, представляется более предпочтительным в этой группе выполнение тазовой ЛАЭ, которая, по данным литературы, обеспечивает адекватный регионарный контроль без каких-либо последующих воздействий, а к адьювантной ДЛТ следует прибегать в тех случаях, когда по каким-то причинам регионарная ЛАЭ не выполнялась.

Применение локальной БТ до выполнения простой ГС-БСО показало худшие результаты по сравнению с адьювантной ДЛТ, и этот метод лечения можно считать неадекватным. Однако при расширенной операции эта методика представляет интерес, поскольку усиливает локальный контроль гистерэктомии. В данном случае речь может идти только об адьювантной брахитерапии, поскольку все критерии необходимости адьювантного лучевого лечения оцениваются на основании морфологического исследования после операции. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении, чтобы оценить жизнеспособность этой теории.

Установлены также различия в показателях выживаемости при РЭ IBG2 стадии в регионах. Несмотря на то что методы лечения этой стадии РЭ стандартизованы, полученные различия могут быть свидетельством недостаточной эффективности качества лечения в ряде регионов республики. В областях с наиболее низкими показателями выживаемости необходимо обратить внимание на технику операций, насколько адекватно выполнена экстрафасциальная гистерэктомия, на длину резецированной влагиалищной манжеты, на сроки начала, дозы и длительность лучевой терапии, на размеры полей облучения и объем облучаемых тканей, на оборудование для ЛТ и т. д. Возможно, высокая частота рецидивов в регионе обусловлена недостаточным на фоне остальных регионов республики соблюдением этих параметров.

Следует также отметить, что для оценки эффективности методов лечения РЭ IBG1-2 стадии необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований с более высоким уровнем доказательности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Malkasian, G. D. Carcinoma of the endometrium: effect of stage and grade on survival / G. D. Malkasian // *Cancer*. – 1978. – Vol. 41, N 3. – P. 996–1001.
2. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicenter randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma / C. L. Creutzberg [et al.] // *Lancet*. – 2000. – Vol. 355, N 9213. – P. 1404–1411.
3. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecology Oncology Group study / H. M. Keys [et al.] // *Gynecologic Oncology*. – 2004. – Vol. 92, N 3. – P. 744–751.
4. Endometrial cancer: a review and current management: part I. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group / W. M. Burke [et al.] // *Gynecologic Oncology*. – 2014. – Vol. 134, N 2. – P. 385–392.
5. Endometrial cancer: a review and current management: part II. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group / W. M. Burke [et al.] // *Gynecologic Oncology*. – 2014. – Vol. 134, N 2. – P. 393–402.
6. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up / N. Colombo [et al.] // *Intern. J. of Gynecological Cancer*. – 2016. – Vol. 26, N 1. – P. 1–26.
7. McCormick, T. C. Early-stage endometrial cancer: is intravaginal radiation therapy alone sufficient therapy? / T. C. McCormick, H. Cardenes, M. E. Randall // *Brachytherapy*. – 2002. – Vol. 1, N 2. – P. 61–65.
8. External radiotherapy versus vaginal brachytherapy for patients with intermediate risk endometrial cancer / L. L. Lin [et al.] // *Gynecologic Oncology*. – 2007. – Vol. 106, N 1. – P. 215–220.

References

1. Malkasian G. D. Carcinoma of the endometrium: effect of stage and grade on survival. *Cancer*, 1978, vol. 41, no. 3, pp. 996–1001. DOI: 10.1002/1097-0142(197803)41:3<996::AID-CNCR2820410330>3.0.CO;2-A
2. Creutzberg C. L., van Putten W. L., Koper P. C., Lybeert M. L., Jobsen J. J., Wárlám-Rodenhuis C. C., De Winter K. A., Lutgens L. C., van den Bergh A. C., van de Steen-Banasik E., Beerman H., van Lent M. Surgery and postoperative ra-

diotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. *Lancet*, 2000, vol. 355, no. 9213, pp. 1404–1411. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02139-5

3. Keys H. M., Roberts J. A., Brunetto V. L., Zaino R. J., Spirtos N. M., Bloss J. D., Pearlman A., Maiman M. A., Bell J. G. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecology Oncology Group study. *Gynecologic Oncology*, 2004, vol. 92, no. 3, pp. 744–751. DOI: 10.1016/j.ygyno.2003.11.048

4. Burke W. M., Orr J., Leitao M., Salom E., Gehrig P., Olawaiye A. B., Brewer M., Boruta D., Vilella J., Herzog T., Abu Shahin F. Endometrial cancer: a review and current management: part I. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group. *Gynecologic Oncology*, 2014, vol. 134, no. 2, pp. 385–392. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.05.018

5. Burke W. M., Orr J., Leitao M., Salom E., Gehrig P., Olawaiye A. B., Brewer M., Boruta D., Vilella J., Herzog T., Abu Shahin F. Endometrial cancer: a review and current management: part II. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group. *Gynecologic Oncology*, 2014, vol. 134, no. 2, pp. 393–402. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.06.003

6. Colombo N., Creutzberg C., Amant F., Bosse T., González-Martín A., Ledermann J., Marth C., Nout R., Querleu D., Mirza M. R., Sessa C. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2016, vol. 26, no. 1, pp. 2–30. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000609

7. McCormick T. C., Cardenas H., Randall M. E. Early-stage endometrial cancer: is intravaginal radiation therapy alone sufficient therapy? *Brachytherapy*, 2002, vol. 1, no. 2, pp. 61–65. DOI: 10.1016/S1538-4721(02)00012-0

8. Lilie L. L., Mutch D. G., Rader J. S., Powell M. A., Grigsby P. W. External radiotherapy versus vaginal brachytherapy for patients with intermediate risk endometrial cancer. *Gynecologic Oncology*, 2007, vol. 106, no. 1, pp. 215–220. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.03.024

Информация об авторах

Мавричев Сергей Анатольевич – канд. мед. наук, заведующий лабораторией. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, а/г Лесной, Минский район, Минская область, Республика Беларусь). E-mail: mavrichev_@tut.by.

Красный Сергей Анатольевич – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, а/г Лесной, Минский район, Минская область, Республика Беларусь). E-mail: sergeykrasny@tut.by.

Information about the authors

Sergey A. Mavrichev – Ph. D. (Med.), Head of the Department. N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (Lesnoy, 223040, Minsk district, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: mavrichev_@tut.by.

Sergey A. Krasny – Corresponding Member, Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director. N. N. Alexandrov National Cancer Centre (223040, Lesnoy, Minsk district, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: sergeykrasny@tut.by.

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616-002.5:579.873.21:615.281873.21]-07

Поступила в редакцию 17.10.2017

Received 17.10.2017

Г. Л. Гуревич¹, Е. М. Скрыгина¹, М. И. Дюсьмикеева¹, Я. И. Исайкина²

*¹Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,
Минск, Республика Беларусь*

*²Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии,
Боровляны, Республика Беларусь*

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Аннотация. Мультирезистентный туберкулез является одной из актуальных проблем здравоохранения в Республике Беларусь.

Цель исследования – оценка эффективности новых лекарственных средств и схем химиотерапии, а также клеточных технологий как метода аддитивной терапии при лечении пациентов с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (М/ШЛУ-ТБ).

Для оценки эффективности лечения на основании когортного анализа было отобрано 416 человек, которым были назначены новые схемы химиотерапии. Мультирезистентный туберкулез у пациентов выявляли с помощью оптимизированного алгоритма микробиологической диагностики с применением молекулярно-генетических методов. Разработана методика аутологичной трансплантации мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, входящая в комплексную схему лечения пациентов с М/ШЛУ-ТБ.

Предварительные результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности новых противотуберкулезных схем, а также клеточной технологии на фоне индивидуализированной химиотерапии в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза. При этом установлено, что бедаквилин и деламанид эффективны в сочетании с оптимизированными фоновыми схемами лечения, состоящими в том числе из перепрофилированных противотуберкулезных лекарственных средств, и вызывают незначительное количество побочных явлений.

Ключевые слова: туберкулез, множественная и широкая лекарственная устойчивость, противотуберкулезная терапия, аутологичная трансплантация, мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, эффективность лечения

Для цитирования: Результаты лечения мультирезистентного туберкулеза с использованием новых лекарственных средств и клеточных технологий / Г. Л. Гуревич [и др.] // Вес. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 40–54.

H. Hurevich¹, A. Skrahina¹, M. Dziusmikeyeva¹, J. Isaykina²

¹Republican Research and Practical Center for Pulmonology and Tuberculosis, Minsk, Republic of Belarus

*²Republican Research and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology,
Borovlyany, Republic of Belarus*

RESULTS OF MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS TREATMENT USING NEW DRUGS AND CELLULAR TECHNOLOGIES

Abstract. The detection of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis cases has become a major public health problem and an obstacle to effective global tuberculosis control.

We have set the task to improve the effectiveness of treatment of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis using new drugs and developed chemotherapy regimens, as well as cellular technologies as a method of additive therapy. Based on the cohort analysis, the effectiveness of treatment was assessed using new and re-profiled anti-tuberculosis drugs, including Bedaquiline and Delamanid. A method of autologous transplantation of multipotent mesenchymal stromal cells was developed, which was included into the complex therapy of patients. Preliminary results of the conducted studies testify to the high effectiveness of new antituberculosis treatment regimens. Autologous transplantation of multipotent mesenchymal stromal cells against the background of individualized chemotherapy speeds up the conversion of sputum and ultimately significantly improves the final results of treatment of patient. Despite the fact that cellular technologies in the treatment of tuberculosis are not widely used at present, these methods aimed at eliminating the causative agent of tuberculosis and the regeneration of damaged lung tissue will be in great demand in the future, primarily because of

the significant advantage compared with the use of antituberculosis drugs means – the absence of development of resistance of mycobacteria tuberculosis.

Keywords: tuberculosis, multiple and extensively drug-resistance, anti-tuberculosis drugs, new chemotherapy regimens, autologous transplantation, multipotent mesenchymal stromal cells, treatment effectiveness

For citation: Hurevich H., Skrahina A., Dziusmikeyeva M., Isaykina J. Results of multidrug-resistant tuberculosis treatment using new drugs and cellular technologies. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 40–54 (in Russian).

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), туберкулез (ТБ) по-прежнему представляет собой серьезную проблему в странах Европейского региона. Так, в 2015 г. в мире было зарегистрировано (главным образом в странах Восточной и Центральной Европы) 480 тыс. случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) и 190 тыс. смертей, связанных с данной формой ТБ, около 100 тыс. пациентов с МЛУ-ТБ начали лечение [1]. Последние 15 лет число новых случаев заболеваемости ТБ снижалось в среднем на 4,5 % в год, но проблема ТБ по-прежнему остается высокоприоритетной.

ТБ в Европейском регионе все труднее поддается лечению. Показатель успешного лечения впервые выявленных пациентов и лиц с рецидивами ТБ, зарегистрированных в 2014 г., составил 76 %, а пациентов, проходящих повторное лечение, не относящихся к лицам с рецидивами, – 63 %.

В Республике Беларусь с 2005 по 2016 г. уровень заболеваемости ТБ снизился с 51,1 до 34,1 случая на 100 тыс. населения, а уровень смертности – с 12,1 до 3,4. Несмотря на положительную динамику эпидемических показателей, заболеваемость ТБ в Беларуси все еще выше средних показателей по Европейскому региону и продолжает наносить значительный ущерб здоровью населения и экономике страны.

Показатель успешного лечения впервые выявленных пациентов и лиц с рецидивами ТБ, зарегистрированных в 2014 г., составил 87 %, а пациентов, повторно проходящих лечение, не относящихся к лицам с рецидивами, – 71 %, что значительно выше средних показателей по Европейскому региону [2].

Возникновение устойчивости к противотуберкулезным лекарственным средствам (ПТЛС), и, в частности, выявление случаев заболевания МЛУ-ТБ стало основной проблемой здравоохранения в ряде стран и препятствием на пути к эффективному глобальному контролю над ТБ. МЛУ-ТБ определяется как ТБ, вызываемый микобактериями туберкулеза (МБТ), которые являются устойчивыми к изониазиду и рифампицину, т. е. к двум основным ПТЛС первого ряда [3].

В Республике Беларусь отмечается неблагоприятная ситуация по МЛУ-ТБ. Согласно данным ВОЗ, в 2015 г. показатель МЛУ-ТБ среди вновь выявленных пациентов составил 37 %, а среди ранее проходивших лечение – 69 %. Показатель успешного лечения пациентов с МЛУ-ТБ остается ниже заложенного в Плане действий по борьбе с ТБ в Европейском регионе на 2016–2020 гг. целевого показателя в 75 %. Лишь 54 % пациентов, которым в 2014 г. был поставлен диагноз МЛУ-ТБ, были успешно пролечены [4, 5].

В последнее время появилась и распространяется еще более тяжелая форма МЛУ-ТБ – ТБ с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ), характеризующаяся дополнительной устойчивостью к любому из аминогликозидов и фторхинолонов [6]. Среди вновь выявленных пациентов доля ШЛУ-ТБ составила 7,6 %, среди ранее леченных – 16,1 % [7].

Возможности химиотерапевтического лечения множественно/широко лекарственно-устойчивого туберкулеза (М/ШЛУ-ТБ) крайне ограничены. Успех лечения варьируется от 22 до 68 %, смертность – от 4 до 37 %. Кроме того, показатель количества рецидивов заболевания после лечения остается достаточно высоким [8]. Лечение М/ШЛУ-ТБ длительное, дорогостоящее и характеризуется высокой частотой нежелательных явлений [9–11]. Основная трудность заключается в подборе по меньшей мере четырех эффективных лекарственных средств [12–14].

Предыдущий поэтапный подход, основанный на иерархическом использовании противотуберкулезных лекарственных средств первой и второй линии, классифицированных по 5 груп-

пам, недавно был изменен ВОЗ. Новая классификация включает 4 группы лекарств: А – фторхинолоны; В – инъекционные ПТЛС второй линии; С – другие активные ПТЛС второй линии; D – дополнительные ПТЛС, подразделяемые на подгруппы D1, D2 и D3 [15, 16].

С июня 2015 г. в Республике Беларусь для лечения пациентов с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ начали применять схемы лечения с использованием новых и перепрофилированных ПТЛС, таких как бедаквилин (Bdq), клофазимин (Cfz), линезолид (Lzd), имипенем + циластатин (Imp), амокси-клав (Amx/Clv), с декабря 2016 г. в противотуберкулезные схемы начали включать делама-нид (Dlm).

В настоящее время отсутствуют достоверные данные об эффективности, безопасности схем, содержащих новые и перепрофилированные ПТЛС, и о переносимости последних. Например, информация, доступная сегодня по бедаквилину и деламаниду, по-прежнему ограничена исследованиями второй фазы клинических испытаний в относительно небольших когортах, самая крупная из которых насчитывала не более 233 пациентов [17–22].

Принимая во внимание опасения, связанные с нежелательными явлениями, возникающими на фоне приема бедаквилина и деламанида (в частности, удлинение интервала QTcF, потенциально повышенный риск при добавлении к фторхинолонам (моксифлоксацину, левофлоксацину, офлофлоксацину), клофазимину, метадону и др.), кроме предусмотренных регистрационными испытаниями необходимы дополнительные доказательства их безопасности [23–25].

Помимо введения в режимы химиотерапии новых ПТЛС (эта возможность при М/ШЛУ-ТБ крайне ограничена) постоянно идет поиск эффективных методов воздействия на иммунологические и регенеративные процессы макроорганизма. Одним из современных терапевтических подходов является цитотерапия мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками (ММСК).

Согласно результатам ранее проведенных доклинических исследований, ММСК обладают антимикробным эффектом. Так, R. Meisel с соавт. [26] показали, что стимуляция человеческих ММСК воспалительными цитокинами индуцирует широкий спектр антимикробных эффекторных функций, запускаемых индолеамин-2-3-диоксигеназой (IDO). По данным S. van Linthout с соавт. [27], ММСК снижают также оксидативный стресс при экспериментальном остром коксаквирусном эндокардите у морских свинок. Кроме того, ММСК усиливают фагоцитоз и бактериальный клиренс посредством регуляции генов воспаления и фагоцитоза в экспериментальной модели сепсиса [28, 29].

Как показано ранее, большинство ММСК, введенных внутривенно, из-за своих размеров и специфических адгезивных свойств попадает в легкие и остается в них [30–34]. Потенциальный терапевтический эффект репарации/регенерации легочной ткани показан в ряде преклинических экспериментальных работ по применению ММСК при синдроме острого повреждения легких (эндотоксин- и блеомицин-индуцированном повреждении легких) [35, 36]. Показан также эффект ММСК в отношении предотвращения формирования фиброза легких [37, 38]. Аутологичная трансплантация ММСК восстанавливает популяцию стромальных клеток в различных органах, в том числе и в легких [26]. А кроме того, эти клетки являются источником цитокинов и ростовых факторов, которые участвуют в регуляции иммунного ответа, а также в развитии регенераторных процессов в поврежденной ткани легкого [27–29].

Целесообразность разработки и использования клеточных технологий определяется уникальной способностью возбудителя туберкулеза к мутации и приобретению устойчивости к все новым и новым лекарственным средствам, в том числе и недавно созданным.

Перспективность применения ММСК в цитотерапии обусловлена их следующими свойствами: легкостью получения, высоким пролиферативным потенциалом, генетической стабильностью, воспроизводимостью основных характеристик (способностью к дифференцировке, миграционной активностью) от пассажа к пассажи.

Цель исследования – оценка эффективности новых лекарственных средств и схем химиотерапии, а также клеточных технологий как метода аддитивной терапии при лечении пациентов с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.

Материалы и методы исследования. I. Эффективность лечения с использованием новых и перепрофилированных ПТЛС оценивали на основании когортного анализа в соответствии с «Руководством по мониторингу и оценке противотуберкулезных мероприятий в Республике Беларусь», утвержденным Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 08.11.2012 № 1323.

По решению Республиканского консилиума по МЛУ-ТБ с июня 2015 г. по сентябрь 2017 г. противотуберкулезную терапию новыми схемами лечения начали 416 пациентов: с включением Bdq – 370 (89 %) человек, с включением Dlm – 39 (9 %), с включением Bdq и Dlm – 7 (2 %).

Выявление М/ШЛУ-ТБ осуществляли посредством микробиологического и молекулярно-генетического исследования двух образцов мокроты, последовательно взятых с интервалом 8–24 ч, и рентгенологического исследования. Микробиологическую диагностику выполняли в соответствии с «Руководством по лабораторной диагностике туберкулеза», утвержденным Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 22.03.2017 № 377.

Для сокращения времени установления диагноза в соответствии с «Клиническим руководством по ведению туберкулеза и его лекарственно-устойчивых форм», утвержденным Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30.05.2017 № 601, был внедрен алгоритм микробиологической диагностики с включением молекулярно-генетических методов, позволяющих определить модель лекарственной чувствительности/устойчивости в течение 2–48 ч (рис. 1).

II. Для разработки метода аутологичной трансплантации ММСК и включения его в комплексную терапию пациентов с М/ШЛУ-ТБ обследован 61 человек с М/ШЛУ-ТБ. Всем пациентам проведено тестирование лекарственной чувствительности (ТЛЧ) МБТ. Определена модель устойчивости к ПТЛС первого и второго ряда (методы определения описаны выше) и назначена индивидуализированная химиотерапия (ИХТ) с учетом результатов ТЛЧ в соответствии с рекомендациями ВОЗ и национальным клиническим руководством по лечению туберкулеза и его

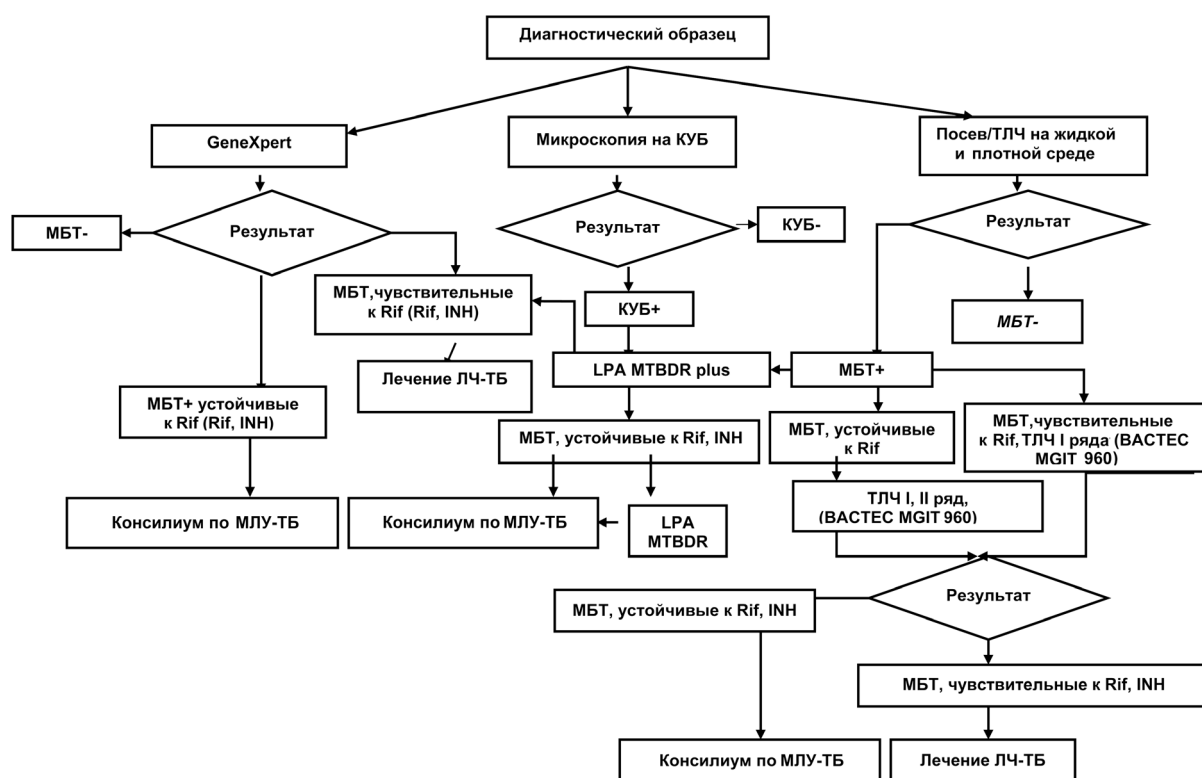


Рис. 1. Алгоритм микробиологической диагностики туберкулеза

Fig. 1. Algorithm of microbiological diagnosis of tuberculosis

лекарственно-устойчивых форм (см. выше). На фоне основного курса ИХТ 31 пациенту проведено дополнительное лечение аутологичными ММСК.

Трансплантат ММСК создавали для каждого пациента индивидуально. Забор костного мозга (КМ) в объеме 50–80 мл проводили в асептических условиях, под местной анестезией, применяя аспирацию (один или несколько проколов в области задней верхней ости подвздошной кости). При получении аутотрансплантата ММСК использовали $55,3 \pm 1,88$ мл КМ, из которого было выделено $(273,17 \pm 41,77) \cdot 10^6$ мононуклеарных клеток (МНК). Последние выделяли из КМ методом разделения по градиенту плотности на Гистопаке 1,077 с последующей двукратной отмывкой в 0,9 %-ном растворе хлорида натрия. Полученные МНК ресуспендировали в среде, содержащей 10 %-ную эмбриональную телячью сыворотку, и в концентрации $(2-3) \cdot 10^6$ /мл переносили во флакон объемом 175 см³. Клетки инкубировали при 37° в 5 % CO₂. Через 48 ч производили смену среды, удаляя клетки, находящиеся в суспензии. При 80–90 %-ном покрытии поверхности флакона прикрепленными клетками среду удаляли, а клетки дезадгезировали с пластика, добавляя 5 мл 0,25 %-ного трипсин-ЭДТА (этилендиаминтетрауксусной кислоты). При переходе всех клеток во взвешенное состояние действие трипсина ингибировали путем добавления эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС). Клетки отмывали в 0,9 %-ном растворе хлорида натрия и в количестве $1 \cdot 10^6$ пересаживали во флаконы объемом 175 см³ (1-й пассаж). Таким образом, было проведено три пассажа, при которых ММСК наращивали *in vitro*. Клетки, снятые с поверхности флаконов последнего пассажа, дважды отмывали в физиологическом растворе и в объеме 20 мл переносили в шприц для реинфузии пациенту. Для получения достаточного количества ММСК продолжительность культивирования составляла от 27 до 44 сут. Количество ММСК на выходе составляло $68,5 (13,2-13,5) \cdot 10^6$, что соответствовало $1,08 \pm 0,11$ ММСК/кг массы пациента.

Перед реинфузией клетки, выращенные *in vitro*, идентифицировали по наличию/отсутствию поверхностных маркеров CD105, CD90, CD44, CD34, CD45, CD14. CD90 антиген экспрессировали 98,7 (75,7–99,9) % клеток, CD105 антиген – 93,9 (75,1–99,5) % клеток, CD44 антиген – 99,7 (71,9–99,9) % клеток. Экспрессия CD45 и CD34 составляла в каждом из полученных образцов ММСК менее 1 %, наличие CD14 антигена перед реинфузией выявлено менее чем у 2 % клеток.

Для аутологичной трансплантации пациенту использовали только свежеприготовленную культуру ММСК, срок приготовления которой до введения составлял 2–4 ч. Обязательным требованием являлось исследование ММСК из каждого пассажа на стерильность. Кроме этого проводили морфологический анализ культур клеток и определение жизнеспособности клеток. Все полученные *in vitro* ММСК были морфологически однородны, имели фибробластоподобную форму и морфологически не проявляли признаков «старения». Жизнеспособность ММСК составляла 98 (95–99) %. При контроле на контаминацию ни в одной клеточной культуре патогены не выявлены.

Реинфузию ММСК проводили в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации (ОИТР). Суспензию ММСК предварительно встряхивали несколько раз (для предотвращения клеточных клампов) и медленно (в течение 5 мин) вводили внутривенно. Наблюдение за пациентом в условиях ОИТР с мониторингом основных витальных функций (пульса, неинвазивного АД через каждые 5 мин, ЭКГ, частоты дыхания, SpO₂, термометрии) продолжалось не менее 3 ч, после чего пациента переводили в отделение для дальнейшего лечения. Осложнений, побочных эффектов, изменений мониторируемых параметров относительно начальных во время инфузии и в ранний постинфузионный период не наблюдалось ни у одного из пациентов.

В данной работе использовали следующие критерии эффективности лечения:

1) пропорциональное соотношение количества пациентов и показателя конверсии мокроты (получение двух подряд отрицательных результатов микроскопии и культуры с промежутком в 1 мес.) после 6 мес. ИХТ;

2) длительность периода бактериовыделения у пациентов с конверсией мокроты;

3) динамика рентгенологической картины после 6 мес. ИХТ. Рентгенограммы грудной клетки, выполненные пациентам непосредственно до начала и после 6 мес. ИХТ, оценивали по балльной системе. Регистрировали патологические изменения: консолидацию легочной ткани (очаговую, инфильтративную), узелковые и милиарные изменения, распад легочной ткани и каверны, фиброз, плевральный выпот. Общий рентгенологический балл (R-балл) рассчитывали по формуле: R-балл = % легочных полей, вовлеченных в патологический процесс, + 40 (если есть распад или каверна);

4) окончательный результат лечения в соответствии с принципами когортного анализа ВОЗ: излечение, лечение завершено, неудача в лечении, прерывание лечения, смерть, перевод в другую когорту.

Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом. Информированное согласие получено от всех пациентов, получивших ММСК в качестве адъювантной терапии М/ШЛУ-ТБ.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы STATISTICA 6.0. Для сравнения групп независимых данных и установления корреляционных взаимосвязей использовали непараметрические методы. Для сопоставления двух групп независимых данных использовали *U*-тест Манна–Уитни, трех и более – метод рангового анализа вариаций по Краскелу–Уоллису. При достоверности различий $p < 0,05$ в дальнейшем проводили парное сравнение между группами, используя *U*-тест Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Сравнение двух групп зависимых данных осуществляли с помощью парного теста Уилкоксона.

Результаты и их обсуждение. I. В табл. 1 представлена характеристика пациентов, получающих терапию с использованием новых и перепрофилированных ПТЛС.

Т а б л и ц а 1. Характеристика пациентов, получающих противотуберкулезную терапию с использованием новых схем ($n=416$)

Table 1. Characteristics of patients receiving antituberculosis therapy with new regimens ($n = 416$)

Впервые выявленные, абс. (%)	Рецидив, абс. (%)	После отрыва, абс. (%)	После первой неудачи, абс. (%)	После повторной неудачи второго ряда, абс. (%)	Другие (паллиативное лечение), абс. (%)
154 (37)	50 (12)	4 (1)	66 (16)	125 (30)	17 (4)

Как видно из табл. 1, большую часть когорты составляли впервые выявленные пациенты (37 %) и лица после повторной неудачи (30 %).

По моделям лекарственной чувствительности пациенты когорты распределились следующим образом: лица с МЛУ-ТБ составили 6 %, с преШЛУ-ТБ с устойчивостью к фторхинолонам – 10, с преШЛУ-ТБ с устойчивостью к инъекционным ПТЛС – 13, с ШЛУ-ТБ – 71 %. У 17 (4 %) человек зафиксирован ВИЧ-ассоциированный туберкулез.

Лечение назначалось по решению Республиканского консилиума по МЛУ-ТБ. Основанием для представления пациентов на консилиум являлось лабораторное установление диагноза М/ШЛУ-ТБ.

В зависимости от модели лекарственной чувствительности применяли следующие варианты новых схем ПТЛС:

- Bdq/Dlm, Cfz, Lzd, Cm/Am/Km, Trd/Cs, (Z);
- Bdq/Dlm, Cfz, Lzd, Mfx, Trd/Cs, Z;
- Bdq/Dlm, Cfz, Lzd, Mfx, Trd/Cs, Imp, Amx/Clv;
- Bdq/Dlm, Cfz, Lzd, Trd/Cs, Imp, Amx/Clv, (Z);
- Bdq, Dlm, Lzd, Cfz, Imp, Amx/Clv;
- Bdq, Dlm, Lzd, Trd, Cfz, Pto;
- Bdq, Dlm, Cfz, Lzd, Imp, Amx/clv, Mfx, Am,

где Bdq – бедаквилин, Dlm – деламанид, Cfz – клофазимин, Lzd – линезолид, Cm – капреомицин, Am – амикацин, Km – канамицин, Trd – теризидон, Cs – циклосерин, Z – пипразинамид, Mfx – моксифлоксацин, Imp – имипенем, Amx/Clv – амоксициллина клавуланат, Pto – протионамид.

Продолжительность интенсивной фазы составляла от 6 до 10 мес. и зависела от времени абациллирования пациента. При переводе на фазу продолжения прием Vd_q и, как правило, Imr с Amx/Clv прекращали и добавляли левофлоксацин или моксифлоксацин. Один из инъекционных ПТЛС (амикацин, канамицин, капреомицин) могли применять 3 раза в неделю в течение всей фазы продолжения при сохранении лекарственной чувствительности МБТ.

Общий курс лечения составлял, в соответствии с рекомендациями ВОЗ и национальным клиническим руководством по лечению ТБ и его лекарственно-устойчивых форм, от 20 до 24 мес.

Продолжительность нахождения на лечении с использованием новых и перепрофилированных ПТЛС пациентов с М/ШЛУ-ТБ на момент исследования составила: менее 6 мес. – 100 человек, 6 мес. и более – 93, 12 мес. и более – 39, 18 мес. и более – 128, 20–24 мес. и более (с завершением лечения) – 56 пациентов.

Количество пациентов, находившихся на лечении более 6 мес., с положительным результатом бактериологического исследования в начале курса лечения составило 289 человек, с положительным результатом бактериоскопического исследования – 124. В данное количество не были включены пациенты, у которых была установлена неудача в лечении, потеря для последующего наблюдения, а также смерть пациента.

Данные о конверсии мокроты представлены на рис. 2.

На рис. 2 показано, что конверсия мокроты по результатам бактериологического исследования наблюдалась в течение 3 мес. терапии у 84 % пациентов (у 58 % – на первом месяце, у 19 % – на втором, у 7 % – на третьем, у 11 % – с четвертого по седьмой месяц), свыше 7 мес. оставались бактериовыделителями 15 (5 %) человек. Конверсия мокроты по результатам бактериоскопии была достигнута у 100 % пациентов в течение 6 мес. (у 73 % – на первом месяце, у 11 % – на втором, у 7 % – на третьем, у 8 % – с четвертого по шестой месяц).

Зарегистрировано 4 неудачных исхода лечения, 8 случаев потери для последующего наблюдения, 5 случаев смерти.

Практически у всех пациентов, получавших лечение с назначением комбинированной противотуберкулезной терапии, включающей новые противотуберкулезные лекарственные средства, было выявлено от одной до нескольких нежелательных реакций (100 и 92 % на фоне комбинированной терапии с бедаквилином и деламанидом соответственно). Большинство нежелательных реакций имели легкую или умеренную степень тяжести.

Наиболее частыми на фоне бедаквалин-содержащей терапии были нарушения со стороны гепатобилиарной системы (повышение уровней аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, билирубина, токсический гепатит), нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (изменения на ЭКГ: удлинение интервала QT, нарушения ритма,

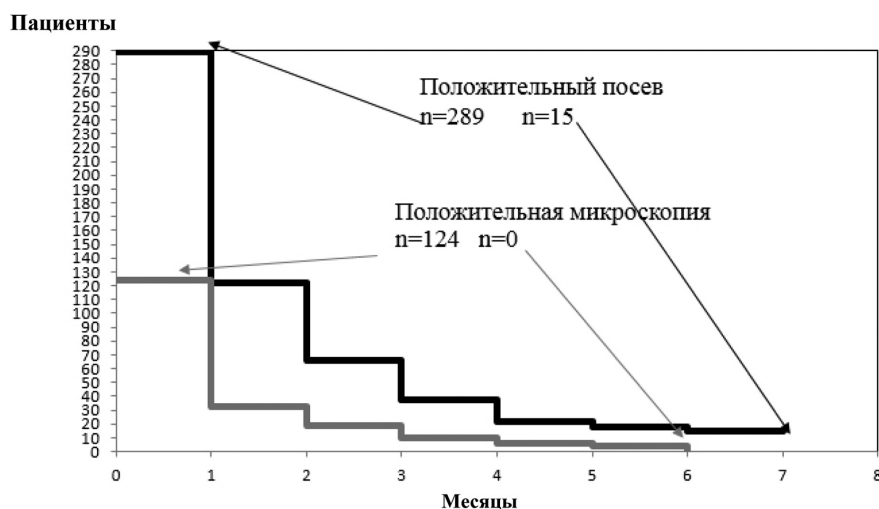


Рис. 2. Конверсия мокроты у пациентов с М/ШЛУ-ТБ, получающих новые схемы лечения

Fig. 2. Conversion of sputum in patients with MDR/XDR-TB in new treatment regimens

неспецифические изменения в миокарде), нарушения метаболизма и обмена веществ (гиперурикемия), нарушения плазменных концентраций электролитов (снижение сывороточных концентраций магния и калия), нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, изжога, рвота, абдоминальные боли), нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей (повышение сывороточной концентрации креатинина, снижение скорости клубочковой фильтрации, токсическая нефропатия), нарушения со стороны центральной нервной системы (головная боль, парестезии, головокружение), психиатрические нарушения (бессонница, тревожное состояние, депрессия, суицидальные мысли), нарушения со стороны системы кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия).

Частота развития серьезных нежелательных реакций не превышала 5 % и включала нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (удлинение интервала QT, нарушения ритма, сердечная недостаточность), нарушения гепатобилиарной системы (токсический гепатит) у пациентов, принимавших бекдаквилин в составе комбинированной терапии, нарушения со стороны иммунной системы (анафилактический шок) у пациентов, принимавших деламанид, и нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей (токсическая нефропатия) в обеих группах. Ни одному пациенту, получившему новые ПТЛС, не было приостановлено и/или прекращено лечение в связи с удлинением интервала QTcF. Нами проводился более тщательный мониторинг ЭКГ, который установил последующую нормализацию интервала QTcF.

У пациентов, принимавших бекдаквилин в составе комбинированной терапии, зарегистрировано 5 летальных исходов, которые были связаны с имевшейся до начала лечения лимфомой головного мозга, острой легочно-сердечной недостаточностью, тромбозом мезентериальных брыжеечных вен, осуществленным суицидом. В 1 случае определена возможная причинно-следственная взаимосвязь с назначенным лечением, в 4 случаях причинно-следственная связь была оценена как сомнительная. Зарегистрирован также 1 летальный исход у пациента с сопутствующей ВИЧ-инфекцией IV степени, принимавшего комбинированную терапию с деламанидом, в связи с развитием менингоэнцефалита неуточненной этиологии через 1,5 мес. после начала лечения.

II. Клинико-рентгенологическая характеристика пациентов с М/ШЛУ-ТБ, которым на фоне ИХТ было назначено лечение с применением аутологичных ММСК, представлена в табл. 2.

Т а б л и ц а 2. Клинико-рентгенологическая характеристика обследуемых пациентов

Table 2. Clinical and X-ray characteristics of patients included in the study

Показатель	Основная группа (ИХТ + ММСК, n =30)	Контрольная группа (ИХТ, n =31)
Пол, м/ж	14/16	22/9
Возраст, Ме (min–max)	33 (20–56)	41 (24–66)
К-во новых/ранее леченных пациентов	9/21	19/12
К-во пациентов с М/ШЛУ	17/13	27/4
К-во предшествующих курсов ХТ ТБ, Ме (min–max)	2 (0–4)	1 (0–2)
К-во предшествующих курсов ХТ М/ШЛУ-ТБ, Ме (min–max)	1 (0–3)	1 (0–2)
Рентгенологическая картина		
Очаг/инфильтрация	30	31
Признаки распада	25	26
Каверны	11	12
Одно/двустороннее поражение	16/14	15/16
Бактериовыделение на момент начала курса ХТ + ММСК		
Микроскопия мазка	4	18
Культура	30	31

П р и м е ч а н и е. ХТ – химиотерапия; ИХТ – индивидуализированная химиотерапия; ММСК – мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки.

Критериями включения пациентов в исследование были:

1) возраст с 21 до 70 лет включительно;
2) диагноз ТБ легких, подтвержденный культурально на жидких или твердых питательных средах;

3) М/ШЛУ-ТБ, подтвержденный результатами ТЛЧ к ПТЛС первого и второго ряда;

4) отсутствие онкологических заболеваний;

5) отсутствие признаков ТБ в других органах, за исключением легких и плевры.

Критериями исключения пациентов из исследования были:

1) ВИЧ-инфекция, инфекция, вызванная вирусами гепатита В и С;

2) признаки любой другой активной инфекции, кроме ТБ;

3) любой онкологический процесс, в том числе в анамнезе;

4) признаки любой органной недостаточности;

5) бронхиальная астма;

6) любая аутоиммунная патология, в том числе в анамнезе;

7) гемоглобин менее 100 г/л;

8) удлинённый QT интервал;

9) трансплантация органов, тканей или клеток в анамнезе;

10) участие на момент включения в исследование или за 6 мес. до его проведения в любом другом клиническом испытании;

11) психическая патология или невозможность получить согласие на исследование;

12) применение на момент включения в исследование или за 6 мес. до его проведения любого препарата, способного модулировать иммунный ответ;

13) алкогольная болезнь;

14) наркомания.

На момент включения в исследование всем пациентам проведено стандартное клинико-лабораторное обследование: ЭКГ, общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, рентгенография органов грудной клетки. Кроме того, у 4 человек из основной группы диагноз был подтвержден бактериологически, а у 18 из контрольной группы в начале ИХТ получен положительный результат микроскопии мазка мокроты на кислотоустойчивые бактерии (КУБ). В основной группе 9 пациентов были зарегистрированы как впервые выявленные, 21 – как ранее леченные; в контрольной группе – 19 как новые, 12 – как ранее леченные.

При проведении сравнительного анализа результатов лечения пациентов с М/ШЛУ-ТБ с применением аутологичных ММСК на фоне ИХТ было установлено, что показатели конверсии мокроты (получение двух подряд отрицательных результатов культуры с промежутком в 1 мес.) после 6 мес. ИХТ были достоверно выше в группе пациентов, получивших ММСК, по сравнению с таковым в контроле (90 и 68 % соответственно, относительный риск (ОР) (95 %-ный доверительный интервал (ДИ)) – 1,328 (0,014–1,741), $p = 0,039$). Длительность периода бактериовыде-

Т а б л и ц а 3. Результаты лечения пациентов с М/ШЛУ-ТБ

Table 3. Results of treatment of patients with MDR/XDR-TB

Группа	Конверсия мокроты за 6 мес. (культура)		Длительность бактериовыделения у пациентов с конверсией мокроты, сут (min–max)
	абс.	%	
Основная (ИХТ + ММСК)	27 ($n = 30$)	90	32 (27–156) ($n = 27$)
Контрольная (ИХТ)	21 ($n = 31$)	68	63 (28–178) ($n = 22$)
	ОР (95 % ДИ) = 1,328 (0,014–1,741), $p = 0,039$		U -тест Манна–Уитни, $p = 0,036$

П р и м е ч а н и е. ОР – относительный риск (95 % ДИ); ИХТ – индивидуализированная химиотерапия; ММСК – мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки.

ления у пациентов с конверсией мокроты в культуре была значительно короче у пациентов, получивших ММСК в качестве адьювантной терапии, и по сравнению с контролем и составила 32 (27–156) и 63 (28–178) сут соответственно, $p = 0,036$ (табл. 3).

Динамика рентгенологической картины после 6 мес. ИХТ, оцениваемая по балльной системе, показала, что в целом рентгенологические улучшения в процессе лечения были свойственны пациентам обеих групп. R-балл достоверно снижался как у пациентов, получивших ММСК (медиана (25–75-й процентиля) – 55 (10; 65) и 10 (5; 55), $p < 0,001$), так и у пациентов, получавших только ИХТ, – 50 (20; 65) и 25 (10; 60), $p = 0,013$. Количество пациентов с положительной рентгенодинамикой за 6-месячный период лечения было выше, хотя и недостоверно, в группе пациентов, получивших ММСК, по сравнению с контролем – 77 и 58 %, $p = 0,129$. Степень улучшения рент-

Т а б л и ц а 4. Результаты лечения пациентов с М/ШЛУ-ТБ (рентгенологическая динамика)

Table 4. Results of treatment of patients with MDR/XDR-TB (X-ray dynamics)

Показатель	Основная группа (ИХТ + ММСК)	Контрольная группа (ИХТ)	<i>p</i> -value
R-балл ₀ , Ме (25 %–75 %)	55 (10; 65)	50 (20; 65)	<i>U</i> -тест Манна–Уитни, $p = 0,415$
R-балл ₆ , Ме (25 %–75 %)	10 (5; 55)	25 (10; 60)	<i>U</i> -тест Манна–Уитни, $p = 0,383$
	<i>t</i> -тест Уилкоксона, $p < 0,001$	<i>t</i> -тест Уилкоксона, $p = 0,013$	
К-во пациентов с улучшением рентгенограммы	23 (77 %) ($n = 30$)	18 (58 %) ($n = 31$)	ОР (95 % ДИ) = 1,32 (0,922–1,889), $p = 0,129$
Степень улучшения рентгенограммы (R-балл ₀ –R-балл ₆), балл, Ме (25 %–75 %)	15 (5; 45) ($n = 23$)	10 (5; 20) ($n = 18$)	<i>U</i> -тест Манна–Уитни $p = 0,821$

Примечание. Ме (25 %–75 %) – медиана (25–75-й процентиля); ИХТ – индивидуализированная химиотерапия; ММСК – мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки; R-балл₀ – рентгенологический балл до начала ИХТ; R-балл₆ – рентгенологический балл после 6 мес. ИХТ.

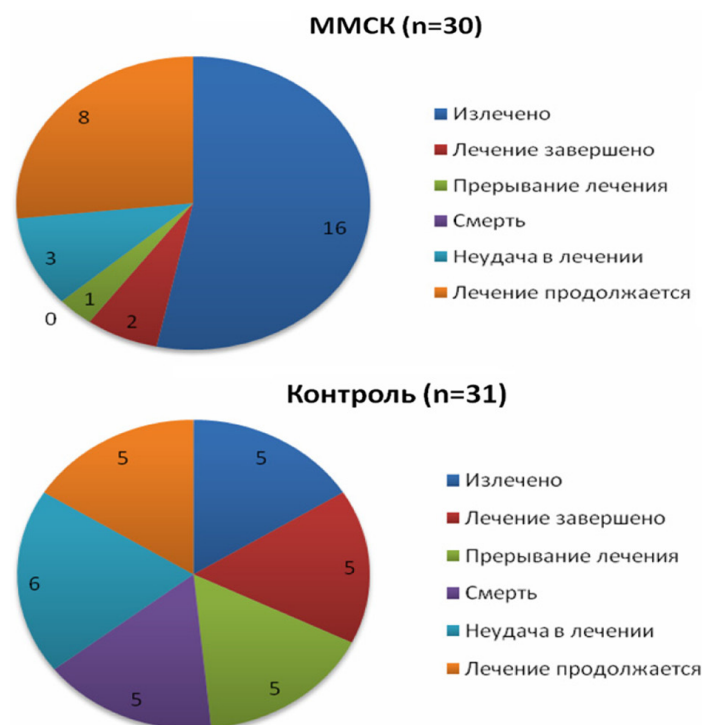


Рис. 3. Результаты когортного анализа у пациентов с М/ШЛУ-ТБ

Fig. 3. Results of cohort analysis of MDR/XDR-TB

генограмм, оцениваемая по снижению рентгенологического балла, была также выше, хотя и недостоверно, у пациентов, получивших ММСК (медиана (25–75-й процентиля) – 15 (5; 45) и 10 (5; 20), $p = 0,821$) (табл. 4).

Когортный анализ результатов лечения показал достоверное преимущество применения ММСК при М/ШЛУ-ТБ (рис. 3).

Без учета пациентов, продолжающих лечение, успешное лечение (излечение + лечение завершено) наблюдалось у 18 (82 %) из 22 пациентов из группы ИХТ + ММСК и только у 10 (38 %) из 26 пациентов из группы ИХТ (ОР (95 % ДИ) – 2,127 (1,250; 3,595), $p = 0,0048$).

Заключение. Предварительные результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой эффективности новых схем лечения М/ШЛУ-ТБ. При этом установлено, что Bdq и Dlm эффективны в сочетании с оптимизированными фоновыми схемами лечения, включающими в том числе и репрофилированные ПЛТС.

Несмотря на то что значительное количество пациентов находилось на симптоматической терапии из-за предыдущей неудачи лечения, профиля лекарственной устойчивости МБТ, резко ограничивающего терапевтические возможности, и непереносимости ПЛТС, связанной с их токсичностью или с влиянием всех указанных выше факторов, литературные данные о том, что Bdq и Dlm хорошо переносятся, а нежелательные реакции встречаются реже, чем считалось ранее, подтверждаются нашими исследованиями. Известно, что оба новых ПЛТС вызывают удлинение интервала QTcF, что может приводить к аритмии и внезапной смерти. Более того, они часто применяются с фторхинолонами и клофазимином, которые, как известно, также увеличивают интервал QTcF. В то же время результаты нашего исследования показывают, что риск значительно ниже, чем указывается в доступных литературных источниках, хотя роль многих лекарственных средств с потенциалом удлинения QTcF (и их суммированием или синергическим эффектом) еще должна быть полностью осмыслена.

Результаты применения аутологичных ММСК при М/ШЛУ-ТБ на фоне ИХТ показывают, что аутоотрансплантат ММСК может быть получен в достаточном количестве путем экспансии в культуре из КМ пациентов с М/ШЛУ-ТБ, получающих терапию ПЛТС. При этом процедура реинфузии ММСК является безопасной и не требует дополнительного медикаментозного сопровождения. Установлено, что применение данного вида клеточной технологии на фоне ИХТ ускоряет конверсию мокроты и в конечном итоге достоверно улучшает конечные результаты лечения пациентов с М/ШЛУ-ТБ.

Следует отметить, что клеточные технологии в лечении ТБ недостаточно широко используются в настоящее время, однако эти методы, направленные на элиминацию МБТ и регенерацию поврежденной легочной ткани, будут широко востребованы в будущем, прежде всего из-за такого существенного преимущества в сравнении с применением ПЛТС, как отсутствие развития резистентности МБТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Global tuberculosis report 2016 / World Health Organization. – Geneva : World Health Organization Publ., 2016. – 214 p.
2. Гуревич, Г. Л. Туберкулез: возбудитель, патогенез, риск заболевания, эпидемиология / Г. Л. Гуревич, О. М. Калечиц // Мир медицины. – 2012. – № 5. – С. 3–4.
3. World Health Organization, the HWO/IUATLD Anti-tuberculosis drug resistance in the world: The WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-tuberculosis Drug Resistance in the World: Forth Global Report. WHO/HTM/TB/2008.394. – Geneva : World Health Organization Publ., 2008. – 64 p.
4. Влияние множественной лекарственной устойчивости на эффективность лечения больных туберкулезом / Е. М. Скрягина [и др.] // Рецепт. – 2010. – № 1. – С. 61–66.
5. Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors / A. Skrahina [et al.] // Bull. of the World Health Organization. – 2013. – Vol. 91, N 1. – P. 36–45.
6. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes / D. Falzon [et al.] // Europ. Respiratory J. – 2013. – Vol. 42, N 1. – P. 156–168.

7. Drug resistance beyond extensively drug resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis / G. B. Migliori [et al.] // *Europ. Respiratory J.* – 2013. – Vol. 42, N 1. – P. 169–179.
8. Frequency of recurrence among MDR-TB cases «successfully» treated with standardised short-course chemotherapy / G. B. Migliori [et al.] // *Intern. J. of Tuberculosis and Lung Disease.* – 2002. – Vol. 6, N 10. – P. 858–864.
9. Costs of tuberculosis disease in the European Union: a systematic analysis and cost calculation / R. Diel [et al.] // *Europ. Respiratory J.* – 2014. – Vol. 43, N 2. – P. 554–565.
10. Caminero, J. A. Classification of antituberculosis drugs: a new proposal based on the most recent evidence / J. A. Caminero, A. Scardigli // *European Respiratory J.* – 2014. – Vol. 46, N 4. – P. 887–893.
11. Sotgiu, G. Linezolid to treat MDR-/XDR-Tuberculosis: available evidence and future scenarios / G. Sotgiu, E. Pontali, G. B. Migliori // *Europ. Respiratory J.* – 2015. – Vol. 45, N 1. – P. 25–29.
12. Tuberculosis: cost of illness in Germany / R. Diel [et al.] // *Europ. Respiratory J.* – 2012. – Vol. 40, N 1. – P. 143–151.
13. First tuberculosis cases in Italy resistant to all tested drugs / G. B. Migliori [et al.] // *Eurosurveillance (Weekly releases).* – 2007. – Vol. 12, N 5. – E070517.1.
14. Bedaquiline and MDR-TB: a systematic and critical analysis of the evidence / E. Pontali [et al.] // *Europ. Respiratory J.* – 2016. – Vol. 47, N 2. – P. 394–402.
15. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update / D. Falzon [et al.] // *Europ. Respiratory J.* – 2011. – Vol. 38, N 3. – P. 516–528.
16. Caminero, J. A. Classification of antituberculosis drugs: a new proposal based on the most recent evidence / J. A. Caminero, A. Scardigli // *Europ. Respiratory J.* – 2015. – Vol. 46, N 4. – P. 887–893.
17. Bedaquiline in the treatment of multi- and extensively drug-resistant tuberculosis / A. S. Pym [et al.] // *Europ. Respiratory J.* – 2016. – Vol. 47, N 2. – P. 564–574.
18. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis / A. H. Diacon [et al.] // *New England J. of Medicine.* – 2009. – Vol. 360, N 23. – P. 2397–2405.
19. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline / A. H. Diacon [et al.] // *New England J. of Medicine.* – 2014. – Vol. 371, N 8. – P. 723–732.
20. Compassionate use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: interim analysis of a French cohort / L. Guglielmetti [et al.] // *Clinical Infectious Diseases.* – 2015. – Vol. 60, N 2. – P. 188–194.
21. Treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline in a high HIV prevalence setting: an interim cohort analysis / N. Ndjeka [et al.] // *Intern. J. of Tuberculosis and Lung Disease.* – 2015. – Vol. 19, N 8. – P. 979–985.
22. Bedaquiline in MDR/XDR-TB cases: first experience on compassionate use / S. Tiberi [et al.] // *Europ. Respiratory J.* – 2014. – Vol. 43, N 1. – P. 289–292.
23. First case of extensively drug-resistant tuberculosis treated with both delamanid and bedaquiline / M. Tadolini [et al.] // *Europ. Respiratory J.* – 2016. – Vol. 48, N 3. – P. 935–938.
24. Wallis, R. S. Cardiac safety of extensively drug-resistant tuberculosis regimens including bedaquiline, delamanid and clofazimine / R. S. Wallis // *Europ. Respiratory J.* – 2016. – Vol. 48, N 5. – P. 1526–1527.
25. Cardiac safety of extensively drug-resistant tuberculosis regimens including bedaquiline, delamanid and clofazimine / M. Tadolini [et al.] // *Europ. Respiratory J.* – 2016. – Vol. 48, N 5. – P. 1527–1529.
26. Human but not murine multipotent mesenchymal stromal cells exhibit broad-spectrum antimicrobial effector function mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase / R. Meisel [et al.] // *Leukemia.* – 2011. – Vol. 25, N 4. – P. 648–654.
27. Mesenchymal stem cells improve murine acute coxsackievirus B3-induced myocarditis / S. Van Linthout [et al.] // *Europ. Heart J.* – 2010. – Vol. 32, N 17. – P. 2168–2178.
28. Mesenchymal stem cells reduce inflammation while enhancing bacterial clearance and improving survival in sepsis / Sh. H. J. Mei [et al.] // *Amer. J. of Respiratory and Critical Care Medicine.* – 2010. – Vol. 182, N 8. – P. 1047–1057.
29. Antibacterial effect of human mesenchymal stem cells is mediated in part from secretion of the antimicrobial peptide LL-37 / A. Krasnodembskaya [et al.] // *Stem Cells.* – 2010. – Vol. 28, N 12. – P. 2229–2238.
30. Stem cell transplantation: the lung barrier / S. Schrepfer [et al.] // *Transplantation Proc.* – 2007. – Vol. 39, N 2. – P. 573–576.
31. *Ex vivo* glycan engineering of CD44 programs human multipotent mesenchymal stromal cell trafficking to bone / R. Sackstein [et al.] // *Nature Medicine.* – 2008. – Vol. 14, N 2. – P. 181–187.
32. The dynamic in vivo distribution of bone marrow-derived mesenchymal stem cells after infusion. / J. Gao [et al.] // *Cells Tissues Organs.* – 2001. – Vol. 169, N 1. – P. 12–20.
33. Systemic delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to the infarcted myocardium: feasibility, cell migration, and body distribution. / I. M. Barbash [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108, N 7. – P. 863–868.
34. Intravenous hMSCs improve myocardial infarction in mice because cells embolized in lung are activated to secrete the anti-inflammatory protein TSG-6 / R. H. Lee [et al.] // *Cell Stem Cell.* – 2009. – Vol. 5, N 1. – P. 54–63.
35. Therapeutic potential of mesenchymal stem cells for severe acute lung injury / M. A. Matthay [et al.] // *Chest.* – 2010. – Vol. 138, N 4. – P. 965–972.
36. Intrapulmonary delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves survival and attenuates endotoxin-induced acute lung injury in mice / N. Gupta [et al.] // *J. of Immunology.* – 2007. – Vol. 179, N 3. – P. 1855–1863.
37. Therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal stem cells engraftment on bleomycin-induced lung injury in rats / F. Zhao [et al.] // *Transplantation Proc.* – 2008. – Vol. 40, N 5. – P. 1700–1705.
38. Mesenchymal stem cell engraftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects / L. A. Ortiz [et al.] // *Proc. of the Nat. Acad. of Sciences.* – 2003. – Vol. 100, N 14. – P. 8407–8411.

References

1. *Global tuberculosis report 2016*. Geneva, World Health Organization Publ., 2016. 214 p.
2. Gurevich G. L., Kalechits O. M. Tuberculosis: pathogen, pathogenesis, risk of disease, epidemiology. *Mir meditsiny* [World of Medicine], 2012, no. 5, pp. 3–4 (in Russian).
3. *World Health Organization, the HWO/IUATLD Anti-tuberculosis drug resistance in the world: The WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-tuberculosis Drug Resistance in the World: Forth Global Report. WHO/HTM/TB/2008.394*. Geneva, World Health Organization Publ., 2008. 64 p.
4. Skryagina E. M., Astrovko A. P., Gurevich G. L., Dyus'mikeeva M. I., Skryagin A. E., Zalutskaya O. M., Solodovnikova V. V. The effect of multiple drug resistance on the effectiveness of treatment of patients with tuberculosis. *Retsept = Recipe*, 2010, no. 1, pp. 61–66 (in Russian).
5. Skrahina A., Hurevich H., Zalutskaya A., Sahalchik E., Astrauko A., Hoffner S., Rusovich V., Dadu A., de Colombani P., Dara M., van Gemert W., Zignol M. Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors. *Bulletin of the World Health Organization*, 2013, vol. 91, no. 1, pp. 36–45. DOI: 10.2471/blt.12.104588
6. Falzon D., Gandhi N., Migliori G. B., Sotgiu G., Cox H., Holtz T. H., Hollm-Delgado M. G., Keshavjee S., DeRiemer K., Centis R., D'Ambrosio L., Lange C. G., Bauer M., Menzies D. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes. *European Respiratory Journal*, 2013, vol. 42, no. 1, pp. 156–168. DOI: 10.1183/09031936.00134712
7. Migliori G. B., Sotgiu G., Gandhi N. R., Falzon D., DeRiemer K., Centis R., Hollm-Delgado M. G., Palmero D., Pérez-Guzmán C., Vargas M. H., D'Ambrosio L., Spanevello A., Bauer M., Chan E. D., Schaaf H. S., Keshavjee S., Holtz T. H., Menzies D. Drug resistance beyond extensively drug resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis. *European Respiratory Journal*, 2013, vol. 42, no. 1, pp. 169–179. DOI: 10.1183/09031936.00136312
8. Migliori G. B., Espinal M., Danilova I. D., Punga V. V., Grzemska M., Raviglione M. C. Frequency of recurrence among MDR-TB cases «successfully» treated with standardised short-course chemotherapy. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2002, vol. 6, no. 10, pp. 858–864.
9. Diel R., Vandeputte J., de Vries G., Stillo J., Wanlin M., Nienhaus A. Costs of tuberculosis disease in the European Union: a systematic analysis and cost calculation. *European Respiratory Journal*, 2014, vol. 43, no. 2, pp. 554–565. DOI: 10.1183/09031936.00079413
10. Caminero J. A., Scardigli A. Classification of antituberculosis drugs: a new proposal based on the most recent evidence. *European Respiratory Journal*, 2015, vol. 46, no. 4, pp. 887–893. DOI: 10.1183/13993003.00432-2015
11. Sotgiu G., Pontali E., Migliori G. B. Linezolid to treat MDR-/XDR-Tuberculosis: available evidence and future scenarios. *European Respiratory Journal*, 2015, vol. 45, no. 1, pp. 25–29. DOI: 10.1183/09031936.00145014
12. Diel R., Rutz S., Castell S., Schaberg T. Tuberculosis: cost of illness in Germany. *European Respiratory Journal*, 2012, vol. 40, no. 1, pp. 143–150. DOI: 10.1183/09031936.00204611
13. Migliori G. B., de Iaco G., Besozzi G., Centis R., Cirillo D. M. First tuberculosis cases in Italy resistant to all tested drugs. *Eurosurveillance (Weekly releases)*, 2007, vol. 12, no. 5, E070517.1.
14. Pontali E., Sotgiu G., D'Ambrosio L., Centis R., Migliori G. B. Bedaquiline and MDR-TB: a systematic and critical analysis of the evidence. *European Respiratory Journal*, 2016, vol. 47, no. 2, pp. 394–402. DOI: 10.1183/13993003.01891-2015
15. Falzon D., Jaramillo E., Schünemann H. J., Arentz M., Bauer M., Bayona J., Blanc L., Caminero J. A., Daley C. L., Duncombe C., Fitzpatrick C., Gebhard A., Getahun H., Henskens M., Holtz T. H., Keravec J., Keshavjee S., Khan A. J., Kulier R., Leimane V., Lienhardt C., Lu C., Mariandyshev A., Migliori G. B., Mirzayev F., Mitnick C. D., Nunn P., Nwagboniwe G., Oxlade O., Palmero D., Pavlinac P., Quelapio M. I., Raviglione M. C., Rich M. L., Royce S., Rüsç-Gerdes S., Salakaia A., Sarin R., Sculier D., Varaine F., Vitoria M., Walson J. L., Wares F., Weyer K., White R. A., Zignol M. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. *European Respiratory Journal*, 2011, vol. 38, no. 3, pp. 516–528. DOI: 10.1183/09031936.00073611
16. Caminero J. A., Scardigli A. Classification of antituberculosis drugs: a new proposal based on the most recent evidence. *European Respiratory Journal*, 2015, vol. 46, no. 4, pp. 887–893. DOI: 10.1183/13993003.00432-2015
17. Pym A. S., Diacon A. H., Tang Sh.-J., Conradie F., Danilovits M., Chuchottaworn C., Vasilyeva I., Andries K., Bakare N., de Marez T., Haxaire-Theeuwes M., Lounis N., Meyvisch P., van Baelen B., van Heeswijk R. P. G., Dannemann B. Bedaquiline in the treatment of multi- and extensively drug-resistant tuberculosis. *European Respiratory Journal*, 2016, vol. 47, no. 2, pp. 564–574. DOI: 10.1183/13993003.00724-2015
18. Diacon A. H., Pym A., Grobusch M., Patientia R., Rustomjee R., Page-Shipp L., Pistorius C., Krause R., Bogoshi M., Churchyard G., Venter A., Allen J., Palomino J. C., De Marez T., van Heeswijk R. P., Lounis N., Meyvisch P., Verbeeck J., Parys W., de Beule K., Andries K., Mc Neeley D. F. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 2009, vol. 360, no. 23, pp. 2397–2405. DOI: 10.1056/NEJMoa0808427.
19. Diacon A. H., Pym A., Grobusch M. P., de los Rios J. M., Gotuzzo E., Vasilyeva I., Leimane V., Andries K., Bakare N., De Marez T., Haxaire-Theeuwes M., Lounis N., Meyvisch P., De Paepe E., van Heeswijk R. P., Dannemann B. Multidrug-

resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *New England Journal of Medicine*, 2014, vol. 371, no. 8, pp. 723–732. DOI: 10.1056/NEJMoa1313865

20. Guglielmetti L., Le Dù D., Jachym M., Henry B., Martin D., Caumes E., Veziris N., Métivier N., Robert J. Compassionate use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: interim analysis of a French cohort. *Clinical Infectious Diseases*, 2015, vol. 60, no. 2, pp. 188–194. DOI: 10.1093/cid/ciu786

21. Ndjeka N., Conradie F., Schnippel K., Hughes J., Bantubani N., Ferreira H., Maartens G., Mamejta D., Meintjes G., Padanilam X., Variava E., Pym A., Pillay Y. Treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline in a high HIV prevalence setting: an interim cohort analysis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2015, vol. 19, no. 8, pp. 979–985. DOI: 10.5588/ijtld.14.0944

22. Tiberi S., de Lorenzo S., Centis R., Viggiani P., D'Ambrosio L., Migliori G. B. Bedaquiline in MDR/XDR-TB cases: first experience on compassionate use. *European Respiratory Journal*, 2014, vol. 43, no. 1, pp. 289–292. DOI: 10.1183/09031936.00122313

23. Tadolini M., Lingsang R. D., Tiberi S., Enwerem M., D'Ambrosio L., Sadutshang T. D., Centis R., Migliori G. B. First case of extensively drug-resistant tuberculosis treated with both delamanid and bedaquiline. *European Respiratory Journal*, 2016, vol. 48, no. 3, pp. 935–938. DOI: 10.1183/13993003.00637-2016

24. Wallis R. S. Cardiac safety of extensively drug-resistant tuberculosis regimens including bedaquiline, delamanid and clofazimine. *European Respiratory Journal*, 2016, vol. 48, no. 5, pp. 1526–1527. DOI: 10.1183/13993003.01207-2016

25. Tadolini M., Lingsang R. D., Tiberi S., Enwerem M., D'Ambrosio L., Sadutshang T. D., Centis R., Migliori G. B. Cardiac safety of extensively drug-resistant tuberculosis regimens including bedaquiline, delamanid and clofazimine. *European Respiratory Journal*, 2016, vol. 48, no. 5, pp. 1527–1529. DOI: 10.1183/13993003.01552-2016

26. Meisel R., Brockers S., Heseler K., Degistirici O., Bülle H., Woite C., Stuhlsatz S., Schwippert W., Jäger M., Sorg R., Henschler R., Seissler J., Dilloo D., Däubener W. Human but not murine multipotent mesenchymal stromal cells exhibit broad-spectrum antimicrobial effector function mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase. *Leukemia*, 2011, vol. 25, no. 4, pp. 648–654. DOI: 10.1038/leu.2010.310

27. Van Linthout S., Savvatis K., Miteva K., Peng J., Ringe J., Warstat K., Schmidt-Lucke C., Sittlinger M., Schultheiss H. P., Tschöpe C. Mesenchymal stem cells improve murine acute coxsackievirus B3-induced myocarditis. *European Heart Journal*, 2010, vol. 32, no. 17, pp. 2168–2178. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq467

28. Mei Sh. H. J., Haitzma J. J., Dos Santos C. C., Deng Y., Lai P. F. H., Slutsky A. S., Liles W. C., Stewart D. J. Mesenchymal stem cells reduce inflammation while enhancing bacterial clearance and improving survival in sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2010, vol. 182, no. 8, pp. 1047–1057. DOI: 10.1164/rccm.201001-0010OC

29. Krasnodembskaya A., Song Y., Fang X., Gupta N., Serikov V., Lee J.-W., Matthay M. A. Antibacterial effect of human mesenchymal stem cells is mediated in part from secretion of the antimicrobial peptide LL-37. *Stem Cells*, 2010, vol. 28, no. 12, pp. 2229–2238. DOI: 10.1002/stem.544

30. Schrepfer S., Deuse T., Reichenspurner H., Fischbein M. P., Robbins R. C., Pelletier M. P. Stem cell transplantation: the lung barrier. *Transplantation Proceedings*, 2007, vol. 39, no. 2, pp. 573–576. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2006.12.019>

31. Sackstein R., Merzaban J. S., Cain D. W., Dagia N. M., Spencer J. A., Lin Ch. P., Wohlgemuth R. *Ex vivo* glycan engineering of CD44 programs human multipotent mesenchymal stromal cell trafficking to bone. *Nature Medicine*, 2008, vol. 14, no. 2, pp. 181–187. DOI: 10.1038/nm1703

32. Gao J., Dennis J. E., Muzic R. F., Lundberg M., Caplan A. I. The dynamic in vivo distribution of bone marrow-derived mesenchymal stem cells after infusion. *Cells Tissues Organs*, 2001, vol. 169, no. 1, pp. 12–20. DOI: 10.1159/000047856

33. Barbash I. M., Chouraqui P., Baron J., Feinberg M. S., Etzion Sh., Tessone A., Miller L., Guetta E., Zipori D., Kedes L. H., Kloner R. A., Leor J. Systemic delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to the infarcted myocardium: feasibility, cell migration, and body distribution. *Circulation*, 2003, vol. 108, no. 7, pp. 863–868. DOI: 10.1161/01.CIR.0000084828.50310.6A

34. Lee R. H., Pulin A. A., Seo M. J., Kota D. J., Ylostalo J., Larson B. L., Semprun-Prieto L., Delafontaine P., Prockop D. J. Intravenous hMSCs improve myocardial infarction in mice because cells embolized in lung are activated to secrete the anti-inflammatory protein TSG-6. *Cell Stem Cell*, 2009, vol. 5, no. 1, pp. 54–63. DOI: 10.1016/j.stem.2009.05.003

35. Matthay M. A., Thompson B. T., Read E. J., McKenna D. H., Liu K. D., Calfee C. S., Lee J. W. Therapeutic potential of mesenchymal stem cells for severe acute lung injury. *Chest*, 2010, vol. 138, no. 4, pp. 965–972. DOI: 10.1378/chest.10-0518

36. Gupta N., Su X., Popov B., Lee J. W., Serikov V., Matthay M. A. Intrapulmonary delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves survival and attenuates endotoxin-induced acute lung injury in mice. *Journal of Immunology*, 2007, vol. 179, no. 3, pp. 1855–1863. DOI: 10.4049/jimmunol.179.3.1855

37. Zhao F., Zhang Y. F., Liu Y. G., Zhou J. J., Li Z. K., Wu C. G., Qi H. W. Therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal stem cells engraftment on bleomycin-induced lung injury in rats. *Transplantation Proceedings*, 2008, vol. 40, no. 5, pp. 1700–1705. DOI: 10.1016/j.transproceed.2008.01.080

38. Ortiz L. A., Gambelli F., McBride C., Gaupp D., Baddoo M., Kaminski N., Phinney D. G. Mesenchymal stem cell engraftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2003, vol. 100, no. 14, pp. 8407–8411. DOI: 10.1073/pnas.1432929100

Информация об авторах

Гуревич Геннадий Львович – д-р мед. наук, профессор, директор Республиканского научно-практического центра пульмонологии и фтизиатрии (Долгиновский тракт, 157, 220053, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: ge.gurev@gmail.com.

Скрягина Елена Михайловна – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе. Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии (Долгиновский тракт, 157, 220053, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: alena.skrahina@gmail.com.

Дюсьмикеева Марина Игоревна – канд. мед. наук, заведующий отделением. Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии (Долгиновский тракт, 157, 220053, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: trimige@inbox.ru.

Исайкина Янина Ивановна – канд. биол. наук, заведующий лабораторией. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, Минский р-н, д. Боровляны, Республика Беларусь). E-mail: yaninai@mail.ru.

Information about the authors

Gennady L. Hurevich – D. Sc. (Med.), Professor, Director. Republican Research and Practical Center for Pulmonology and Tuberculosis, Minsk, Republic of Belarus (157, Dolginovskii Tract, 220053, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ge.gurev@gmail.com.

Elena M. Skryahina – D. Sc. (Med.), Deputy Director for Research. Republican Research and Practical Center for Pulmonology and Tuberculosis, Minsk, Republic of Belarus (157, Dolginovskii Tract, 220053, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: alena.skrahina@gmail.com.

Marina I. Dziusmikeyeva – Ph. D. (Med.), Head of the Department. Republican Research and Practical Center for Pulmonology and Tuberculosis, Minsk, Republic of Belarus (157, Dolginovskii Tract, 220053, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: trimige@inbox.ru.

Janina I. Isaykina – Ph. D. (Biol.), Head of the Laboratory. Republican Research and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., v. Borovliany, 223053, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: yaninai@mail.ru.

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.728.2-002.2-007.17-089.85]-053.8

Поступила в редакцию 25.10.2017

Received 25.10.2017

И. З. Минаковский, А. В. Белецкий, О. А. Соколовский*Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии, Минск, Республика Беларусь***КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРОЙНОЙ ОСТЕОТОМИИ ТАЗА
ПРИ ДИСПЛАСТИЧЕСКОМ КОКСАРТРОЗЕ У ВЗРОСЛЫХ**

Аннотация. Представлен сравнительный анализ клинических результатов лечения 67 пациентов с дисплазией тазобедренного сустава, которым выполнена 81 тройная остеотомия таза по методике А. М. Соколовского. Пациенты были разделены на две группы. В основную группу вошли 34 пациента, которым была произведена 41 тройная остеотомия таза с использованием предложенных нами модификаций выполнения операции; в контрольную – 33 пациента (40 оперативных вмешательств), которым операцию выполняли по оригинальной методике автора. Клинически состояние пораженных суставов оценено по системе, предложенной Tschauner. При конечном контрольном обследовании с медианой срока наблюдения 107,5 (40–171) мес. в контрольной группе отличные и хорошие результаты получены в 47,5 % случаев. В основной группе при наблюдении с медианой срока 107 (42–168) мес. отличные и хорошие результаты составили 70,8 %. При выполнении операции по модифицированной технологии значительно уменьшилось количество осложнений в виде несращения костей таза – с 35,0 до 14,6 %.

Тройная остеотомия таза по А. М. Соколовскому, являясь высокоэффективным вмешательством, способным восстановить нормальные или близкие к норме биомеханические условия функционирования диспластичного тазобедренного сустава у взрослых, должна рассматриваться как операция выбора. Использование предложенных вариантов остеотомии седалищной кости и более жесткой фиксации ацетабулярного фрагмента, восполнение дефектов в местах остеотомии таза после реориентации вертлужной впадины костными трансплантатами обеспечивают снижение количества осложнений и улучшение результатов лечения.

Ключевые слова: дисплазия тазобедренного сустава, диспластический коксартроз, тройная остеотомия таза

Для цитирования: Минаковский, И. З. Клинические результаты тройной остеотомии таза при диспластическом коксартрозе у взрослых / И. З. Минаковский, А. В. Белецкий, О. А. Соколовский // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 55–67.

I. Z. Minakouski, A. V. Beletsky, A. A. Sakalouski*Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics, Minsk, Republic of Belarus***CLINICAL RESULTS OF TRIPLE PELVIC OSTEOTOMY FOR DYSPLASTIC COXARTROSIS IN ADULTS**

Abstract. The article presents a comparison analysis of clinical results of treatment of 67 patients who underwent triple pelvic osteotomy (81 cases) by A. M. Sokolovsky in the two groups. The control group consisted of 33 patients (40 operational interventions), who were operated according to the original technique of the author. The main group consisted of 34 patients who underwent 41 triple osteotomy of the pelvis using the modifications we proposed.

Clinical assessment of the condition of the affected joints was performed according to the system proposed by Tschauner. When assessing the long-term results with a median follow-up of 107.5 (40–171) months in the control group, we obtained excellent and good results in 47.5 % of the cases. In the main group with a median follow-up of 107 (42–168) months excellent and good results were 70.8 % of the cases. When performing the operation with the modified technology, we obtained a significantly reduced number of complications in the form of nonunion of the pelvic bones from 35.0 to 14.6 %.

Triple pelvic osteotomy according to A. M. Sokolovsky is a highly effective intervention capable of restoring normal or close to normal biomechanical conditions of dysplastic hip joint functioning in adults and should be considered as a surgery of choice. Use of the proposed variants of the osteotomy of the ischial bone and more rigid fixation of an acetabular fragment, replacement of defects in the sites of osteotomy after the reorientation of the acetabulum with bone grafts reduces the number of complications and improves the treatment results.

Keywords: hip dysplasia, dysplastic coxarthrosis, triple pelvic osteotomy

For citation: Minakouski I. Z., Beletsky A. V., Sakalouski A. A. Clinical results of triple pelvic osteotomy for dysplastic coxarthrosis in adults. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 55–67 (in Russian).

Введение. Хирургическое лечение диспластического коксартроза долгие годы остается актуальной проблемой ортопедии. Дисплазия тазобедренного сустава проявляется нарушением анатомического строения суставных компонентов и их взаимоотношений. Более чем в 80 % случаев преобладают отклонения со стороны вертлужной впадины, поэтому основной задачей оперативного вмешательства чаще является коррекция пространственной ориентации именно ацетабулярного компонента тазобедренного сустава.

В клинике РНПЦ травматологии и ортопедии при диспластическом коксартрозе с начальными стадиями дегенеративного процесса с 1998 г. используется тройная остеотомия таза по методике А. М. Соколовского [1]. Показанием к операции у взрослых пациентов является наличие прогрессирующих клинических симптомов артроза тазобедренного сустава с умеренным ограничением движений в суставе и рентгенологических признаков дисплазии вертлужной впадины с умеренной степенью дегенеративных изменений. Противопоказанием для вмешательства служат ограничение сгибания бедра (угол менее 90°) и его отведения (угол менее 20°) либо наличие рентгенологических признаков коксартроза выше второй стадии процесса с резким сужением суставной щели или ее исчезновением, тяжелой деформацией головки бедра или ее асептическим некрозом.

Главным критерием обоснованности выбора и оценки уровня технического выполнения вмешательства является его исход. Длительное время основное внимание при изучении результатов оперативного лечения ортопедической патологии, в том числе и диспластического коксартроза, уделялось рентгенологическим данным. N. P. Hailer с соавт. [2] обратили внимание на тот факт, что удовлетворенность или неудовлетворенность полученным результатом не всегда зависит от рентгенологической составляющей и степени коррекции имеющихся патологических отклонений, а иногда и вовсе не зависит от них. В этой связи интересно высказывание С. Д. Шевченко [3] о том, что «наши представления о результатах лечения, основанные на рентгенологическом обследовании, далеко не всегда соответствуют клинической картине и оценке, даваемой самими пациентами».

В последние десятилетия клиническому аспекту результатов лечения придается все большее значение [2, 4–7], и именно на это сделал акцент M. J. Bruyat [8], подвергший анализу 19 наиболее применяемых оценочных систем. Оценка результатов операции с учетом мнения самого пациента лишает ее медицинской субъективности и позволяет составить более верное представление об обоснованности использования того или иного вида оперативного вмешательства.

Вместе с тем, как указывает T. Mimiras соавт. [9], на сегодняшний день очень мало исследований, посвященных применению тройной остеотомии таза у пациентов старше 30 лет и представляющих полноценную оценку как рентгенологического, так и клинического результата.

Изложенное выше не оставляет сомнений в необходимости более внимательного изучения клинических результатов с учетом мнения пациентов. Подробное изложение рентгенологических исходов тройной остеотомии таза у взрослых при диспластическом коксартрозе представлено нами ранее [10].

Цель исследования – изучить отдаленные клинические результаты тройной остеотомии таза по А. М. Соколовскому у взрослых пациентов с диспластическим коксартрозом, выполненной по классической и модифицированной методике.

Материалы и методы исследования. В контрольную группу вошли 33 пациента (40 операций), которым тройная остеотомия таза выполнялась по оригинальной технологии автора. Средний возраст пациентов (27 женщин и 6 мужчин) – $30,7 \pm 7,5$ (18–50) года. Средний срок наблюдения – 106 ± 25 мес. (медиана наблюдения – 107,5 (40–171) мес.).

В группу сравнения вошли подростки с дисплазией тазобедренного сустава в возрасте от 11 до 18 лет, которым выполнено 62 оперативных вмешательства по той же технологии.

При сравнительном анализе результатов лечения пациентов контрольной группы с исходами тройной остеотомии таза у подростков показатели стабильности тазобедренного сустава до операции и разрешающие возможности тройной остеотомии таза по коррекции положения вертлужной впадины у взрослых и подростков оказались сопоставимы.

Клинические результаты лечения пациентов с диспластическим коксартрозом после выполнения тройной остеотомии таза оказались лучше у подростков. Отдаленный контроль после хирургического вмешательства показал отличные и хорошие результаты в 87 % случаев у подростков и в 47,5 % случаев у взрослых.

Выяснилось, что в основе этого кроме прогрессирования артроза лежит еще несколько причин. Так, у взрослых в местах рассечения костей таза значительно чаще встречалось формирование ложного сустава (35 % случаев у взрослых против 6,5 % у подростков). Обычно это отмечалось при необходимости значительного перемещения ацетабулярного фрагмента, приводящего к образованию диастазов между опилами костей, в случаях выраженной дисплазии впадины. Кроме того, у взрослых выявлено 4 случая частичной или полной потери достигнутой во время операции коррекции положения ацетабулярного фрагмента.

Полученные данные заставили нас изменить выполнение ряда этапов оперативного вмешательства у взрослых. Так, с целью профилактики образования ложных суставов костей таза нами изменены подходы к фиксации фрагментов и предложены новые способы остеотомии седалищной кости, защищенные патентами Республики Беларусь [11, 12]. Для надежного удержания ацетабулярного фрагмента в положении коррекции мы стали применять более прочную фиксацию с использованием 7 спиц диаметром 3 мм либо 3–4 таких спиц и 2–3 шурупов. В случае образования после реориентации вертлужной впадины диастазов между опилами подвздошной и лонной костей их стали восполнять костными структурными губчатыми аллотрансплантатами.

Основную группу составили 34 пациента, которым было выполнено 41 оперативное вмешательство с использованием вышеописанных нововведений. Средний возраст пациентов (32 женщин и 2 мужчин) на момент операции – $30,0 \pm 8,9$ (18–55) года. Средний срок наблюдения – 106 ± 35 мес. (медиана наблюдения 107 (42–168) мес.).

Изначально пациенты основной и контрольной групп не имели статистически значимых различий по клиническим и демографическим показателям (табл. 1).

Таблица 1. Инициальная характеристика пациентов
Table 1. Initial characterization of patients

Параметр	Основная группа (n = 41 случай)	Контрольная группа (n = 40 случаев)	p
Пол:			
мужчины	3	9	0,0647
женщины	38	31	
Возраст, лет:			
<25	14 (34,1 %)	9 (22,5 %)	0,3256
25–40	21 (51,2 %)	27 (67,5 %)	0,1763
≥40	6 (14,6 %)	4 (10,0 %)	0,7375
Медиана возраста	29	32	0,9898
Средний возраст	$30,0 \pm 8,9$	$30,7 \pm 7,5$	0,7043
Стадия артроза:			
0	6 (14,6 %)	5 (12,5 %)	0,9988
1	13 (31,7 %)	20 (50,0 %)	0,1161
2	22 (53,7 %)	15 (37,5 %)	0,1827

Обследование пациентов проводили с помощью клинического, рентгенологического, рентгеновского компьютерного томографического, рентгенометрического и статистического методов исследования. Для комплексной клинической оценки использовали метод анкетирования при осмотре перед операцией, через 24 мес. с момента операции и при последнем контрольном осмотре.

Результаты и их обсуждение. Клинические результаты лечения пациентов оценивали по системе С. Tschauner с соавт. [13] (табл. 2). В основе данной системы клинической оценки лежит определение таких показателей, как выраженность боли (табл. 3) и возможность передвижения

Т а б л и ц а 2. Клиническая оценка состояния сустава

Table 2. Clinical evaluation of joint condition

Параметр	Отлично	Хорошо	Удовлетворительно	Неудовлетворительно
Боли	0	1	2	3
Возможность передвижения	0	1	2	3
Мнение пациента	1	2	2	3
Всего	1	2–4	5–6	7–9

Т а б л и ц а 3. Оценка выраженности боли

Table 3. Evaluation of pain severity

Характеристика болевых ощущений	Оценка, баллы
Безболезненный сустав	0
Боли только во время необычной и длительной нагрузки	1
Умеренная боль, частично ограничивающая обычную активность	2
Постоянная боль, значительно ограничивающая активность	3

Т а б л и ц а 4. Оценка возможности свободного передвижения

Table 4. Evaluation of the possibility of free movement

Возможность передвижения	Оценка, баллы
Не ограничена	0
Ходьба более 1 ч	1
Ходьба в течение 1 ч	2
Ходьба только на короткие дистанции	3

(табл. 4). Каждый показатель имеет градацию от 0 до 3, а кроме того, при начислении баллов учитывается мнение пациентов.

Ликвидация болевого синдрома является одной из основных задач вмешательства и одним из самых важных его результатов [14].

До оперативного вмешательства болевой синдром у взрослых отсутствовал лишь в 1 наблюдении. В большинстве случаев у пациентов обеих групп оценка болевых ощущений в пораженном тазобедренном суставе составляла максимальные 3 балла, что и заставило их обратиться за медицинской помощью. Интересно отметить, что в 5 наблюдениях болевые ощущения изначально локализовались в области не тазобедренного, а коленного сустава, что порой служило причиной диагностических ошибок.

Оперативное вмешательство позволило существенно улучшить болевой рельеф как в основной, так и в контрольной группе (табл. 5). Так, каждый третий прооперированный сустав через 2 года с момента операции был безболезненным (27,5 % в контрольной и 36,6 % в основной группе), а боли только при необычной и длительной нагрузке отмечались в 37,5 и 46,3 % наблюдений в контрольной и основной группах соответственно. В каждой из групп отмечалось по 2 случая, когда операция не улучшила ситуацию с болевым синдромом, причем в 1 случае в контрольной группе болевой синдром усилился в связи с прогрессированием коксартроза с 0-й до 3-й стадии в связи с ятрогенным повреждением головки бедренной кости мигрировавшей спицей.

При последнем контрольном обследовании боли в оперированном суставе отсутствовали или были незначительными после длительной нагрузки (0 и 1 балл соответственно) статистически значимо чаще в основной группе – 30 (73,1 %) случаев против 19 (47,5 %) в контрольной группе ($p = 0,0236$).

Количество пациентов, испытывающих умеренную боль (2 балла), лишь частично ограничивающую их обычную активность, было меньше в основной группе – 8 (19,6 %) наблюдений против 15 (37,5 %) в контрольной группе ($p = 0,0882$).

Таблица 5. Изменение степени боли в результате оперативного лечения

Table 5. Change in the pain degree as a result of surgical treatment

Параметр	Основная группа (n = 41)	Контрольная группа (n = 40)	p
Отлично			
Перед операцией	0 (0 %)	1 (2,5 %)	0,4938
Через 2 года	15 (36,6 %)	11 (27,5 %)	0,4769
В конце наблюдения	14 (34,1 %)	8 (20,0 %)	0,2122
Хорошо			
Перед операцией	2 (4,9 %)	4 (10,0 %)	0,4321
Через 2 года	19 (46,3 %)	15 (37,5 %)	0,5016
В конце наблюдения	16 (39,0 %)	11 (27,5 %)	0,3474
Удовлетворительно			
Перед операцией	9 (22,0 %)	2 (5,0 %)	0,1935
Через 2 года	5 (12,2 %)	12 (30,0 %)	0,0480
В конце наблюдения	8 (19,6 %)	15 (37,5 %)	0,0882
Неудовлетворительно			
Перед операцией	30 (73,1 %)	33 (82,5 %)	0,4241
Через 2 года	2 (4,9 %)	2 (5,0 %)	1,0000
В конце наблюдения	3 (7,3 %)	6 (15,0 %)	0,3118
Отлично + хорошо			
Перед операцией	2 (4,9 %)	5 (12,5 %)	0,2640
Через 2 года	34 (82,9 %)	26 (65,0 %)	0,0797
В конце наблюдения	30 (73,1 %)	19 (47,5 %)	0,0236

Постоянная выраженная боль, значительно ограничивающая активность пациентов (3 балла) имела место в 3 (7,3 %) случаях в основной группе и в 6 (15 %) в контрольной ($p = 0,3118$).

Степень боли была достаточно тесно связана с наличием признаков коксартроза и характером их изменений в результате вмешательства, однако прямая корреляционная зависимость отсутствовала. При этом болевые ощущения, как правило, «запаздывали» по отношению к рентгенологическим признакам коксартроза и лишь в 2 случаях при, казалось бы, его минимальных проявлениях пациентов беспокоил достаточно выраженный болевой синдром.

Еще одной причиной боли может быть наличие ложных суставов костей таза, на которые приходится большая часть осложнений. Так, по данным Z. Vukasinovic соавт. [15], после выполнения тройной остеотомии таза в 13,1 % имели место осложнения, которые распределились следующим образом: 1,3 % (1 случай) – ложный сустав подвздошной, лобковой и седалищной кости; 7,9 % (6 случаев) – ложный сустав лобковой и седалищной кости; 2,6 % (2 случая) – неврит малоберцового нерва и 1,3 % (1 случай) – глубокая инфекция. Следует отметить, что образование ложного сустава одной кости не учитывали, поскольку не расценивали это как осложнение. Возможно, это связано с тем, что, как указывает С. Tschauner с соавт. [16], изолированное несращение одной кости не сопровождается симптоматикой и не требует хирургического лечения.

Наличие ложного сустава даже одной кости расценивалось нами как осложнение, хотя симптоматически это никак не проявлялось и не повлияло на конечный результат лечения. У пациентов контрольной группы несращение лонной кости отмечалось в 4 случаях, седалищной – в 5, лонной и седалищной – в 5 случаях. У пациентов основной группы, которым тройная остеото-

мия таза была выполнена по модифицированной технологии, несращение седалищной кости отмечалось в 1 случае, лонной и седалищной – в 3. В 1 случае у пациентки основной группы образовались ложные суставы в местах остеотомии всех трех костей. Клинически это сопровождалось прогрессирующими болями при нагрузке и снижением опороспособности конечности. Через 3 года после тройной остеотомии таза была выполнена ревизионная операция, произведена костная аутопластика мест остеотомии лонной и подвздошной костей, остеосинтез лонной кости реконструктивной пластиной и подвздошной кости шурупом. Несмотря на произошедший через 3 мес. усталостный перелом пластины, наступила консолидация подвздошной и лонной костей, восстановилась непрерывность тазового кольца и опорная функция конечности. Окончательный результат лечения оценен как удовлетворительный.

Использование предложенных нами вариантов остеотомии седалищной кости и более жесткой фиксации ацетабулярного фрагмента, восполнение дефектов в местах остеотомии после реориентации ацетабулярного фрагмента костными трансплантатами обеспечили снижение частоты образования ложного сустава костей таза почти в 2,5 раза. В основной группе ложные суставы наблюдались статистически значимо реже: 14,6 % случаев против 35,0 % в контрольной группе ($p = 0,0415$).

Осложнения различного рода, возникающие в ходе выполнения тройной остеотомии таза или в послеоперационном периоде, могут оказать серьезное негативное влияние на достижение поставленной задачи и на последующую клиническую оценку, данную пациентами. N. P. Hailer с соавт. [2] указали на наличие корреляционной связи между удовлетворенностью пациентов и имеющимися осложнениями. Проведенный ими анализ показал, что «неудовлетворенные» пациенты по возрасту были значимо старше ($p = 0,005$), а частота образования ложных суставов и осложнений у них была значительно выше.

При выполнении различных вариантов остеотомии таза может иметь место ряд осложнений со стороны сосудистых и нервных образований. Так, K. Birnbaum с соавт. [17] указывали на возможность повреждения бокового бедренного кожного нерва, натяжения или сдавления седалищного, верхнего ягодичного, запирательного и бедренного нервов, а также крупных артериальных стволов.

При выполнении тройной остеотомии таза нами не зафиксировано случаев повреждения крупных нервов и сосудов. Однако в 13 случаях имело место повреждение бокового бедренного кожного нерва, что проявлялось чувством онемения в зоне его иннервации. В 11 случаях возникшие проблемы носили временный характер и через 5–6 мес. после операции чувствительность восстановилась.

Потеря достигнутой коррекции положения ацетабулярного фрагмента может свести на нет результат вмешательства. В контрольной группе в раннем послеоперационном периоде в 1 случае произошла полная потеря коррекции с возвратом вертлужной впадины в исходное положение из-за недостаточно жесткой фиксации, которая была выявлена в первую неделю после вмешательства и потребовала выполнения реоперации с получением хорошего отдаленного результата. В 3 случаях после начала дозированной нагрузки произошло постепенное ротационное смещение ацетабулярного сегмента в сторону гиперкоррекции. Однако это не оказало существенного влияния на клинический результат и не потребовало дополнительных вмешательств. Изменение способов фиксации фрагментов позволило избежать подобных осложнений у пациентов основной группы наблюдения.

Рядом авторов клинические результаты были оценены с определением изменения объема движений в тазобедренном суставе в динамике. T. Faciszewski с соавт. [18], изучив результаты 56 случаев использования тройной остеотомии таза у пациентов, средний возраст которых на момент операции составлял 28 лет, и последующего их наблюдения в течение 7 лет, отметили небольшое снижение внутренней ротации и абдукции бедра. P. Dungal с соавт. [19] сообщали об уменьшении степени сгибания бедра и внутренней ротации после тройной остеотомии, причем, по их мнению, это ограничение связано с перемещением впадины и изменением анатомии.

В то же время M. A. Koоijman с соавт. [20] обнаружили, что в группе взрослых пациентов, средний возраст которых составлял 27,8 года, умеренное ограничение движений в тазобедрен-

ном суставе в предоперационном периоде было обусловлено болью и через 2 года после операции практически исчезло. По данным S. J. Kuitag с соавт. [21], у подростков послеоперационный объем сгибания и отведения бедра восстанавливается до предоперационного уровня в среднем через 6 лет.

При оценке результатов лечения нами также уделено внимание изменению объема движений в пораженном суставе. Изначально между пациентами основной и контрольной групп существенных различий в ограничении объема движений в суставе не выявлено. Из 81 изученного нами сустава в 20 (12 (29,3 %) в основной группе, 8 (20 %) – в контрольной, $p = 0,4410$) до оперативного вмешательства внутренняя ротация бедра была возможна в пределах 10–15°, полное отсутствие внутренней ротации отмечено в 16 суставах (7 (17 %) в основной группе, 9 (25,5 %) – в контрольной, $p = 0,5868$). При этом наружная ротация бедра была ограничена до 10–15° только в 17 случаях (10 (24,4 %) в основной группе, 7 (17,5 %) – в контрольной, $p = 0,5868$), в остальных случаях она составляла 25–50°.

При последнем контрольном осмотре внутренняя ротация бедра уменьшилась в 22 случаях (11 (26,8 %) в основной группе, 11 (27,5 %) – в контрольной), причем полное ее отсутствие отмечено лишь в 5 наблюдениях (1 (2,4 %) в основной группе, 4 (10 %) – в контрольной, $p = 0,2012$). А в 26 случаях (14 (34,1 %) в основной группе, 12 (30 %) – в контрольной, $p = 0,8127$) объем внутренней ротации даже увеличился. Наружная ротация бедра только в 5 (12,5 %) случаях в контрольной группе была меньше 15°, что статистически значимо хуже, чем в основной группе ($p = 0,0257$).

В 38 случаях (20 (48,8 %) в основной группе, 18 (45 %) – в контрольной, $p = 0,8249$) до операции констатировано умеренное ограничение отведения бедра. При отдаленном контроле лишь в 6 случаях (1 (2,4 %) в основной группе, 5 (12,5 %) – в контрольной, $p = 0,1088$) отведение бедра составило менее 20°.

Движения в сагиттальной плоскости в большинстве случаев оставались в объеме, достаточном для комфортного передвижения, бытовой и профессиональной активности. До операции в 13 случаях (8 (19,5 %) в основной группе, 5 (12,5 %) – в контрольной, $p = 0,5468$) сгибание бедра было менее 100°, а в 36 случаях (16 (39 %) в основной группе, 20 (50 %) – в контрольной, $p = 0,3749$) угол сгибания составлял 120° и более. При последнем контрольном осмотре после тройной остеотомии таза уменьшение сгибания бедра зафиксировано в 50 % наблюдений. Однако выраженное ограничение сгибания (менее 90°) значительно реже отмечалось в основной группе – 3 (7,3 %) случая против 10 (25,0 %) в контрольной группе ($p = 0,0372$).

Возможность свободного передвижения является важной составляющей клинической оценки результатов (табл. 6). Изначально статистически значимых различий в оценке данного показателя между пациентами основной и контрольной групп не имелось. Так, до операции о возможности ходьбы дольше 1 ч пациенты сообщили в 28 (70 %) случаях в контрольной и в 27 (65,9 %) случаях в основной группе наблюдения ($p = 0,8127$). На возможность свободно передвигаться до 1 ч пациенты указали в 8 (20 %) случаях в контрольной группе и в 9 (22 %) в основной группе ($p = 1,0000$). Ходьба только на короткие дистанции пациентам была доступна в 4 (10 %) случаях в контрольной группе и в 5 (12,2 %) случаях в основной группе ($p = 1,0000$).

Через 2 года после вмешательства возможность свободного передвижения была заметно лучше у пациентов основной группы наблюдения. Свободно ходить дольше 1 ч пациенты могли в 35 (85,4 %) случаях в основной группе, а в контрольной – в 25 (62,5 %) случаях ($p = 0,0236$).

Статистически значимая разница в оценке данного показателя в пользу основной группы отмечена и на момент последнего контрольного осмотра ($p = 0,0130$). В основной группе свободное передвижение дольше 1 ч (оценка «отлично + хорошо») пациентам было доступно в 35 (85,4 %) случаях, а в контрольной группе – в 24 (60,0 %) случаях.

Немаловажным при оценке результатов вмешательства является мнение пациента (табл. 7).

При последнем контрольном осмотре в 14 (35 %) случаях в контрольной и в 21 (51,2 %) случае в основной группе состояние сустава после тройной остеотомии таза расценено пациентами как отличное ($p = 0,1800$). Хорошее, по мнению пациентов, состояние сустава в результате операции

Т а б л и ц а 6. Изменение возможности свободного передвижения в результате оперативного лечения

Table 6. Change in the possibility of free movement as a result of surgical treatment

Параметр	Основная группа (n = 41)	Контрольная группа (n = 40)	p
Отлично			
Перед операцией	2 (4,9 %)	12 (30,0 %)	0,0032
Через 2 года	22 (53,6 %)	12 (30,0 %)	0,0429
В конце наблюдения	20 (48,7 %)	11 (27,5 %)	0,0677
Хорошо			
Перед операцией	25 (69,9 %)	16 (40,0 %)	0,0766
Через 2 года	13 (31,7 %)	13 (32,5 %)	1,0000
В конце наблюдения	15 (36,6 %)	13 (32,5 %)	0,8161
Удовлетворительно			
Перед операцией	9 (22,0 %)	8 (20,0 %)	1,0000
Через 2 года	4 (9,8 %)	13 (32,5 %)	0,0148
В конце наблюдения	4 (9,8 %)	11 (27,5 %)	0,0488
Неудовлетворительно			
Перед операцией	5 (12,2 %)	4 (10,0 %)	1,0000
Через 2 года	2 (4,9 %)	2 (5,0 %)	1,0000
В конце наблюдения	2 (4,9 %)	5 (12,5 %)	0,2640
Отлично + хорошо			
Перед операцией	27 (65,9 %)	28 (70,0 %)	0,8127
Через 2 года	35 (85,4 %)	25 (62,5 %)	0,0236
В конце наблюдения	35 (85,4 %)	24 (60,0 %)	0,0130

Т а б л и ц а 7. Оценка пациентом состояния сустава до и после тройной остеотомии таза

Table 7. Patient's evaluation of joint condition before and after triple pelvic osteotomy

Параметр	Основная группа (n = 41)	Контрольная группа (n = 40)	p
Отлично			
Перед операцией	0 (0 %)	0 (0 %)	–
Через 2 года	21 (51,2 %)	21 (52,5 %)	1,0000
В конце наблюдения	21 (51,2 %)	14 (35,0 %)	0,1800
Хорошо			
Перед операцией	3 (7,3 %)	4 (10,0 %)	0,7123
Через 2 года	10 (24,4 %)	7 (17,5 %)	0,5868
В конце наблюдения	10 (24,4 %)	12 (30,0 %)	0,6236
Удовлетворительно			
Перед операцией	8 (19,5 %)	3 (7,5 %)	0,1935
Через 2 года	7 (17,1 %)	6 (15,0 %)	1,0000
В конце наблюдения	5 (12,2 %)	8 (20,0 %)	0,3793
Неудовлетворительно			
Перед операцией	30 (73,2 %)	33 (82,5 %)	0,4241
Через 2 года	3 (7,3 %)	6 (15,0 %)	0,3118
В конце наблюдения	5 (12,2 %)	6 (15,0 %)	0,7560
Отлично + хорошо			
Перед операцией	3 (7,3 %)	4 (10,0 %)	0,7123
Через 2 года	31 (75,6 %)	28 (70,0 %)	0,6236
В конце наблюдения	31 (75,6 %)	26 (65,0 %)	0,3374

имело место в контрольной группе в 12 (30 %) случаях, в основной – в 10 (24,4 %) ($p = 0,6236$). Все пациенты с отличными и хорошими оценками состояния сустава в исходе операции готовы были при необходимости вновь подвергнуться тройной остеотомии таза.

Пациенты признали состояние сустава после операции удовлетворительным в 8 (20 %) случаях в контрольной и в 5 (12,2 %) случаях в основной группе ($p = 0,3793$).

Разочарование пациентов результатом вмешательства с оценкой состояния сустава «неудовлетворительно» имело место в 6 (15 %) случаях в контрольной и в 5 (12,2 %) случаях в основной группе ($p = 0,7560$). Данные пациенты вновь на подобное вмешательство не согласились бы.

Частота случаев, когда пациенты оценили состояние тазобедренного сустава в результате проведенной операции как отличное, все же имела тенденцию к увеличению в основной группе ($p = 0,1800$).

Комплексная клиническая оценка состояния тазобедренных суставов представлена в табл. 8.

Изначально существенных различий в клинической оценке состояния пациентов основной и контрольной групп не отмечалось. В большинстве наблюдений (25 (62,5 %) случаев в контрольной группе и 27 (65,8 %) в основной) оценка сустава соответствовала критерию «удовлетворительно» ($p = 0,8189$), в 10 (25,0 %) случаях в контрольной группе и в 12 (29,3 %) случаях в основной группе состояние сустава расценено как неудовлетворительное ($p = 0,8036$). Клиническая оценка «хорошо» в контрольной группе была выставлена в 4 (10,0 %) случаях, в основной – в 2 (4,9 %) ($p = 0,4321$). До оперативного вмешательства лишь у 1 пациентки контрольной группы состояние сустава признано отличным, а операция имела профилактическую направленность. У пациентки 22 лет при отсутствии жалоб и функциональных нарушений имелись рентгенологические признаки дисплазии со значительным снижением его стабильности (угол Шарпа 48° , угол Виберга 10° , угол передней опоры 20° , степень костного покрытия головки бедра 0,64).

Через 2 года с момента операции клиническая оценка суставов существенно изменилась в лучшую сторону в обеих группах наблюдения. Однако количество результатов с оценками «отлично» и «хорошо» было значительно больше в основной группе, чем в контрольной: 34 (82,9 %) про-

Т а б л и ц а 8. Изменение клинической оценки состояния сустава в результате тройной остеотомии таза у взрослых

Table 8. Change in clinical assessment of joint condition as a result of triple pelvic osteotomy in adults

Параметр	Основная группа (n = 41)	Контрольная группа (n = 40)	p
Отлично			
Перед операцией	0 (0 %)	1 (2,5 %)	1,0000
Через 2 года	14 (34,2 %)	11 (27,5 %)	0,6319
В конце наблюдения	11 (26,8 %)	7 (17,5 %)	0,4241
Хорошо			
Перед операцией	2 (4,9 %)	4 (10,0 %)	0,4321
Через 2 года	20 (48,7 %)	12 (30,0 %)	0,0663
В конце наблюдения	18 (44,0 %)	12 (30,0 %)	0,2515
Удовлетворительно			
Перед операцией	27 (65,8 %)	25 (62,5 %)	0,8189
Через 2 года	5 (12,2 %)	13 (32,5 %)	0,0346
В конце наблюдения	9 (21,9 %)	12 (30,0 %)	0,4551
Неудовлетворительно			
Перед операцией	12 (29,3 %)	10 (25,0 %)	0,8036
Через 2 года	2 (4,9 %)	4 (10,0 %)	0,4321
В конце наблюдения	3 (7,3 %)	9 (22,5 %)	0,0640
Отлично + хорошо			
Перед операцией	2 (4,9 %)	5 (12,5 %)	0,2640
Через 2 года	34 (82,9 %)	23 (57,5 %)	0,0155
В конце наблюдения	29 (70,8 %)	19 (47,5 %)	0,0429

тив 23 (57,5 %) ($p = 0,0155$). Оценки «неудовлетворительно» и «удовлетворительно» намного реже встречались в основной группе.

Ко времени последнего контрольного осмотра количество суставов с оценками «отлично» и «хорошо» уменьшилось. Однако статистически значимое преимущество сохранилось за основной группой: 29 (70,8 %) случаев в основной группе против 19 (47,5 %) в контрольной ($p = 0,0429$). Количество случаев с оценкой состояния сустава «неудовлетворительно» увеличилось на 5 в контрольной группе и на 1 в основной, составив 9 (22,5 %) и 3 (7,3 %) соответственно ($p = 0,0640$).

В течение периода наблюдения из-за значительного ухудшения состояния в 7 (17,5 %) случаях пациентам контрольной группы было выполнено тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава в среднем через 84 ± 28 мес. В основной группе тотальному эндопротезированию подверглись 3 пациента (7,3 % случаев) в среднем через 62 ± 21 мес.

Дисплазия тазобедренного сустава у взрослых, как и у подростков, проявляется недостаточным покрытием вертлужной впадины передней и верхненаружной частей головки бедра, а также вальгусной деформацией и увеличенной антеторсией проксимального отдела бедренной кости.

Целью тройной остеотомии таза, так же как и периацетабулярной остеотомии, является достижение правильного положения головки бедренной кости в вертлужной впадине и восстановление стабильности тазобедренного сустава [9]. Тройная остеотомия таза способна восстановить анатомию и биомеханику в случае ацетабулярной дисплазии, может задержать или предотвратить развитие коксартроза [22]. D. Janssen с соавт. [23] сообщили, что тройная остеотомия таза способна обеспечить положительные клинико-рентгенологические результаты даже у пациентов со 2-й стадией коксартроза, однако наличие до операции у пациентов повышенной массы тела с индексом $>25 \text{ кг/м}^2$ и оценка по системе NHS < 70 баллов сопровождались плохими результатами. С. L. Peters с соавт. [22] представили весьма оптимистичные данные, указав, что 98 % пациентов удовлетворены результатами тройной остеотомии таза и будут рекомендовать такую же операцию другим пациентам с аналогичными симптомами. Напротив, Н. Р. Hailer с соавт. [2] указывают, что лишь 65 % пациентов довольны результатами вмешательства.

Интересно отметить, что Т. Mimura с соавт. [9], изучив данные литературы, установили, что функциональный результат, оцененный с использованием системы Harris, и субъективные оценки проведенного вмешательства пациентами лучше после тройной, чем после периацетабулярной остеотомии таза.

R. von Bremen-Kühne с соавт. [24] указывают, что тройная тазовая остеотомия таза имеет большое значение при хирургическом лечении дисплазии вертлужной впадины у подростков и взрослых. Авторы проанализировали результаты вмешательства в среднем через 3,5 года у 34 пациентов (38 суставов), причем особое внимание обращали на субъективную оценку результатов операции пациентами. Факт клинико-рентгенологического улучшения совпал с высоким или очень высоким уровнем удовлетворенности пациентов в 81,7 % случаев. Авторы указывают, что «тройная тазовая остеотомия показала высокий и постоянный потенциал в плане статистически значимого улучшения клинических показателей и соответствующих радиологических углов».

Z. Vukasinovic с соавт. [15] показали, что в результате тройной остеотомии таза (76 случаев у 60 пациентов) по Tönnis значительно улучшились как рентгенологические показатели, так и функциональные возможности пациентов, что положительно сказалось на клинической оценке, данной пациентами. Тройная тазовая остеотомия показала себя надежной операцией при дисплазии вертлужной впадины у подростков и молодых взрослых.

О возможности стабилизации коксартроза и даже его обратного развития при начальных проявлениях в случае нормализации биомеханических условий функции тазобедренного сустава ранее уже сообщалось [4, 18, 25, 26]. Проведенные нами исследования не только подтверждают полученные упомянутыми авторами данные, но и показывают, что тройная остеотомия таза у взрослых оказывает существенное положительное влияние на клиническую составляющую заболевания.

Заклучение. Тройная остеотомія таза па А. М. Соколовскаму, являецца высокаэфектыўным вмяшательством, спосабным востанавіць нормальныя або блізкія к норме біомеханічныя ўмовы функцыянавання дыспластычнага тазобедраўнага сустава ў врослых, павінна разглядацца як аперацыя выбара. Модыфіцыраваная метадыка аперацыі забяспечвае значнае зніжэнне колькасці ускладненняў у выглядзе несрашчэння кастей таза ў месцах остеатоміі, дасягненне лепшых доўгасрочных клінічных рэзультатаў па сраўненню з арыгінальнай метадыкай. Тройная остеотомія таза з'яўляецца альтэрнатывой эндэпротэзіраванню тазобедраўнага сустава ў врослых з пачатковымі стадыямі дыспластычнага коксартроза, прычым вмяшательство не стварае праблем пры неабходнасці эндэпротэзіравання сустава ў наступным.

Конфлікт інтарэсаў. Аўтары заявляюць аб адсутнасці канфлікту інтарэсаў.

Спісок іспользаваных істочнікаў

1. Соколовский, А. М. Хирургическое лечение заболеваний тазобедренного сустава / А. М. Соколовский, А. С. Крюк. – Минск : Наука і тэхніка, 1993. – 248 с.
2. Triple osteotomy of the pelvis for acetabular dysplasia: age at operation and the incidence of nonunions and other complications influence outcome / N. P. Hailer [et al.] // *J. of Bone and Joint Surgery (Br.)*. – 2005. – Vol. 87-B, N 12. – P. 1622–1626.
3. Шевченко, С. Д. Корригирующая остеотомия бедра при лечении синдромов диспластической нестабильности тазобедренного сустава / С. Д. Шевченко, Ю. Г. Полозов, А. Г. Мищеряков // *Ортопедия, травматология и протезирование*. – 1991. – № 5. – С. 46–52.
4. Triple pelvic osteotomy / D. Tönnis [et al.] // *J. of Pediatric Orthopaedics. Ser. B*. – 1994. – Vol. 3, N 1. – P. 54–67.
5. Acetabular dysplasia in the adolescent and young adult / S. B. Murphy [et al.] // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 1990. – Vol. 261. – P. 214–223.
6. Millis, M. B. Osteotomies about the hip for the prevention and treatment of osteoarthritis / M. B. Millis, S. B. Murphy, R. Poss // *J. of Bone and Joint Surgery*. – 1995. – Vol. 77, N 4. – P. 626–647.
7. Мицкевич, В. А. Клинико-биомеханическая оценка функции тазобедренного сустава при коксартрозе / В. А. Мицкевич, А. А. Жилиев, Т. П. Попова // *Вестн. травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова*. – 1999. – № 4. – С. 38–43.
8. A statistical analysis of hip scores / M. J. Bryant [et al.] // *J. of Bone and Joint Surgery (Br.)*. – 1993. – Vol. 75-B, N 5. – P. 705–709.
9. Triple pelvic osteotomy: Report of our mid-term results and review of literature / T. Mimura [et al.] // *World J. of Orthopedics*. – 2014. – Vol. 5, N 1. – P. 14–22.
10. Минаковский, И. З. Эволюция диспластического тазобедренного сустава у взрослых после тройной остеотомии таза / И. З. Минаковский, О. А. Соколовский // *Медицина*. – 2017. – № 3. – С. 4–13.
11. Способ остеотомии седалищной кости : пат. № 13185 Респ. Беларусь, МПК А61В 17/56 / О. А. Соколовский, А. В. Белецкий, И. З. Минаковский, А. Б. Деменцов, И. Э. Шпилевский, С. Н. Сердюченко, Ю. В. Лихачевский ; заявитель ГУ «РНЦ травматологии и ортопедии». – № а 20080787 ; заявл. 16.06.2008 ; опубл. 30.04.2010 // *Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці*. – 2010. – № 2. – С. 57.
12. Способ остеотомии седалищной кости : пат. № 13186 Респ. Беларусь, МПК А61В 17/56 / О. А. Соколовский, А. В. Белецкий, А. Б. Деменцов, И. З. Минаковский, С. Н. Сердюченко, О. В. Ковальчук, Ю. В. Лихачевский ; заявитель ГУ «РНЦ травматологии и ортопедии». – № а 20080805 ; заявл. 17.06.2008 ; опубл. 30.04.2010 // *Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці*. – 2010. – № 2. – С. 57–58.
13. Tschauener, C. Die dreifache Beckenosteotomie nach Tönnis im Rahmen der Spätdysplasie und frühen Sekundärarthrose des Hüftgelenkes / C. Tschauener, W. Klapsch, W. Kohlmeier // *Orthopädische Praxis*. – 1992. – Bd. 28. – S. 255–263.
14. Long term results of tridohate osteotomy of the pelvis. A follow-up study of 26 hips / A. Dal Monte [et al.] // *Italian J. of Orthopaedics and Traumatology*. – 1985. – Vol. 11, N 4. – P. 403–408.
15. Triple pelvic osteotomy for the treatment of residual hip dysplasia. Analysis of complications / Z. Vukasinovic [et al.] // *Hip Intern.* – 2009. – Vol. 19, N 4. – P. 315–322.
16. Painful nonunion after triple pelvic osteotomy / C. Tschauener [et al.] // *J. of Bone and Joint Surgery (Br.)*. – 2003. – Vol. 85-B, N 7. – P. 953–955.
17. Complications of Chiari and Salter osteotomies a cadaver study / K. Birnbaum [et al.] // *Surgical and Radiologic Anatomy*. – 2001. – Vol. 22, N 5–6. – P. 225–233.
18. Faciszewski, T. Triple innominate osteotomy for acetabular dysplasia / T. Faciszewski, S. S. Coleman, G. Biddulph // *J. of Pediatric Orthopaedics*. – 1993. – Vol. 13, N 4. – P. 426–430.
19. The role of triple pelvic osteotomy in therapy of residual hip dysplasia and sequel of AVN: long-term experience / P. Dungal [et al.] // *Hip Intern.* – 2007. – Vol. 17, Iss. suppl. 5. – P. 51–64.
20. Kooijman, M. A. Triple osteotomy of the pelvis. A review of 51 cases / M. A. Kooijman, P. W. Pavlov // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 1990. – Vol. 255. – P. 133–137.
21. Kumar, S. J. Triple osteotomy of the innominate bone for the treatment of congenital hip dysplasia / S. J. Kumar, G. D. MacEwen, A. S. Jaykumar // *J. of Pediatric Orthopaedics*. – 1986. – Vol. 6, N 4. – P. 393–398.

22. Triple innominate osteotomy in young adults for the treatment of acetabular dysplasia: a 9-year follow-up study / C. L. Peters [et al.] // *Orthopedics*. – 2001. – Vol. 24, N 6. – P. 565–569.
23. Janssen, D. Triple pelvic osteotomy as treatment for osteoarthritis secondary to developmental dysplasia of the hip / D. Janssen, K. Kalchschmidt, B.-D. Kathagen // *Intern. Orthopaedics*. – 2009. – Vol. 33, N 6. – P. 1555–1559.
24. Bremen-Kühne von, R. Triple pelvic osteotomy (according to Tönnis and Kalchschmidt) in the treatment of acetabular dysplasia – medium-term results / R. von Bremen-Kühne, H. de la Vega-Salgado, R. Steffen // *Ztchr. für Orthopädie und Unfallchirurgie*. – 2006. – Vol. 144, N 5. – P. 484–491.
25. Крюк, А. С. Ранние проявления и оперативное лечение диспластического коксартроза / А. С. Крюк, А. М. Соколовский // *Ортопедия, травматология и протезирование*. – 1982. – № 10. – С. 8–14.
26. Tachdjian, M. *Pediatric Orthopedics* : in 4 vol. / M. Tachdjian. – New York : Churchill-Livingston, 1990. – 4 vol.

References

1. Sokolovskiy A. M., Kryuk A. S. *Surgical treatment of hip joint disease*. Minsk, Navuka i tekhnika Publ., 1993. 248 p. (in Russian).
2. Hailer N. P., Soykaner L., Ackermann H., Rittmeister M. Triple osteotomy of the pelvis for acetabular dysplasia: age at operation and the incidence of nonunions and other complications influence outcome. *Journal of Bone and Joint Surgery (Br.)*, 2005, vol. 87-B, no. 12, pp. 1622–1626. DOI: 10.1302/0301-620x.87b12.15482
3. Shevchenko S. D., Polozov Y. G., Mischeryakov A. G. Corrective osteotomy of the femur in the treatment of dysplastic hip joint syndrome. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovanie = Orthopedics, traumatology and prosthetics*, 1991, no. 5, pp. 46–52 (in Russian).
4. Tönnis D., Arning A., Bloch M., Heinecke A., Kalchschmidt K. Triple pelvic osteotomy. *Journal of Pediatric Orthopaedics. Ser. B*, 1994, vol. 3, no. 1, pp. 54–67. DOI: 10.1097/01202412-199403010-00011
5. Murphy S. B., Kijewski P. K., Millis M. B., Harless A. Acetabular dysplasia in the adolescent and young adult. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 1990, vol. 261, pp. 214–223. DOI: 10.1097/00003086-199012000-00023
6. Millis M. B., Murphy S. B., Poss R. Osteotomies about the hip for the prevention and treatment of osteoarthritis. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 1995, vol. 77, no. 4, pp. 626–647. DOI: 10.2106/00004623-199504000-00018
7. Mitskevich V. A., Zhilyaev A. A., Popova T. P. Clinical-biomechanical assessment of hip joint function in coxarthrosis. *Vestnik travmatologii i ortopedii imeni N. N. Priorova [Herald of Traumatology and Orthopedics named after N. N. Priorov]*, 1999, no. 4, pp. 38–43 (in Russian).
8. Bryant M. J., Kernohan W. G., Nixon J. R., Mollan R. A. A statistical analysis of hip scores. *Journal of Bone and Joint Surgery (Br.)*, 1993, vol. 75-B, no. 5, pp. 705–709.
9. Mimura T., Mori K., Kawasaki T., Imai S., Matsusue Y. Triple pelvic osteotomy: Report of our mid-term results and review of literature. *World Journal of Orthopedics*, 2014, vol. 5, no. 1, pp. 14–22. DOI:10.5312/wjo.v5.i1.14
10. Minakowski I. Z., Sakalouski O. A. Evolution of the dysplastic pelvic joint in adults after triple osteotomy of the pelvis. *Medicina = Medicine*, 2017, no. 3, pp. 4–13 (in Russian).
11. Sokolovskii O. A., Beletskii A. V., Minakovskii I. Z., Dementsov A. B., Shpilevskii I. E., Serdyuchenko S. N., Likhachevskii Yu. V. *Mode of osteotomy of the ischia*. Patent Republic of Belarus no. 13185, 2010 (in Russian).
12. Sokolovskii O. A., Beletskii A. V., Dementsov A. B., Minakovskii I. Z., Serdyuchenko S. N., Koval'chuk O. V., Likhachevskii Yu. V. *Mode of osteotomy of the ischia*. Patent Republic of Belarus no. 13186, 2010 (in Russian).
13. Tschauner C., Klapsch W., Kohlmeier W. Die dreifache Beckenosteotomie nach Tönnis im Rahmen der Spätdysplasie und frühen Sekundärarthrose des Hüftgelenkes. *Orthopädische Praxis*, 1992, Bd. 28, S. 255–263.
14. Dal Monte A., Marchiodi L., Soncini G., Valdiserri L. Long term results of tridohate osteotomy of the pelvis. A follow-up study of 26 hips. *Italian Journal of Orthopaedics and Traumatology*, 1985, vol. 11, no. 4, pp. 403–408.
15. Vukasinovic Z., Pelillo F., Spasovski D., Seslija I., Zivkovic Z., Matanovic D. Triple pelvic osteotomy for the treatment of residual hip dysplasia. Analysis of complications. *Hip International*, 2009, vol. 19, no. 4, pp. 315–322.
16. Tschauner C., Sylkin A., Hofmann S., Graf R. Painful nonunion after triple pelvic osteotomy. *Journal of Bone and Joint Surgery (Br.)*, 2003, vol. 85-B, no. 7, pp. 953–955. DOI: 10.1302/0301-620X.85B7.1417
17. Birnbaum K., Pastor A., Prescher A., Heller K.-D. Complications of Chiari and Salter osteotomies a cadaver study. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 2001, vol. 22, no. 5–6, pp. 225–233. DOI: https://doi.org/10.1007/s00276-000-0225-x
18. Faciszewski T., Coleman S. S., Biddulph G. Triple innominate osteotomy for acetabular dysplasia. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 1993, vol. 13, no. 4, pp. 426–430. DOI: 10.1097/01241398-199307000-00002
19. Dungal P., Rejholec M., Chomiak J., Grill F. The role of triple pelvic osteotomy in therapy of residual hip dysplasia and sequel of AVN: long-term experience. *Hip International*, 2007, vol. 17, iss. suppl. 5, pp. 51–64. DOI:10.5301/hip.2008.2207
20. Kooijman M. A., Pavlov P. W. Triple osteotomy of the pelvis. A review of 51 cases. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 1990, vol. 255, pp. 133–137. DOI: 10.1097/00003086-199006000-00019
21. Kumar S. J., MacEwen G. D., Jaykumar A. S. Triple osteotomy of the innominate bone for the treatment of congenital hip dysplasia. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 1986, vol. 6, no. 4, pp. 393–398. DOI: 10.1097/01241398-198607000-00001
22. Peters C. L., Fukushima B. W., Park T. K., Coleman S. S., Dunn H. K. Triple innominate osteotomy in young adults for the treatment of acetabular dysplasia: a 9-year follow-up study. *Orthopedics*, 2001, vol. 24, no. 6, pp. 565–569.
23. Janssen D., Kalchschmidt K., Kathagen B.-D. Triple pelvic osteotomy as treatment for osteoarthritis secondary to developmental dysplasia of the hip. *International Orthopaedics*, 2009, vol. 33, no. 6, pp. 1555–1559. DOI: 10.1007/s00264-008-0718-5

24. Von Bremen-Kühne R., de la Vega-Salgado H., Steffen R. Triple pelvic osteotomy (according to Tönnis and Kalchschmidt) in the treatment of acetabular dysplasia – medium-term results. *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie*, 2006, vol. 144, no. 5, pp. 484–491. DOI: 10.1055/s-2006-942167
25. Kryuk A. S., Sokolovskiy A. M. Early manifestations and surgical treatment of dysplastic coxarthrosis. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye = Orthopedics, traumatology and prosthetics*, 1982, no. 10, pp. 8–14 (in Russian).
26. Tachdjian M. *Pediatric Orthopedics. 4 vol.* New York, Churchill-Livingston, 1990.

Информация об авторах

Минаковский Иван Здиславович – заведующий отделением. Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии (ул. Кижеватова, 60, корп. 4, 220024, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: Minakowski@inbox.ru.

Соколовский Олег Анатольевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией. Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии (ул. Кижеватова, 60, корп. 4, 220024, г. Минск, Республика Беларусь).

Белецкий Александр Валентинович – академик, д-р мед. наук, профессор, директор. Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии (ул. Кижеватова, 60, корп. 4, 220024, г. Минск, Республика Беларусь).

Information about the authors

Ivan Z. Minakowski – Head of the Department. Republican Scientific-Practical Center of Traumatology and Orthopedics (60, Bld. 4, Kizhevatov Str., 220024, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: Minakowski@inbox.ru.

Aleh A. Sakalouski – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory. Republican Scientific-Practical Center of Traumatology and Orthopedics (60, Bld. 4, Kizhevatov Str., 220024, Minsk, Republic of Belarus).

Alexandr V. Beletski – Academician, D. Sc. (Med.), Professor, Director. Republican Scientific-Practical Center of Traumatology and Orthopedics (60, Bld. 4, Kizhevatov Str., 220024, Minsk, Republic of Belarus).

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.8-009.24-039.31:547-327'547.295.94

Поступила в редакцию 15.09.2017

Received 15.09.2017

Т. Б. Мелик-Касумов¹, Е. С. Шавалда², А. Н. Батян²¹*Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь*²*Международный государственный экологический институт им. А. Д. Сахарова
Белорусского государственного университета, Минск, Республика Беларусь***ПРОТИВОСУДОРОЖНОЕ ДЕЙСТВИЕ СТЕАРОИЛЭТАНОЛАМИНА
В МОДЕЛИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО ПРИПАДКА**

Аннотация. Целью настоящего исследования являлась оценка противосудорожного потенциала эндогенного липидного сигнального соединения – этаноламида стеариновой кислоты, или стеароилэтанолamina (SEA), – вещества, обладающего каннабимиметическим эффектом. В модели эпилептического припадка, вызванного инъекцией пентилентетразола (60 мг/кг), оценивали эффекты SEA в дозах 1 и 10 мг/кг. SEA вводили в смеси растворителей (спирт, полисорбат-80, физиологический раствор; 5:5:90 об. % соответственно), которая сама по себе не вызывала изменений во времени наступления или выраженности эпилептического припадка. Развитие припадков оценивали по шкале Расина. Установлено, что заблаговременная (за 30 мин) внутривенная инъекция SEA в дозе 1 мг/кг не вызывает достоверных изменений в формировании тонико-клонических припадков, вызванных пентилентетразолом. В то же время в дозе 10 мг/кг SEA увеличивает латентный период до наступления первого приступа на 58 %, а также снижает общую выраженность судорожной активности по шкале Расина на 27 %. Таким образом, SEA в дозе 10 мг/кг обладает противосудорожным действием, однако не подавляет судороги полностью. Механизмы обнаруженного действия стеароилэтанолamina нуждаются в дальнейшем уточнении.

Ключевые слова: эпилептический припадок, пентилентетразол, амиды жирных кислот, стеароилэтанолamin, СЭА, SEA

Для цитирования: Мелик-Касумов, Т. Б. Противосудорожное действие стеароилэтанолamina в модели эпилептического припадка / Т. Б. Мелик-Касумов, Е. С. Шавалда, А. Н. Батян // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 68–75.

Т. В. Melik-Kasumov¹, E. S. Shavalda², A. N. Batyan²¹*Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*²*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus***ANTICONVULSANT EFFECT OF STEAROYLETHANOLAMINE IN THE MODEL OF EPILEPTIC SEIZURE**

Abstract. The purpose of this study was to determine whether stearoylethanolamine (SEA), a signaling lipid substance with cannabimimetic effects, would be effective against pentylenetetrazole induced seizure. In the pentylenetetrazole (60 mg/kg) model of acute seizure, the effects of SEA in doses of 1 and 10 mg/kg were evaluated. The vehicle for SEA consisted of alcohol, tween 80 and saline (5:5:90, vol. % accordingly) and was proved to have no effect on the seizure onset and severity by itself. Severity of seizure was estimated by Racine's scale. It was shown that preliminary i.p. injection of SEA in a dose of 1 mg/kg made no effect on the latency before first convulsion and overall seizures severity. Nonetheless, SEA in a dose of 10 mg/kg increased the latent period before the seizure onset by 58 % and decreased the seizure severity according to Racine's scale by 27 %. Thus, SEA produces the antiepileptic effect, but does not completely suppress seizures. The mechanism of action of SEA remains to be defined.

Keywords: seizure, pentylenetetrazole, fatty acids amides, stearoylethanolamine, SEA

For citation: Melik-Kasumov T. B., Shavalda E. S., Batyan A. N. Anticonvulsant effect of stearoylethanolamine in the model of epileptic seizure. *Vesti Natsyonal'noi akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 68–75 (in Russian).

Введение. Эпилепсия – одно из самых распространенных хронических неврологических заболеваний, проявляющееся периодической пароксизмальной электрической активностью головного мозга. Эпилептический припадок определяется Международной противэпилептической лигой (ILAE) как «преходящее появление признаков и/или симптомов, вызванных аномальной

чрезмерной или синхронной активностью нейронов головного мозга». Такая аномальная активность нейронов без надлежащего лечения может приводить к нарушению когнитивных и двигательных функций, нейродегенерации тканей мозга и, при отсутствии надлежащего лечения, к смерти. По данным официальной статистики, в Республике Беларусь в структуре первичной заболеваемости на долю эпилепсии приходится 0,02–0,03 %, в структуре первичной заболеваемости вследствие болезней нервной системы – 8–12 % [1]. Целью фармакологических методов лечения эпилепсии является полное прекращение приступов без нервно-психических и соматических побочных эффектов и обеспечение педагогической, профессиональной и социальной адаптации пациента. Однако довольно часто современные антиконвульсанты не избавляют пациентов от припадков, а, восстанавливая в определенной мере баланс тормозных и возбуждающих процессов в мозге, блокируют эпилептические гиперсинхронные разряды и нормализуют состояние пациента, не влияя существенным образом на саму патогенетическую основу заболевания. Таким образом, на сегодняшний день исследования механизмов эпилептогенеза и механизмов действия противосудорожных препаратов являются весьма актуальными направлениями экспериментальной физиологии и фармакологии [2–4].

Кроме того, существует необходимость в разработке новых антиконвульсантов, так как в среднем для 30 % пациентов с эпилепсией классические противосудорожные препараты неэффективны [5]. Параллельно с развитием этих направлений современной эпилептологии становится необходимым поиск компонентов так называемой собственной противосудорожной системы мозга, защищающей здоровый мозг от развития повторяющихся гиперсинхронных разрядов. В этой связи актуальным остается вопрос исследования физиологических эффектов эндогенных биологически активных веществ, способных снижать вероятность наступления эпилептического приступа.

Среди таких эндогенных соединений в последнее время выделяют производные жирных кислот. Отличительной особенностью этих молекул является их тесная вовлеченность в процессы метаболизма. Производные жирных кислот могут выполнять одновременно несколько функций: являться структурными компонентами клеток (клеточные мембраны, жировые включения, миелиновая оболочка аксонов), участвовать в процессах энергетического обмена (β -окисление), а также выполнять сигнальные функции [6, 7]. Активное участие липидных сигнальных молекул в метаболических процессах, локализация в мембранах и синтез «по требованию» делает перспективными исследования их физиологических эффектов.

Среди основных классов эндогенных производных жирных кислот выделяют: классические эйкозаноиды (простагландины, лейкотриены, тромбоксаны), эндоканнабиноиды и сфинголипиды (сфингомиелины, церамиды) [6]. Важно отметить, что пути синтеза и деградации представителей различных классов липидных молекул тесно связаны. Так, например, гидролаза амидов жирных кислот (ФААН, англ. *Fatty Acid Amide Hydrolase*) является ферментом деградации для большинства N-ациламидов [8].

Особое место среди производных жирных кислот занимают эндоканнабиноиды – эндогенные аналоги психоактивных компонентов конопли. К эндоканнабиноидной системе относятся специфические каннабиноидные рецепторы (CB_1 и CB_2), их лиганды – этаноламид арахидоновой кислоты (анандамид, или АЕА) и 2-моноглицерид арахидоновой кислоты (2-AG), а также ферменты их синтеза и деградации. Эндоканнабиноидная система играет важную роль в регуляции многих физиологических процессов: формировании пищевого поведения, модуляции энергетического обмена, адаптации, ноцицепции и др. [9]. Отмечена и нейропротекторная функция эндогенных и экзогенных каннабиноидов. Выявлено, что элементы каннабиноидной системы могут быть вовлечены в процессы развития нейродегенеративных заболеваний – болезни Альцгеймера, хореи Гентингтона, болезни Паркинсона. В последние годы возрос интерес к каннабиноидам как к веществам, имеющим большой потенциал в лечении эпилепсии [10]. Противосудорожное действие каннабиноидов в литературе объясняется тремя механизмами. Во-первых, ретроградное ингибирование выделения глутаминовой кислоты в пирамидальных нейронах приводит к снижению эксайтотоксичности этого медиатора и, как следствие, к предотвращению гибели нейронов в эпилептическом очаге [11, 12]. Во-вторых, активация метоботропных CB_1 -рецепторов

каннабиноидов приводит к блокированию потенциал-зависимых кальциевых каналов P, Q и N типов, что предотвращает повышение внутриклеточной концентрации кальция, которое может приводить к клеточной гибели [13]. Третий механизм противосудорожного действия каннабиноидов – активация внутриклеточных каскадов, усиливающих синаптическую депрессию за счет ингибирования потенциал-зависимых натриевых каналов и протон-чувствительных калиевых каналов. Кроме того, в результате активации СВ₁-рецепторов отмечена индукция экспрессии нейротрофического фактора роста [14].

Наряду с эндоканнабиноидами в фармакологии производных жирных кислот выделяют различные эндогенные амиды. Эти соединения, так называемые каннабимиметики, обладают сходными с каннабиноидами физиологическими эффектами (анальгетическим, противовоспалительным) и общими путями синтеза и деградации. В то же время амиды жирных кислот чаще всего не способны активировать специфические каннабиноидные рецепторы либо обладают относительно низкой афинностью к ним. Их эффекты могут быть опосредованы активацией других рецепторов (TRPv, PPAR, 5HT и др.) [15]. Кроме того, на сегодняшний день открыто большое количество клеточных рецепторов, для которых пока не обнаружены лиганды, – так называемые «орфановые рецепторы» [16]. Вероятно, часть из них может являться специфическими рецепторами известных эндогенных амидов жирных кислот.

Среди эндогенных амидов жирных кислот противосудорожный эффект обнаружен, в частности, у олеаида (ОА) и пальмитоилэтаноламина (РЕА). РЕА обладает противовоспалительными и нейропротекторными свойствами, стимулирует синтез нейростероидов, ускоряет регенерацию тканей и регулирует активацию тучных клеток. Его противосудорожное действие объясняется способностью защищать нейроны от эксайтотоксического действия глутаминовой кислоты [17]. Олеамид модулирует активность нескольких важных сигнальных систем: для него характерна позитивная модуляция рецепторов ГАМК_A и ингибирование глициновых рецепторов, активация СВ₁ и серотониновых рецепторов [18]. Оценка противосудорожного потенциала РЕА и ОА в общепринятых моделях эпилептических припадков *in vivo* показывает, что они способны уменьшать выраженность первично генерализованных тонико-клонических приступов.

В настоящее время активно исследуются физиологические эффекты и другого каннабимиметика – стеариолэтаноламина (СЭА, SEA). Его эффективность подтверждена при заживлении ожоговых травм [19]. Он способен оказывать общее обезболивающее и противовоспалительное действие при различных патологических процессах [20]. В частности, доказано его кардиопротекторное действие в модели анафилактического шока, что опосредуется ингибированием как конститутивной, так и индуцибельной NO-синтазы [21]. Сходство основных физиологических и терапевтических эффектов SEA с таковыми у РЕА и ОА позволяет сделать предположение о том, что он может обладать и выраженным противосудорожным эффектом.

Цель настоящего исследования – оценка противосудорожного потенциала стеариолэтаноламина в модели эпилептического припадка, вызванного пентилентетразолом (коразолом).

Материалы и методы исследования. Эксперименты выполнены на 24 крысах-самцах линии Вистар массой 230–280 г. Животных содержали в виварии Института физиологии НАН Беларуси в соответствии с установленными нормами (Постановление Министерства сельского хозяйства и продовольствия Республики Беларусь № 36 от 21 мая 2010 г. «Ветеринарно-санитарные правила по приему, уходу и вскрытию подопытных животных в вивариях научно-исследовательских институтов, станциях, лабораториях, учебных заведениях, а также в питомниках»). Крысы находились на одинаковом стандартном рационе, имели свободный доступ к воде и пище. Световой режим в условиях вивария обеспечивали автоматической сменой освещения «день/ночь» каждые 12 ч. Температура воздуха составляла 19–25 °С, относительная влажность – 50–70 %. Все серии опытов проводили в одно и то же время – между 10.00 и 13.00.

Манипуляции с животными в ходе экспериментов осуществляли с соблюдением правовых и этических норм обращения с животными в соответствии с национальными и международными стандартами качества планирования и проведения исследований на животных (Межгосударственный стандарт ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики»; European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimentation and other

Scientific Purposes, N 123 of 18 March 1986, Strasbourg, France). Схема эксперимента и количество используемых животных были одобрены комиссией по биоэтике Института физиологии НАН Беларуси.

Преходящие тонико-клонические припадки вызывали с помощью внутривентрикулярной инъекции пентилентетразола (PTZ, Sigma, США) в дозе 60 мг/кг в физиологическом растворе (Борисовский завод медицинских препаратов, Беларусь). N-стеароилэтанолламин любезно предоставлен лабораторией химии липидов Института биоорганической химии НАН Беларуси. SEA – крайне гидрофобное соединение, поэтому для его введения использовали смесь растворителей следующего состава (по объему): 5 %-ный этиловый спирт, 5 %-ный полисорбат-80 (Sigma, США), 90 %-ный физиологический раствор.

После инъекции PTZ животное помещали в отдельную клетку и записывали его поведение на цифровую видеокамеру в течение 45 мин. Степень интенсивности судорог оценивали по модифицированной 6-балльной шкале Расина: движения рта и лицевых мышц – 1 балл; усиление лицевого клонуса с переходом на шею и характерным вздрагиванием – 2 балла; клонические сокращения обеих передних конечностей без подъема на задние лапы – 3 балла; клонус передних конечностей с подъемом на задние лапы – 4 балла; падение на бок с клоническими судорогами передних и/или задних лап и генерализацией приступа – 5 баллов; подъем на задние лапы и падение на бок с клоническими судорогами конечностей, переходящими в тонические судороги, – 6 баллов.

После первичной обработки результатов анализировали следующие параметры: время до наступления первого приступа, максимальный отмеченный балл, а также средневзвешенный балл за 45 мин регистрации. Средневзвешенный балл судорожной активности (R) рассчитывали по выраженности и продолжительности каждого отдельного приступа в течение 45 мин. Вычисления производили по формуле

$$R = \frac{\sum_1^i (R_i t_i)}{T},$$

где i – количество судорог за период наблюдения, R_i – балл по шкале Расина для i -го приступа, t_i – продолжительность i -го приступа, T – суммарная продолжительность судорог за 45 мин.

Экспериментальные животные были разделены на 4 группы. За 30 мин до инъекции PTZ крысам первой группы («контрольной», $n = 7$) внутривентрикулярно вводили физиологический раствор в объеме 10 мл/кг, животным второй группы («растворитель», $n = 5$) – смесь растворителей указанного выше состава в объеме 10 мл/кг, крысам третьей («SEA 1 mg/kg», $n = 6$) и четвертой («SEA 10 mg/kg», $n = 6$) групп – SEA в дозах 1 и 10 мг/кг соответственно.

Полученные данные анализировали с помощью программы Microsoft Excel и представляли в виде среднего арифметического значения и его стандартной ошибки ($M \pm m$). Проверку гипотезы о нормальном распределении количественных показателей осуществляли с помощью программы Statistica 6.0 по критерию Шапиро–Уилка.

Результаты проверки показали, что для всех анализируемых выборок характерно нормальное распределение ($p > 0,05$). Однако ввиду относительно небольших размеров выборок ($n < 10$) значимость наблюдаемых отличий оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. В процессе обработки данных уровень статистической значимости оценивали при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Внутривентрикулярная инъекция PTZ в дозе 60 мг/кг в контрольной группе приводила к появлению первых судорог лица и шеи (2 балла по шкале Расина) в среднем через 73 ± 8 с (рис. 1). Далее у животных отмечалось учащение судорог и постепенное прогрессирование стадий. У 3 из 7 животных группы была отмечена 6-я стадия – генерализованные тонико-клонические судороги продолжительностью около 5 с. Средний максимальный балл в этой группе составил $4,4 \pm 0,7$ (рис. 2), в то время как средневзвешенный балл – $2,5 \pm 0,5$ (рис. 3). Учитывая вариабельность реакции животных на инъекцию пентилентетразола, средневзвешенный балл позволил более точно определить общую интенсивность эпилептических припадков за счет учета как выраженности, так и продолжительности всех эпизодов.

Использование смеси растворителей для гидрофобных препаратов может накладывать ряд ограничений при интерпретации полученных данных. Так, при анализе противосудорожных

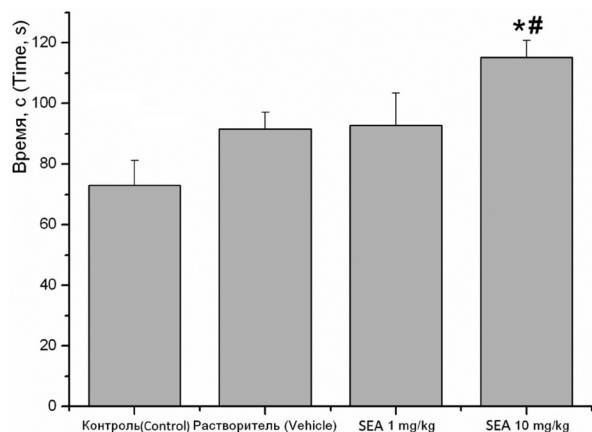


Рис. 1. Латентный период до наступления первого судорожного припадка в различных экспериментальных группах. Достоверность различий ($p < 0,05$): * – по сравнению с группой «контроль»; # – по сравнению с группой «растворитель»

Fig. 1. Latency before the first seizure onset in different experimental groups. Significance of the difference: ($p < 0,05$): * – compared with the control group; # – compared with the vehicle group

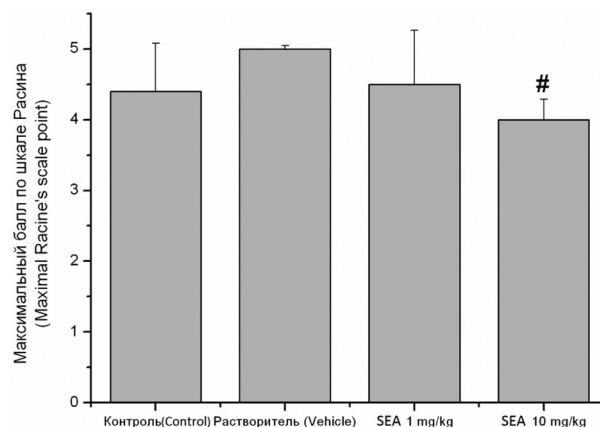


Рис. 2. Средний максимальный балл по шкале Расина в различных экспериментальных группах. # – $p < 0,05$ по сравнению с группой «растворитель»

Fig. 2. Average maximal Racine's scale point in different experimental groups. # – $p < 0.05$ compared with the vehicle group

эффектов различных соединений следует учитывать, что этанол является биологически активным веществом, эффекты которого могут нивелировать эффекты исследуемого соединения. В частности, известно, что в малых дозах он оказывает возбуждающее действие на ЦНС в основном через активацию дофаминергических нейронов [22]. В то же время в больших дозах этанол может вести себя как депрессант: связываясь со специфически маллостерическим центром ГАМК_A-рецептора, он может существенно усиливать тормозные процессы в мозге [23]. В связи с этим для оценки возможных эффектов смеси растворителей на выраженность судорог, вызванных PTZ, в используемой модели отдельной группе животных («растворитель») за 30 мин до инъекции PTZ внутрибрюшинно вводили такой же объем растворителя, как и в опытных группах, – 10 мл/кг. Таким образом, каждое животное в зависимости от веса получало 115–140 мкл чистого этанола. После инъекции визуально отмечалось некоторое снижение общей двигательной активности и тревожности крыс. В то же время, как видно на рис. 1–3, анализируемые в модели параметры достоверно не отличались от таковых в контрольной группе. Так, время до наступления первого приступа здесь составило $91,5 \pm 5,6$ с, максимальный балл – $5,0 \pm 0,1$, средневзвешенный балл – $2,7 \pm 0,1$. Таким образом, полученные результаты позволили сделать вывод о том,

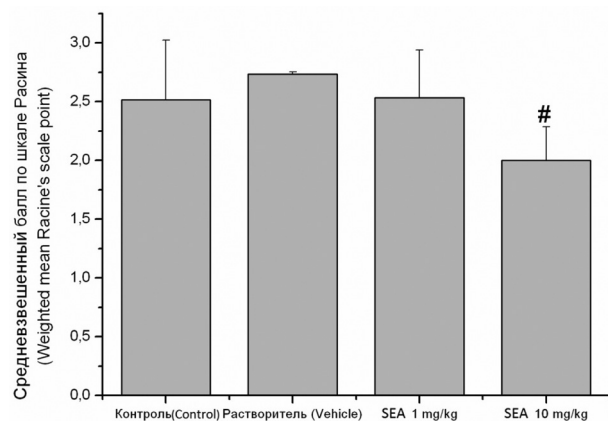


Рис. 3. Средневзвешенный балл по шкале Расина в различных экспериментальных группах. # – $p < 0,05$ по сравнению с группой «растворитель»

Fig. 3. Weighed mean Racine's scale point in different experimental groups: # – $p < 0.05$ compared with the vehicle group

что использованная смесь растворителей не оказывает существенного влияния на развитие индуцированных PTZ судорог.

Введение N-стеарилоэтаноламина в дозе 1 мг/кг не приводило к достоверным изменениям анализируемых показателей по сравнению с их значениями в контрольных группах (рис. 1–3). Отмечалась лишь общая тенденция к увеличению латентного периода по сравнению с контрольной группой, но не по сравнению с группой «растворитель». В аналогичных условиях внутрибрюшинная инъекция SEA в дозе 10 мг/кг приводила к значимому изменению всех оцениваемых параметров. Так, латентный период до наступления первого судорожного приступа в этой группе составил $115,2 \pm 5,5$ с, что на 58 % больше, чем

в контрольной группе, и на 26 % больше, чем в группе «растворитель». Максимальный зарегистрированный балл эпилептического приступа ($4,0 \pm 0,3$) за 45 мин наблюдения в данной группе также был достоверно ниже (на 20 %), чем в группе «растворитель». Более показательный, по нашему мнению, параметр – средневзвешенный балл – был на 27 % ниже и составил $2,0 \pm 0,3$ (рис. 1–3).

Можно предположить, что дальнейшее увеличение дозы может усилить наблюдавшийся нами эффект. Однако, учитывая гидрофобность SEA, а также относительно слабую растворимость его в большинстве допустимых в медицине и экспериментальной физиологии растворителей, такие эксперименты необходимо проводить с использованием суспензий SEA.

Одним из объяснений выявленных нами эффектов SEA может являться ингибирование им NO-синтазы в тканях мозга. Установлено, что оксид азота способен оказывать как про-, так и антиконвульсантное действие в различных моделях эпилепсии. В целом же нейротоксическое действие NO способно усиливать эпилептический приступ. Кроме того, для одного из блокаторов NO-синтазы – 7-нитроиндазола – показано противосудорожное действие в большинстве общепринятых экспериментальных моделях эпилепсии [24]. Таким образом, можно предположить, что наблюдаемый в нашей работе эффект SEA опосредован его способностью ингибировать как конститутивную, так и индуцибельную NO-синтазу.

Возможно, антиконвульсантное действие SEA опосредовано также так называемым эффектом «свиты» (англ. *entourage effect*). Амиды жирных кислот гидролизуются в организме млекопитающих с помощью общего фермента – FAAH. Высокая концентрация ациламидов (в том числе и SEA) может приводить к конкуренции за связывание с ферментом и, следовательно, к замедлению гидролиза анандамида, что и способствует проявлению каннабимиметических эффектов SEA и некоторых других ациламидов [25].

В то же время доказано, что физиологические эффекты SEA не блокируются антагонистами каннабиноидных рецепторов. Это свидетельствует о существовании других специфических клеточных рецепторов – мишеней SEA. Предполагается, что одними из таких мишеней являются рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (PPAR). Установлено также, что разовая инъекция агонистов рецептора PPAR α мышей приводит к уменьшению частоты и выраженности судорог, вызванных инъекциями никотина [26]. Активацией этих рецепторов некоторые авторы объясняют также эффекты кетогенной диеты, используемой при фармакорезистентных формах эпилепсии [27].

Заключение. Таким образом, на модели эпилептического припадка, вызванного пентилентетразолом, показано, что N-стеароилэтаноламин в дозе 10 мг/кг, введенный внутривентрикулярно, оказывает умеренный противосудорожный эффект. Учитывая многообразие отмеченных в литературе физиологических и терапевтических эффектов SEA, вероятно, в разной степени реализуются различные механизмы противосудорожного действия этого соединения. Для определения вклада конкретных механизмов в формирование общего противосудорожного эффекта стеароилэтанолламина необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант № M17-070 от 18.04.2017 г.).

Acknowledgements. This work was supported by the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (Grant no. M17-070 of April 18, 2017).

Список использованных источников

1. Исследование заболеваемости и распространенности эпилепсии в Минске / В. Докукина [и др.] // Эпилепсия и пароксизм. состояния. – 2014. – Т. 6, № 2. – С. 29–33.
2. Löscher, W. Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs / W. Löscher // Seizure. – 2011. – Vol. 20, N 5. – P. 359–368.
3. Löscher, W. Current status and future directions in the pharmacotherapy of epilepsy / W. Löscher // Trends in Pharmacological Sciences. – 2002. – Vol. 23, N 3. – P. 113–118.
4. Löscher, W. New horizons in the development of antiepileptic drugs / W. Löscher, D. Schmidt // Epilepsy Res. – 2002. – Vol. 50, N 1–2. – P. 3–16.
5. Acharya, M. M. Progress in neuroprotective strategies for preventing epilepsy / M. M. Acharya, B. Hattiangady, A. K. Shetty // Progress in Neurobiology. – 2008. – Vol. 84, N 4. – P. 363–404.

6. Chiurchiù, V. Bioactive lipids as modulators of immunity, inflammation and emotions / V. Chiurchiù, M. Maccarrone // *Current Opinion in Pharmacology*. – 2016. – Vol. 29. – P. 54–62.
7. Hannun, Y. A. Principles of bioactive lipid signalling: lessons from sphingolipids / Y. A. Hannun, L. M. Obeid // *Nature Rev. Molecular Cell Biology*. – 2008. – Vol. 9, N 2. – P. 139–150.
8. Molecular characterization of an enzyme that degrades neuromodulatory fatty-acid amides / B. F. Cravatt [et al.] // *Nature*. – 1996. – Vol. 384, N 6604. – P. 83–87.
9. Чурюканов, М. В. Функциональная организация и терапевтический потенциал эндогенной каннабиноидной системы / М. В. Чурюканов, В. В. Чурюканов // *Эксперим. и клин. фармакология*. – 2004. – Т. 67, № 2. – С. 70–78.
10. Шубина, Л. В. Эндогенная каннабиноидная система мозга: роль в регуляции судорожной активности / Л. В. Шубина, В. Ф. Кичигина // *Успехи физиол. наук*. – 2012. – Т. 43, № 3. – С. 21–37.
11. Hofmann, M. E. Marijuana, endocannabinoids, and epilepsy: potential and challenges for improved therapeutic intervention / M. E. Hofmann, C. J. Frazier // *Experimental Neurology*. – 2013. – Vol. 244. – P. 43–50.
12. Cerebrospinal fluid levels of the endocannabinoid anandamide are reduced in patients with untreated newly diagnosed temporal lobe epilepsy / A. Romigi [et al.] // *Epilepsia*. – 2010. – Vol. 51, N 5. – P. 768–772.
13. Piomelli, D. The molecular logic of endocannabinoid signaling / D. Piomelli // *Nature Rev. Neuroscience*. – 2003. – Vol. 4, N 11. – P. 873–884.
14. CB1 Cannabinoid receptors and on-demand defense against excitotoxicity / G. Marsicano [et al.] // *Science*. – 2003. – Vol. 302, N 5642. – P. 84–88.
15. The endocannabinoid system of the skin in health and disease: novel perspectives and therapeutic opportunities / T. Biró [et al.] // *Trends in Pharmacological Sciences*. – 2009. – Vol. 30, N 8. – P. 411–420.
16. Bradshaw, H. B. Orphan endogenous lipids and orphan GPCRs: a good match / H. B. Bradshaw, S. H. Lee, D. McHugh // *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*. – 2009. – Vol. 89, N 3–4. – P. 131–134.
17. Влияние олеамида на судороги, вызванные у крыс пентилентетразолом / Р. Соломония [и др.] // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. – 2008. – Т. 145, № 2. – С. 175–187.
18. Selective antiepileptic effects of N-palmitoylethanolamide, a putative endocannabinoid / A. H. Sheerin [et al.] // *Epilepsia*. – 2004. – Vol. 45, N 10. – P. 1184–1188.
19. Влияние N-пальмитоилэтаноламина и N-стеароилэтаноламина в липосомальной форме на заживление экспериментальных ран кожи / Т. О. Павлють [и др.] // *Новости хирургии*. – 2016. – № 5. – С. 425–435.
20. Молчанова, А. Ю. Эндоканнабиноидная система: физиология, патофизиология, терапевтический потенциал / А. Ю. Молчанова. – Минск : Белорус. наука, 2015. – 212 с.
21. Кардиопротекторный эффект N-стеароилэтаноламина при анафилактическом шоке у морских свинок / Н. М. Гулая [и др.] // *Биомед. химия*. – 2009. – Т. 55, № 6. – С. 743–749.
22. Hui, M. A. The dopamine system and alcohol dependence / M. A. Hui, Z. H. U. Gang // *Shanghai Archives of Psychiatry*. – 2014. – Vol. 26, N 2. – P. 61–68.
23. Davies, M. The role of GABAA receptors in mediating the effects of alcohol in the central nervous system / M. Davies // *J. of Psychiatry and Neuroscience*. – 2003. – Vol. 28, N 4. – P. 263–274.
24. Nitric oxide, epileptic seizures, and action of antiepileptic drugs / M. Banach [et al.] // *CNS and Neurological Disorders – Drug Targets*. – 2011. – Vol. 10, N 7. – P. 808–819.
25. Cannabimimetic activity, binding, and degradation of stearoylethanolamide within the mouse central nervous system / M. Maccarrone [et al.] // *Molecular and Cellular Neuroscience*. – 2002. – Vol. 21, N 1. – P. 126–140.
26. PPAR-alpha agonists as novel antiepileptic drugs: preclinical findings / M. Puligheddu [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, N 5. – P. e64541.
27. Cullingford, T. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha and the ketogenic diet / T. Cullingford // *Epilepsia*. – 2008. – Vol. 49, iss. 8. – P. 70–72.

References

1. Dokukina T. B., Golubeva T. S., Matveichuk I. V., Mahrov M. V., Loseva V. M., Krupenkina E. V., Marchuk S. A. Study of the incidence and prevalence of epilepsy in Minsk. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya* [Epilepsia and paroxysmal conditions], 2014, vol. 6, no. 2, pp. 29–33 (in Russian).
2. Löscher W. Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Seizure*, 2011, vol. 20, no. 5, pp. 359–368. DOI: 10.1016/j.seizure.2011.01.003
3. Löscher W. Current status and future directions in the pharmacotherapy of epilepsy. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2002, vol. 23, no. 3, pp. 113–118. DOI: 10.1016/s0165-6147(00)01974-x
4. Löscher W., Schmidt D. New horizons in the development of antiepileptic drugs. *Epilepsy Research*, 2002, vol. 50, no. 1–2, pp. 3–16. DOI: 10.1016/s0920-1211(02)00063-3
5. Acharya M. M., Hattiangady B., Shetty A. K. Progress in neuroprotective strategies for preventing epilepsy. *Progress in Neurobiology*, 2008, vol. 84, no. 4, pp. 363–404. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2007.10.010
6. Chiurchiù V., Maccarrone M. Bioactive lipids as modulators of immunity, inflammation and emotions. *Current Opinion in Pharmacology*, 2016, vol. 29, pp. 54–62. DOI: 10.1016/j.coph.2016.06.005
7. Hannun Y. A., Obeid L. M. Principles of bioactive lipid signalling: lessons from sphingolipids. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2008, vol. 9, no. 2, pp. 139–150. DOI: 10.1038/nrm2329
8. Cravatt B. F., Giang D. K., Mayfield S. P., Boger D. L., Lerner R. A., Gilula N. B. Molecular characterization of an enzyme that degrades neuromodulatory fatty-acid amides. *Nature*, 1996, vol. 384, no. 6604, pp. 83–87. DOI: 10.1038/384083a0

9. Churyukanov M. V., Churyukanov V. V. Functional organization and therapeutic potential of the endogenous cannabinoid system. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* [Experimental and Clinical Pharmacology], 2004, vol. 67, no. 2, pp. 70–78 (in Russian).
10. Shubina L. V., Kichigina V. F. Endogenous cannabinoid system of the brain: a role in the regulation of convulsive activity. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* [Progress in Physiology], 2012, vol. 43, no. 3, pp. 21–37 (in Russian).
11. Hofmann M. E., Frazier C. J. Marijuana, endocannabinoids, and epilepsy: potential and challenges for improved therapeutic intervention. *Experimental Neurology*, 2013, vol. 244, pp. 43–50. DOI: 10.1016/j.expneurol.2011.11.047
12. Romigi A., Bari M., Placidi F., Marciani M. G., Malaponti M., Torelli F., Izzi F., Prosperetti C., Zannino S., Corte F., Chiamonte C., Maccarrone M. Cerebrospinal fluid levels of the endocannabinoid anandamide are reduced in patients with untreated newly diagnosed temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2010, vol. 51, no. 5, pp. 768–772. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02334.x
13. Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signaling. *Nature Reviews Neuroscience*, 2003, vol. 4, no. 11, pp. 873–884. DOI: 10.1038/nrn1247
14. Marsicano G., Goodenough S., Monory K., Hermann H., Eder M., Cannich A., Azad S. C., Cascio M. G., Gutiérrez S. O., van der Stelt M., López-Rodríguez M. L., Casanova E., Schütz G., Zieglgänsberger W., Di Marzo V., Behl C., Lutz B. CB1 Cannabinoid receptors and on-demand defense against excitotoxicity. *Science*, 2003, vol. 302, no. 5642, pp. 84–88. DOI: 10.1126/science.1088208
15. Bíró T., Tóth B. I., Haskó G., Paus R., Pacher P. The endocannabinoid system of the skin in health and disease: novel perspectives and therapeutic opportunities. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2009, vol. 30, no. 8, pp. 411–420. DOI: 10.1016/j.tips.2009.05.004
16. Bradshaw H. B., Lee S. H., McHugh D. Orphan endogenous lipids and orphan GPCRs: a good match. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*, 2009, vol. 89, no. 3–4, pp. 131–134. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2009.04.006
17. Solomonina R., Nozadze M., Mikautadze E., Kuchiashvili N., Kiguradze T., Abkazava D., Pkhakadze V., Mamulaishvili I., Mikeladze E., Avaliani N. Effect of oleamide on convulsions caused in rats by pentylenetetrazole. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine], 2008, vol. 145, no. 2, pp. 175–187 (in Russian).
18. Sheerin A. H., Zhang X., Saucier D. M., Corcoran M. E. Selective antiepileptic effects of N-palmitoylethanolamide, a putative endocannabinoid. *Epilepsia*, 2004, vol. 45, no. 10, pp. 1184–1188. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2004.16604.x
19. Pavlyut' T. O., Melik-Kasumov T. B., Zhavoronok I. P., Antipova O. A., Pekhtereva E. I., Novakovskaya S. A., Vasilkevich A. I., Kisel' M. A., Molchanov A. Yu. The Effect of N-palmitoylethanolamine and N-stearoylethanolamine in liposomes on the healing of experimental skin wounds. *Novosti Khirurgii* [Surgery news], 2016, vol. 24, no. 5, pp. 425–435 (in Russian).
20. Molchanova A. Yu. *Endocannabinoid system: physiology, pathophysiology, therapeutic potential*. Minsk, Belorusskaya nauka Publ., 2015. 212 p. (in Russian).
21. Gulaya N. M., Berdyshev A. G., Chumak A. A., Kindruk N. L., Gorid'ko T. N. Cardioprotective effect of N-stearoylethanolamine in anaphylactic shock in guinea pigs. *Biomeditsinskaya Khimiya* [Biomedical Chemistry], 2009, vol. 55, no. 6, pp. 743–749 (in Russian).
22. Hui M. A., Gang Z. H. U. The dopamine system and alcohol dependence. *Shanghai Archives of Psychiatry*, 2014, vol. 26, no. 2, pp. 61–68. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0829.2014.02.002
23. Davies M. The role of GABAA receptors in mediating the effects of alcohol in the central nervous system. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 2003, vol. 28, no. 4, pp. 263–274.
24. Banach M., Piskorska B., Czuczwar S. J., Borowicz K. K. Nitric oxide, epileptic seizures, and action of antiepileptic drugs. *CNS and Neurological Disorders – Drug Targets*, 2011, vol. 10, no. 7, pp. 808–819. DOI: 10.2174/187152711798072347
25. Maccarrone M., Carboni A., Parolaro D., Margonelli A., Massi P., Bari M., Battista N., Finazzi-Agrò A. Cannabimimetic activity, binding, and degradation of stearoylethanolamide within the mouse central nervous system. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 2002, vol. 21, no. 1, pp. 126–140. DOI: 10.1006/mcne.2002.1164
26. Puligheddu M., Pillolla G., Melis M., Lecca S., Marrosu F., De Montis M. G., Scheggi S., Carta G., Murru E., Aroni S., Muntoni A. L., Pistis M. PPAR-alpha agonists as novel antiepileptic drugs: preclinical findings. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 5, p. e64541. DOI: 10.1371/journal.pone.0064541
27. Cullingford T. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha and the ketogenic diet. *Epilepsia*, 2008, vol. 49, iss. 8, pp. 70–72. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01840.x

Информация об авторах

Мелик-Касумов Тигран Бегларович – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: tigranbmk@gmail.com.

Шавалда Евгений Сергеевич – студент. Международный государственный экологический институт им. А. Д. Сахарова Белорусского государственного университета (пр. Независимости, 4, 220030, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: shavalda@bk.ru.

Батян Анатолий Николаевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Международный государственный экологический институт им. А. Д. Сахарова Белорусского государственного университета (пр. Независимости, 4, 220030, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: ant_b@tut.by.

Information about the authors

Tigran B. Melik-Kasumov – Ph. D. (Biol.), Leading researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tigranbmk@gmail.com.

Evgeniy S. Shavalda – Student. International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University (4, Nezavisimosti Ave., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: shavalda@bk.ru.

Anatoly N. Batyan – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University (4, Nezavisimosti Ave., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ant_b@tut.by.

Т. А. Митюкова, С. Б. Кохан, Е. Б. Лузина, О. Е. Полулях

Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

РАЗВИТИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЛИЦ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Аннотация. Изучено развитие признаков метаболического синдрома (МС) у лиц репродуктивного возраста. Всего обследовано 217 человек в возрасте 18–44 лет, из них 156 женщин и 61 мужчина. Выявлены существенные различия между подгруппами женщин и мужчин: более высокие кровяное давление, индекс массы тела, уровни триглицеридов, АСТ, АЛТ и билирубина у мужчин, чем у женщин.

В общей группе обследованных лица с абдоминальным ожирением составляли 28,1 % (33,3 % среди мужчин и 26,1 % среди женщин), повышенное артериальное давление отмечалось у 20,7 % лиц (у 38,3 % мужчин и 14,0 % женщин), МС был выявлен у 10,1 % лиц (у 11,7 % мужчин и 9,6 % женщин). В группе лиц с абдоминальным ожирением отмечалось повышенное артериальное давление у 44,3 % лиц (у 45,0 % у мужчин и 43,9 % женщин), МС был зарегистрирован у 36,1 % лиц (у 35,0 % мужчин и 36,5 % женщин). В группе лиц без абдоминального ожирения повышенное артериальное давление регистрировалось только у 11,5 % обследованных, а частота этого признака достоверно преобладала у мужчин (35,0 %) по сравнению с женщинами (3,4 %).

Таким образом, установлено, что молодые стройные мужчины имеют повышенный риск развития гипертензии по сравнению с женщинами аналогичной конституции и возраста.

Ключевые слова: метаболический синдром, абдоминальное ожирение, мужчины и женщины репродуктивного возраста

Для цитирования: Развитие метаболического синдрома у лиц репродуктивного возраста / Т. А. Митюкова [и др.] // Вестн. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 76–83.

T. A. Mityukova, S. B. Kohan, E. B. Luzina, O. E. Polulyach

Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

DEVELOPMENT OF METABOLIC SYNDROME AT PERSONS OF REPRODUCTIVE AGE

Abstract. The aim of the work was to study the development of the metabolic syndrome signs of persons of reproductive age. 217 people aged 18–44 were examined, 156 women and 61 men. There were significant differences between subgroups of women and men: higher blood pressure, body mass index, triglycerides, AST, ALT and bilirubin in men than in women. In the general group of subjects with abdominal obesity there were 28.1 % (33.3 % among men and 26.1 % among women). Elevated blood pressure was noted in 20.7 % of individuals (38.3 % in men and 14.0 % in women). Metabolic syndrome was detected in 10.1 % of individuals (11.7 % in men and 9.6 % in women). In the group of people with abdominal obesity, high blood pressure was noted in 44.3 % of individuals (45.0 % in men and 43.9 % in women). Metabolic syndrome was registered in 36.1 % of individuals (35.0 % in men and 36.5 % in women). In the group of persons without abdominal obesity, only 11.5 % of the examined patients had an elevated blood pressure. The frequency of this sign significantly prevailed in men (35.0 %) compared with women (3.4 %). Thus, young slender men had an increased risk of developing hypertension compared with women of a similar constitution and age.

Keywords: metabolic syndrome, abdominal obesity, men and women of reproductive age

For citation: Mityukova T. A., Kohan S. B., Luzina E. B., Polulyach O. E. Development of metabolic syndrome at persons of reproductive age. *Vestsi Natsyyanal'nei akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 76–83 (in Russian).

Введение. В настоящее время ожирение рассматривается как неинфекционная эпидемия и представляет собой хроническое заболевание, которое приводит к развитию целого ряда неблагоприятных последствий, таких как метаболический синдром (МС), сахарный диабет второго типа (СД2), ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и др. Увеличение распространенности СД2 в развитых странах мира коррелирует с увеличением доли лиц, имеющих избыточную массу тела или ожирение.

МС – это комплекс взаимосвязанных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и СД. Вопрос о патогенезе МС до сих пор является дискуссионным. Одни авторы выдвигают

гают на первый план врожденную склонность к инсулинорезистентности, что в сочетании с низкой физической активностью и избыточным питанием создает замкнутый круг в виде компенсаторной гиперинсулинемии, которая снижает чувствительность инсулиновых рецепторов. Большинство авторов выдвигает на первый план абдоминальное ожирение, отводя ему роль первопричины в развитии МС [1, 2].

Международная федерация диабета (МФД) в 2005 г. предложила унифицированные критерии для определения МС, которые в настоящее время используются в большинстве исследований. Консенсус рабочей группы Международной федерации диабета по эпидемиологии и профилактике, Национального института сердца, легких и крови США, Американской ассоциации сердца, Всемирной федерации сердца, Международного общества по атеросклерозу и Международной ассоциации для изучения ожирения в 2009 г. [1] согласовал современные критерии, позволяющие выделить лиц с МС. Наиболее важным критерием признано наличие абдоминального ожирения, которое регистрируется при окружности талии (ОТ) более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин, а также при выявлении двух дополнительных признаков из числа следующих: уровень систолического АД более 130 мм рт. ст. (или диастолического АД более 85 мм рт. ст.), повышенный уровень триглицеридов более 1,7 ммоль/л, сниженный уровень ХЛВП (менее 1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,3 ммоль/л у женщин), повышенный уровень глюкозы (более 5,6 ммоль/л).

Большой интерес вызывает вопрос, в каком возрасте начинают формироваться признаки МС и насколько они проявлены у мужчин и женщин. С социально-экономической точки зрения наиболее актуально выявление МС у лиц репродуктивного, наиболее работоспособного возраста. Следует отметить, что Всемирная организация здравоохранения в 2012 г. официально пересмотрела возрастные нормы [3], в соответствии с которыми молодой возраст регистрируется от 25 и продолжается до 44 лет включительно, почти полностью охватывая период репродуктивной активности. Предыдущие возрастные градации (ВОЗ, 1963) ограничивали молодой возраст интервалом от 18 до 30 лет, а возраст до 44 лет считался зрелым [3].

Цель работы – изучить формирование признаков метаболического синдрома у лиц репродуктивного возраста в зависимости от пола.

Наряду с унифицированными признаками МС был изучен ряд дополнительных биохимических показателей липидного обмена – общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности ($X_{\text{ЛПНП}}$), а также показателей, характеризующих функциональное состояние печени (органа, ответственного за липидный обмен), – общего билирубина, активности аспартатамино-трансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ).

Материалы и методы исследования. Проведено скрининговое обследование служащих ряда организаций г. Минска – всего 217 человек, из них 156 женщин и 61 мужчина в возрасте 18–44 года (средний возраст 32,6 года). Антропометрическое обследование включало измерение массы тела (кг), роста (м), ОТ (см). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали как отношение массы тела (кг) к росту (м) в квадрате ($\text{кг}/\text{м}^2$). Абдоминальное ожирение оценивали по критериям ВОЗ, исходя из ОТ [1]. Измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) проводили с использованием автоматического прибора Microlife (Швейцария). Определение биохимических показателей крови осуществляли на биохимическом анализаторе BS-200 (Китай) с использованием наборов «Диассенс» (Россия). Изучаемые биохимические показатели и их нормативные интервалы представлены в табл. 1.

Основные результаты обработаны методами непараметрической статистики Statistica 6,0 и представлены в виде медиан (Me), нижних и верхних процентилей ([25; 75]). Для оценки частоты признаков МС (частоты долей, %) использовали критерий χ^2 с применением поправки Йейтса.

Результаты и их обсуждение. Общие характеристики обследованных лиц репродуктивного возраста представлены в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, между группами женщин и мужчин наблюдается ряд достоверных отличий: у мужчин значения АД, ИМТ, ОТ, триглицеридов, АСТ, АЛТ и билирубина более высокие, чем у женщин, но более низкие значения холестерина липопротеидов высокой плотности ($X_{\text{ЛПВП}}$). Более высокие медианы уровней АЛТ, АСТ и более низкие ЛПВП у мужчин,

Т а б л и ц а 1. Биохимические показатели и интервалы нормы

T a b l e 1. Biochemical indicators and norm intervals

Показатель	Интервал нормы
Триглицериды	М: 0,46–1,81; Ж: 0,40–1,53 ммоль/л
Холестерин липопротеидов высокой плотности (Хлпвп)	М: >1,1 ммоль/л; Ж: >1,3 ммоль/л
Глюкоза	3,5–6,2 ммоль/л
Билирубин общий	<17,0 ммоль/л
Аспаратаминотрансфераза (АСТ)	М: < 38,0 Ед/л; Ж: <31,0 Ед/л
Аланинаминотрансфераза (АЛТ)	М: < 42,0 Ед/л; Ж: <40,0 Ед/л
Холестерин липопротеидов низкой плотности (Хлпнп)	<3,5 ммоль/л
Общий холестерин	<5,2 ммоль/л

П р и м е ч а н и е. М – мужчины, Ж – женщины.

Т а б л и ц а 2. Антропометрические и биохимические показатели в общей группе обследованных (18–44 года) в зависимости от пола

T a b l e 2. Anthropometric and biochemical indicators of the general group of examined persons (18–44 years) depending on sex

Показатель	Общая группа (n = 217)	Женщины (n = 156)	Мужчины (n = 61)
Возраст, лет	32,60 [27,71–37,91]	33,28 [28,26–38,57]	30,68 [27,10–35,83]
ЧСС, уд/мин	74,00 [69,00–81,00]	74,00 [68,00–80,00]	71,00 [65,00–79,00]
АД _{сис} ^а , мм рт. ст.	120,00 [113,00–128,00]	116,00 [110,00–125,00]	127,00 [120,00–132,00]*
АД _{диаст} ^а , мм рт. ст.	76,00 [71,00–83,00]	75,00 [70,00–80,00]	81,00 [74,00–86,00]*
ИМТ, кг/м ²	22,66 [20,640–25,88]	21,79 [20,21–24,68]	25,05 [22,78–27,17]*
ОТ, см	75,00 [69,00–85,00]	73,00 [67,00–80,00]	87,00 [80,50–97,00]*
Холестерин, ммоль/л	5,15 [4,40–5,90]	5,13 [4,44–5,90]	5,20 [4,30–5,90]
Триглицериды, ммоль/л	0,80 [0,9–1,17]	0,76 [0,58–1,08]	0,96 [0,62–1,32]*
Глюкоза, ммоль/л	5,10 [4,70–5,48]	5,03 [4,71–5,40]	5,25 [4,70–5,70]
Хлпвп, ммоль/л	1,59 [1,34–1,91]	1,69 [1,36–1,94]	1,44 [1,23–1,60]*
Хлпнп, ммоль/л	2,69 [2,20–3,01]	2,64 [2,22–3,01]	2,74 [2,10–3,17]
АСТ, ед/л	17,00 [14,75–21,00]	16,70 [14,00–19,00]	20,00 [17,00–26,00]*
АЛТ, ед/л	17,50 [11,30–23,00]	15,00 [10,00–21,00]	22,50 [15,00–38,00]*
Билирубин, ммоль/л	11,00 [8,00–15,35]	9,20 [7,10–14,00]	15,00 [11,30–20,00]*

П р и м е ч а н и е. Здесь и в табл. 3 * – достоверные отличия ($p < 0,05$) между группами женщин и мужчин.

чем у женщин, являются в некоторой степени ожидаемыми, поскольку их нормативные значения также отличаются в зависимости от пола (табл. 1). Однако повышенные значения АД, ИМТ и триглицеридов у мужчин могут указывать на их большую предрасположенность к развитию МС.

Для изучения динамики изучаемых показателей в возрастном аспекте обследуемые лица были разделены на две возрастные подгруппы, которые примерно соответствовали ранее установленным возрастным категориям ВОЗ: первая подгруппа – 18–30 лет (молодой возраст), вторая подгруппа – 31–44 года (зрелый возраст).

Сравнение изучаемых показателей у женщин и мужчин первой возрастной подгруппы (18–30 лет) выявило ряд достоверных отличий (табл. 3): более высокие значения АД_{сис}^а и АД_{диаст}^а, ИМТ, ОТ, АСТ, АЛТ и билирубина, а также более низкие значения Хлпвп у мужчин, чем у женщин.

Сравнение изучаемых показателей у женщин и мужчин второй возрастной группы (31–44 года) выявило аналогичные отличия: более высокие значения АД, ИМТ, ОТ, АСТ, АЛТ и билирубина у мужчин по сравнению с женщинами, а также более низкие значения Хлпвп (табл. 4).

Сравнение женщин двух возрастных подгрупп показало достоверный рост АД, ИМТ, ОТ и уровня холестерина при переходе ко второй возрастной подгруппе (табл. 3, 4). Сравнение

Т а б л и ц а 3. Антропометрические и биохимические показатели у женщин и мужчин в возрастной подгруппе 18–30 лет

Table 3. Anthropometric and biochemical indicators of women and men in the age group of 18–30 years

Показатель	Женщины (n = 52)	Мужчины (n = 29)
Возраст, лет	26,95 [24,25–28,56]	26,93 [25,36–28,69]
АД _{сисст} , мм рт. ст.	115,00 [108,00–120,00]	127,89 [120,00–131,50]*
АД _{диаст} , мм рт. ст.	73,00 [69,00–78,00]	79,29 [73,50–83,50]*
ИМТ, кг/м ²	21,08 [19,71–24,02]	23,34 [20,96–24,51]*
ОТ, см	70,00 [65,00–76,00]	83,89 [76,50–89,50]*
Холестерин, ммоль/л	4,70 [4,22–5,50]	4,65 [4,10–5,75]
Триглицериды, ммоль/л	0,71 [0,53–0,91]	0,85 [0,62–1,24]
Глюкоза, ммоль/л	5,00 [4,70–5,40]	5,25 [4,75–5,70]
Хлпвп, ммоль/л	1,62 [1,41–1,94]	1,47 [1,37–1,60]*
Хлпнп, ммоль/л	2,43 [2,01–2,82]	2,10 [2,03–2,60]
АСТ, ед/л	17,00 [14,00–20,00]	18,00 [16,10–21,00]*
АЛТ, ед/л	17,00 [10,00–21,00]	18,60 [14,70–27,00]*
Билирубин, ммоль/л	9,30 [7,0 0–14,00]	16,50 [13,60–25,00]*

Т а б л и ц а 4. Антропометрические и биохимические показатели у женщин и мужчин в возрастной подгруппе 31–44 года

Table 4. Anthropometric and biochemical indicators of women and men in the age group of 31–44 years

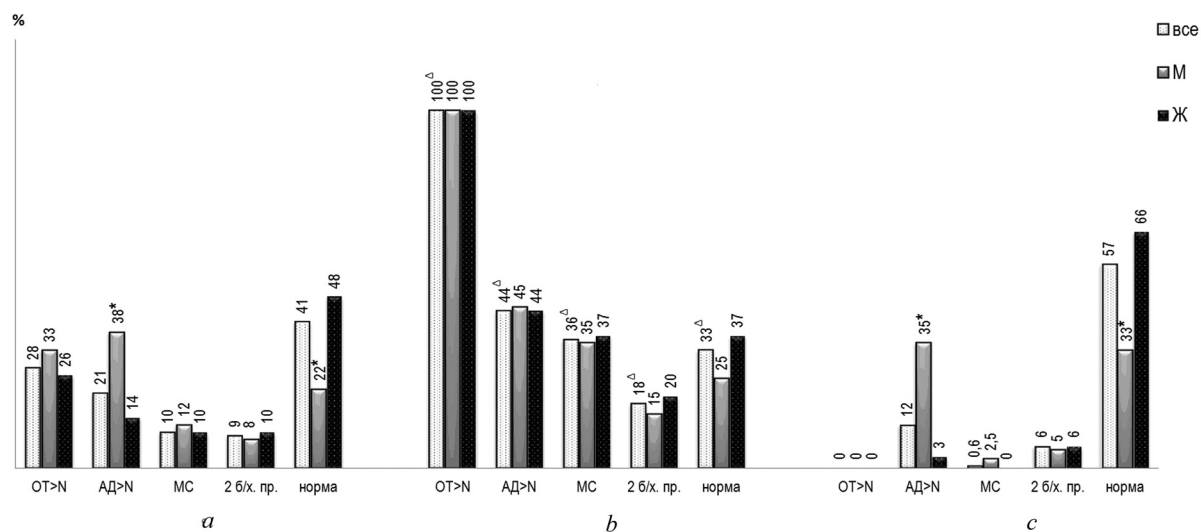
Показатель	Женщины (n = 104)	Мужчины (n = 32)
Возраст, лет	37,32 [33,47–40,11]*	35,4 [33,26–37,52]
АД _{сисст} , мм рт. ст.	118,00 [112,00–126,00]*	126,00 [120,00–134,50]*
АД _{диаст} , мм рт. ст.	77,00 [71,00–83,00]	83,50 [75,00–87,00]*
ИМТ, кг/м ²	22,38 [20,76–25,60]*	26,92 [25,38–29,38]**
ОТ, см	74,00 [68,00–80,50]*	91,00 [85,50–98,50]**
Холестерин, ммоль/л	5,40 [4,65–6,01]*	5,30 [4,40–6,50]
Триглицериды, ммоль/л	0,80 [0,59–1,14]	1,13 [0,60–1,46]
Глюкоза, ммоль/л	5,10 [4,79–5,40]	5,25 [4,70–5,70]
АСТ, ед/л	15,20 [14,00–17,60]	26,00 [18,00–35,30]*
АЛТ, ед/л	13,00 [8,90–21,00]	26,60 [19,00–39,00]*
Хлпвп, ммоль/л	1,70 [1,33–1,97]	1,42 [1,13–1,62]*
Хлпнп, ммоль/л	2,75 [2,30–3,15]	2,82 [2,80–3,30]*
АСТ, ед/л	15,20 [14,00–17,60]	26,00 [18,00–35,30]*
АЛТ, ед/л	13,00 [8,90–21,00]	26,60 [19,00–39,00]*
Билирубин, ммоль/л	9,10 [7,50–13,45]	13,75 [10,65–19,00]*

П р и м е ч а н и е. Достоверные отличия ($p < 0,05$): * – между группами женщин и мужчин; * – между женщинами первой и второй возрастных подгрупп и мужчинами первой и второй возрастных подгрупп.

мужчин двух возрастных подгрупп показало достоверный рост ИМТ, ОТ, АСТ и уровня Хлпнп при переходе ко второй возрастной подгруппе (табл. 3, 4).

Таким образом, при переходе ко второй возрастной подгруппе для женщин характерно нарастание АД, ИМТ, ОТ и уровня холестерина, тогда как у мужчин не происходит повышения АД, а наблюдается только рост ИМТ, ОТ, АСТ и уровня Хлпнп.

Далее был проведен анализ показателей МС в зависимости от наличия абдоминального ожирения. Абдоминальное ожирение определяли по критериям ВОЗ, как описано выше. Оценивали количество повышенных значений АД_{сисст} (>130 мм рт. ст.) и количество лиц с МС (повышение ОТ, АД и наличие двух и более биохимических признаков МС). В качестве сравнения



Доля лиц с абдоминальным ожирением (OT > N), повышенным артериальным давлением (AD > N), метаболическим синдромом (МС), биохимическими признаками метаболического синдрома (2 б/х пр.) и отсутствием каких-либо признаков МС (норма) в общей группе обследованных (a), в подгруппе с абдоминальным ожирением (b) и в подгруппе без абдоминального ожирения (c). Достоверные отличия ($p < 0,05$): * – между мужчинами (М) и женщинами (Ж) в пределах одной подгруппы; ^Δ – между подгруппами b и c

Percentage of persons with obesity (OT > N), increased arterial pressure (AP > N), metabolic syndrome (MS), biochemical signs of metabolic syndrome (2 signs) and the absence of any signs of the metabolic syndrome (in health) in the general group of examined patients (a), in the subgroup of patients with abdominal obesity (b) and in the subgroup of patients without abdominal obesity (c). True differences ($p < 0.05$): * – between men (M) and women (W) in one subgroup; ^Δ – between subgroups b and c

рассматривали группу лиц без абдоминального ожирения, выявляя среди них тех, у кого повышено АД и имеются два (и более) биохимических признака МС, сочетание которых позволяет формально причислить их к лицам с условным МС.

В общей группе обследованных лица с ОТ больше нормы составляли 28,1 % (33,3 % среди мужчин и 26,1 % среди женщин) (см. рисунок, a). Весь комплекс признаков МС отмечался у 10,1 % лиц (у 11,7 % женщин и 9,6 % мужчин), при этом наличие двух и более биохимических признаков МС было зарегистрировано у 9,4 % лиц (у 8,3 % мужчин и 9,6 % женщин). Выявлено достоверное преобладание повышенных значений АД у мужчин (38,3 %) по сравнению с наличием этого признака у женщин (14,0 %) ($p < 0,05$).

В группе лиц с абдоминальным ожирением (всего 61 чел., из них 20 мужчин и 41 женщина) отмечено повышенное АД у 44,3 % лиц (у 45,0 % мужчин и 43,9 % у женщин) (см. рисунок, b). Комплекс признаков МС зарегистрирован у 36,1 % лиц (у 35,0 % мужчин и 36,5 % женщин), а наличие двух (и более) биохимических признаков МС – у 18,0 % лиц (у 15,0 % мужчин и 19,5 % женщин). В группе лиц с абдоминальным ожирением частота повышенного АД, МС и биохимических признаков МС была достоверно выше, чем в общей группе обследованных, при этом частота встречаемости изучаемых признаков была сопоставима у мужчин и женщин.

В группе лиц без абдоминального ожирения (всего 156 чел., из них 40 мужчин и 119 женщин) повышенное АД регистрировалось только у 11,5 % лиц (см. рисунок, c), что было достоверно ниже, чем у лиц с ожирением (44,3 %). Частота этого признака достоверно преобладала у мужчин (35,0 %) по сравнению с женщинами (3,4 %). Следует отметить, что частота повышенного АД у мужчин с абдоминальным ожирением и без него не давала достоверных отличий. Условный МС был зарегистрирован только у 1 мужчины. Наличие биохимических признаков МС отмечалось у 5,8 % (у 5,0 % мужчин и 6,0 % женщин). В подгруппе лиц без абдоминального ожирения частота всех изучаемых признаков была достоверно ниже, чем у лиц с таковым. При отсутствии абдоминального ожирения тенденция к развитию гипертензии наблюдалась только у лиц мужского пола (35,0 %), тогда как на фоне ожирения повышенное АД с одинаковой частотой регистрировалось как у мужчин (45,0 %), так и у женщин (43,9 %).

Современные исследования свидетельствуют о том, что высокий социально-экономический статус, сидячий образ жизни и высокий ИМТ достоверно коррелируют с МС, распространенность которого в разных странах, этнических группах и возрастных категориях варьируется от 10 до 84 % [2, 4, 5]. К факторам развития МС относят избыточную диету, низкий уровень физической активности, курение и наследственную отягощенность [2, 4, 5]. По данным обследования американской популяции, среди лиц с нормальной массой тела МС регистрируется с частотой 5 %, при избыточной массе тела составляет 22 %, а при ожирении – 60 %. Что касается возраста, то у 20–29-летних этот симптомокомплекс встречается в 10 % случаев, у 40–49-летних – с частотой 20 %, среди 60–69-летних – с частотой 45 % [5]. Согласно результатам Фрамингенского исследования, повышение массы тела на 2,25 кг и более за 16-летний период связано с повышением риска развития МС на 45 % [6]. Наиболее четкие риски развития МС выявлены в связи с увеличением ОТ. Расчеты показывают, что при увеличении ОТ на 11 см за 5 лет риск МС возрастает на 80 % [7]. Характерно, что у женщин развитие МС связывают не столько с избыточной массой тела и ожирением, сколько с постменопаузальной перестройкой организма и с дисфункцией репродуктивной системы [8]. Не существует однозначного мнения по поводу того, кто более подвержен риску формирования МС – мужчины или женщины. По данным российских исследований, в г. Новосибирске частота МС у мужчин и женщин в возрасте 45–69 лет составляла 18,4 и 33,0 %, т. е. прослеживалось преобладание данного симптомокомплекса у женщин в период менопаузы [9]. По данным С. Н. Токаревой [10], распространенность МС в г. Чебоксары у мужчин и женщин молодого возраста была сопоставимой и возрастала от 3–4 % в возрасте 30 лет до 12–16 % в возрасте 49 лет. В возрасте 50–59 лет отмечался резкий скачок частоты МС у женщин (30,8 %) по сравнению с мужчинами (14,6 %) [9].

В наших исследованиях показано, что неблагоприятные метаболические сдвиги и повышенное АД в молодом возрасте в наибольшей степени характерны для мужчин, чем для женщин. Однако при переходе от возрастной группы 18–30 лет к 31–44 годам у женщин наблюдалась сходная динамика изучаемых показателей: увеличение АД, ИМТ, ОТ и уровня холестерина. Структура возрастных метаболических сдвигов у мужчин имела некоторые отличия, так как у них дополнительно отмечался достоверный рост уровней АСТ и Хлпнп, при этом общий холестерин оставался на прежнем уровне. В группе с абдоминальным ожирением доля лиц без каких-либо других признаков МС составляла среди мужчин 25 %, а среди женщин 37 %, что не давало достоверных отличий. В группе лиц без абдоминального ожирения наблюдалась достоверная разница между долей мужчин (33 %) и женщин (66 %), не имеющих никаких признаков МС ($p < 0,05$). По-видимому, стройные мужчины и женщины молодого возраста имеют разные степени риска развития МС, что не связано с абдоминальным ожирением, а имеет в своей основе другие причины.

Проведенное нами ранее обследование сельского населения Брестской области показало, что частота МС у молодых мужчин и женщин (20–29 лет) составляет 14 и 19 % соответственно, что не дает достоверных отличий, а в возрасте 40–44 года этот показатель возрастает преимущественно у женщин и составляет 36 и 51 % соответственно [11]. В настоящем исследовании подтверждается, что в общей группе обследованных лиц (г. Минск) мужчины и женщины репродуктивного возраста характеризуются практически одинаковой распространенностью МС – 11,7 и 9,6 %, а при ожирении – 35,0 и 36,5 % соответственно. Новым является факт преобладания повышенного АД среди молодых мужчин без абдоминального ожирения (35,0 %) по сравнению с женщинами аналогичной конституции (3,4 %). Сопоставление двух групп населения, близких по возрастному составу (Брестская область и г. Минск), свидетельствует, что среди жителей Брестской области [11] присутствует больший процент лиц с повышенным ОТ и с МС, чем среди служащих г. Минска. Последнее, предположительно, может быть связано с более калорийной диетой, характерной для сельского населения.

Выводы

1. Между группами мужчин и женщин репродуктивного возраста (18–44 года) наблюдались достоверные отличия: более высокие значения АД, ИМТ, ОТ, триглицеридов, АСТ, АЛТ и билирубина у мужчин, чем у женщин, но при этом более низкие значения Хлпвп.

2. Сравнение женщин двух возрастных подгрупп показало достоверный рост АД, ИМТ, ОТ и уровня холестерина при переходе от возраста 18–30 лет к возрасту 31–44 года. Сравнение мужчин двух возрастных подгрупп показало достоверный рост ИМТ, ОТ, АСТ и уровня Хлпнп при переходе ко второй возрастной подгруппе.

3. В общей группе обследованных лица с ОТ больше нормы составляли 28,1 % (33,3 % среди мужчин и 26,1 % среди женщин). МС отмечался у 10,1 % лиц (у 11,7 % мужчин и 9,6 % женщин).

4. Подгруппа лиц с абдоминальным ожирением отличалась от подгруппы без такового достоверным нарастанием частоты повышенного АД, МС, биохимических признаков МС и достоверным снижением доли лиц без каких-либо признаков МС.

5. В группе лиц с абдоминальным ожирением отмечено повышенное АД у 44,3 % лиц, одинаково представленное среди мужчин и женщин (45,0 и 43,9 % соответственно).

6. У молодых мужчин без абдоминального ожирения более часто регистрировалось повышенное АД, чем у женщин аналогичного возраста и конституции (35,0 и 3,4 % соответственно).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity / K. G. Alberti [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120, N 16. – P. 1640–1645.

2. The prevalence of metabolic syndrome in various populations / G. D. Kolovou [et al.] // *Amer. J. of the Med. Sciences*. – 2007. – Vol. 333, N 6. – P. 362–371.

3. *World Report on Ageing and Health* / World Health Organization. – Luxembourg : World Health Organization Publ., 2015. – 247 p.

4. Cameron, A. J. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations / A. J. Cameron, J. E. Shaw, P. Z. Zimmet // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. – 2004. – Vol. 33, N 2. – P. 351–375.

5. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994 / Y.-W. Park [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. – 2003. – Vol. 163, N 4. – P. 427–436.

6. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease / P. W. F. Wilson [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. – 1999. – Vol. 159, N 10. – P. 1104–1109.

7. Predictors of the incident metabolic syndrome in adults: the insulin resistance atherosclerosis study / L. Palaniappan [et al.] // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27, N 3. – P. 788–793.

8. Is the metabolic syndrome a risk factor for female sexual dysfunction in sexually active women? / A. Ponzolzer [et al.] // *Intern. J. of Impotence Research*. – 2008. – Vol. 20, N 1. – P. 100–104.

9. Шляхто, Е. В. Эпидемиология метаболического синдрома в различных регионах. Зависимость от используемых критериев и практическое значение / Е. В. Шляхто, А. О. Конради // *Артер. гипертензия*. – 2007. – Т. 13, № 2. – С. 95–112.

10. Токарева, З. Н. Распространенность и особенности проявлений метаболического синдрома во взрослой популяции города Чебоксары : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05 / З. Н. Токарева ; Федер. гос. учреждение «Гос. науч.-исслед. центр профилакт. медицины». – М., 2010. – 25 с.

11. Влияние тиреоидного статуса на развитие метаболического синдрома у лиц репродуктивного возраста / Т. А. Митюкова [и др.] // *Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук*. – 2013. – № 2. – С. 57–65.

References

1. Alberti K. G., Eckel R. H., Grundy S. M., Zimmet P. Z., Cleeman J. I., Donato K. A., Fruchart J. C., James W. P., Loria C. M., Smith S. C. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 2009, vol. 120, no. 16, pp. 1640–1645. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644

2. Kolovou G. D., Anagnostopoulou K. K., Salpea K. D., Mikhailidis D. P. The prevalence of metabolic syndrome in various populations. *American Journal of the Medical Sciences*, 2007, vol. 333, no. 6, pp. 362–371. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e318065c3a1

3. *World Report on Ageing and Health*. Luxembourg, World Health Organization Publ., 2015. 247 p.

4. Cameron A. J., Shaw J. E., Zimmet P. Z. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 2004, vol. 33, no. 2, pp. 351–375. DOI: 10.1016/j.ecl.2004.03.005

5. Park Y. W., Zhu S., Palaniappan L., Heshka S., Carnethon M. R., Heymsfield S. B. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Archives of Internal Medicine*, 2003, vol. 163, no. 4, pp. 427–436. DOI: 10.1001/archinte.163.4.427

6. Wilson P. W. F., Kannel W. B., Silbershatz H., D'Agostino R. B. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Archives of Internal Medicine*, 1999, vol. 159, no. 10, pp. 1104–1109. DOI: 10.1001/archinte.159.10.1104
7. Palaniappan L., Carnethon M. R., Wang Y., Hanley A. J. G., Fortmann S. P., Haffner S. M., Wagenknecht L. Predictors of the incident metabolic syndrome in adults: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes Care*, 2004, vol. 27, no. 3, pp. 788–793. DOI: 10.2337/diacare.27.3.788
8. Ponholzer A., Temml C., Rauchenwald M., Marszalek M., Madersbacher S. Is the metabolic syndrome a risk factor for female sexual dysfunction in sexually active women? *International Journal of Impotence Research*, 2008, vol. 20, no. 1, pp. 100–104. DOI: 10.1038/sj.ijir.3901605
9. Shliakhto E. V., Konradi A. O. E. V. Epidemiology of metabolic syndrome in different regions. Dependence on the criteria used and practical value. *Arterial'naya gipertenziya [Arterial hypertension]*, 2007, vol. 13, no. 2, pp. 95–112 (in Russian).
10. Tokareva Z. N. *The prevalence and features of metabolic syndrome in the adult population of the city of Cheboksary*. Abstract of Ph. D. diss. Moscow, 2010. 25 p. (in Russian).
11. Mityukova T. A., Lushchik M. L., Okulevich N. M., Leonova T. A., Platonova T. Yu., Drozd V. M. The influence of thyroid status on the development of metabolic syndrome in persons of reproductive age. *Vesti Natsyional'nai akademii nauk Belarusi. Seriya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medicine series*, 2013, no. 2, pp. 57–65 (in Russian).

Информация об авторах

Митюкова Татьяна Алексеевна – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: mityukovat@gmail.com.

Кохан Светлана Болеславовна – науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: Skohan1@yandex.ru.

Лузина Евгения Борисовна – мл. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: eva3008199@mail.ru.

Полулях Ольга Евгеньевна – науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь).

Information about the authors

Tatyana A. Mityukova – Ph. D. (Biol.), Leading researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mityukovat@gmail.com.

Svetlana B. Kohan – Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: Skohan1@yandex.ru.

Evgenia B. Luzina – Junior researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: eva3008199@mail.ru.

Olga E. Polulyach – Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus).

Д. А. Жилинский, У. С. Мишугова, А. В. Марочков, А. Ю. Ладеев

*Могилевская областная больница, Могилев, Республика Беларусь***ПРИМЕНЕНИЕ ТИАМИНА В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОК
В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ****Аннотация.** Приведено описание двух клинических случаев лечения пациенток в критическом состоянии с помощью тиамина, введенного внутривенно.

В первом клиническом случае пациентке в дополнение к проводимой интенсивной терапии было введено 300 мг тиамина путем внутривенного титрования за 10 ч с последующим ежедневным титрованием 100 мг тиамина и введением комплекса жирорастворимых витаминов «Виталипид Н». Основанием для назначения тиамина было повышение уровня лактата (до 19,0 ммоль/л) при наличии ясного сознания, эффективного дыхания, адекватной оксигенации, стабильной гемодинамики. Внутривенное применение тиамина привело к стабилизации гомеостаза пациентки, нормализации клинических и некоторых лабораторных показателей (уровня лактата до 2,0 ммоль/л), которые указывали на наличие дефицита тиамина.

Во втором клиническом случае у пациентки в послеоперационном периоде при наличии ясного сознания, эффективного самостоятельного дыхания, адекватной оксигенации, стабильной гемодинамики, хорошей перистальтики отмечалось отсутствие эвакуации желудочного содержимого в кишечник, повышение уровня лактата (до 3,3 ммоль/л). После исключения основных возможных причин повышения уровня лактата (гипоксия, печеночная недостаточность) пациентке было назначено 100 мг тиамина внутривенно путем титрования в течение 1 ч. Внутривенное введение тиамина привело к восстановлению работы желудочно-кишечного тракта, быстрой положительной динамике общего состояния, нормализации уровня лактата (до 0,9 ммоль/л).

Приведенные нами клинические случаи демонстрируют необходимость выявления и восполнения дефицита тиамина у пациенток в критическом состоянии.

Ключевые слова: тиамин, критическое состояние, лактат-ацидоз, парентеральное питание, синдром полиорганной недостаточности**Для цитирования:** Применение тиамина в интенсивной терапии пациенток в критическом состоянии / Д. А. Жилинский [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 84–88.

D. A. Zhilinsky, U. S. Mishugova, A. V. Marochkov, A. Yu. Ladeev

*Mogilev Regional Hospital, Mogilev, Republic of Belarus***THE USE OF THIAMINE IN INTENSIVE THERAPY OF PATIENTS IN CRITICAL CONDITION****Abstract.** The clinical cases of treatment of two patients in critical conditions by intravenous thiamine are described.

In the first clinical case, in addition to intensive therapy, the patient was administered 300 mg of thiamine by intravenous titration for 10 hours, followed by a daily titration of 100 mg of thiamine and the administration of a complex of fat-soluble vitamin "Vitalipid N." The basis for the appointment of thiamine was an increase in the level of lactate (19.0 mmol/l), with clear consciousness, effective breathing, adequate oxygenation, stable hemodynamics. Intravenous use of thiamine led to the stabilization of the patient's homeostasis, normalization of clinical and some laboratory indicators (2.0 mmol/l), reflecting the presence of thiamine deficiency.

In the second clinical case, there was a lack of evacuation of gastric contents into the intestine, an increase in the level of lactate (3.3 mmol/l) in the patient in the critical condition, in the postoperative period with clear consciousness, effective independent breathing, adequate oxygenation, stable hemodynamics, good peristalsis. After excluding the main possible causes of increased lactate levels (hypoxia, liver failure), the patient was prescribed 100 mg of thiamine intravenously by titration within an hour. The introduction of thiamine, the subsequent recovery of enteral nutrition led to the cessation of parenteral nutrition, rapid positive dynamics of the general condition, the normalization of the lactate level (0.9 mmol/l).

Keywords: thiamine, critically ill, lactat-acidosis, parenteral nutrition, multiple organ dysfunction syndrome**For citation:** Zhilinsky D. A., Mishugova U. S., Marochkov A. V., Ladeev A. Yu. The use of thiamine in intensive therapy of patients in critical condition. *Vesti Natsyonal'noi akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 84–88 (in Russian).**Введение.** Известно, что базовое состояние гомеостаза, в том числе и функционирование основных систем организма, обеспечивается с участием витаминов [1].

Тиамин (витамин В1) присутствует в различных органах и тканях как в форме свободного тиамина, так и в виде его фосфорных эфиров: тиаминмонофосфата, тиаминдифосфата, тиаминпирофосфата (ТПФ) и тиаминтрифосфата [2].

Участие тиамин в регуляции метаболизма тканей определяется ТПФ, который является составной частью ферментов, участвующих в промежуточном обмене. ТПФ входит в состав двух сложных ферментных систем – пируватдегидрогеназных и α -кетоглутаратдегидрогеназных комплексов [1].

С участием ТПФ происходит декарбоксилирование α -кетокислот (пирувата, оксалоацетата, α -кетоглутарата) цикла трикарбоновых кислот, окисление их в митохондриях с образованием энергии. ТПФ также необходим для осуществления многих биохимических процессов, таких как биосинтез полиненасыщенных жирных кислот и стероидов, обезвреживание лекарственных средств и ядов, синтез нуклеотидов, нуклеиновых кислот и нуклеотидных коферментов. Клеткам мозговой ткани тиамин необходим для нормального обмена γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), ацетилхолина и серотонина [1].

При поступлении пациента в критическом состоянии врач-реаниматолог в большинстве случаев предполагает, что потребность в тиамине обеспечивается его поступлением с энтеральным питанием. При невозможности приема пищи тиамин вводят парентеральным путем [1].

Потребность взрослого здорового человека в тиамине составляет 1–3 мг/сут [1].

Основное депо тиамин у взрослого человека находится в печени и составляет около 30 мг, что может обеспечить потребность в нем в течение около 30 сут [2]. Однако при развитии критического состояния исходное количество тиамин в депо может быть израсходовано менее чем за 5 сут. У пациентов, находящихся в критическом состоянии, исходный дефицит тиамин обусловлен предшествующим недостаточным питанием, а следовательно, возрастанием потребности в поступлении тиамин до 5–6 мг/сут и более [3].

Рекомендации по парентеральному питанию в отделениях интенсивной терапии оценивают ежедневную внутривенную дозу тиамин от 100 до 300 мг в течение первых 3 сут, когда предполагается исходный его дефицит [2, 4].

В связи с тем что во многих случаях лаборатории многопрофильных стационаров не имеют технической возможности контроля уровня тиамин в клетках и сыворотке крови, для определения необходимости восполнения дефицита тиамин используют только клинические данные и результаты лабораторных исследований (уровень лактата).

Описания клинических проявлений и лечения дефицита тиамин у пациентов в критическом состоянии представлены в единичных публикациях и до настоящего времени не систематизированы [2, 3]. Из лабораторных показателей наибольшее значение имеет, как правило, длительное повышение уровня лактата [2, 3].

Цель работы – на примере двух клинических случаев продемонстрировать необходимость выявления и восполнения дефицита тиамин у пациенток в критическом состоянии.

Материалы и методы исследования. Нами проведен ретроспективный анализ двух клинических случаев эффективного применения тиамин в комплексном лечении реанимационных пациенток.

Результаты и их обсуждение. *Клинический случай 1.* Пациентка Г., 25 лет, масса тела 58 кг (медицинская карта стационарного больного № 19175), находилась на лечении в отделении анестезиологии и реанимации с 21.09.15 по 23.02.16 с клиническим диагнозом врожденной аномалии мочевыводящих путей – экстрофией мочевого пузыря (двухсторонней уретеросигмостомией). Хронический пиелонефрит, непрерывно рецидивирующее течение. Состояние после нефрэктомии справа. Состояние после оперативного родоразрешения в сроке беременности 27–28 недель. Ампутация матки с левым придатком. Острая спаечная кишечная непроходимость. Состояние после релапаротомии 1: устранение непроходимости тонкой кишки, дренирование брюшной полости. Релапаротомия 2: декомпрессия кишечника, концевая сигмостома; санация и дренирование брюшной полости.

Несмотря на проводимое комплексное лечение, 30.10.2015 у пациентки отмечалась нарастающая общая слабость, развилась серия генерализованных клонико-тонических судорог, купируемая на короткое время введением противосудорожных препаратов, а затем прогрессирование угнетения сознания на фоне развившегося метаболического ацидоза и повышение уровня лактата (вена – $\text{FiO}_2 = 35\%$, $\text{pH} = 7,303$, $\text{pCO}_2 = 42,5$ мм Hg, $\text{pO}_2 = 58,4$ мм Hg, лактат – 3,5 ммоль/л, АВЕ.с = –5,3 ммоль/л). В связи с выраженной отрицательной динамикой состояния пациентка была переведена на искусственную вентиляцию легких.

Осмотр невролога от 30.10.2015: судорожный синдром на фоне метаболических нарушений.

Компьютерная томография от 31.10.2015: ликворные кисты базальных ядер с обеих сторон, сфеноидит.

Анализ кислотно-основного состояния (КОС) показал прогрессирующее повышение с 30.10.2015 уровня лактата на фоне крайне тяжелого состояния без существенной динамики.

Показатели КОС определяли с помощью аппарата ABL800 FLEX. Результаты представлены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1. Динамика показателей газового состава крови и уровня лактата у пациентки Г.

Table 1. Dynamics of blood gas composition and lactate levels in patient G.

Дата, время	30.10.15 в 21.30 (артерия)	31.10.15 в 20.05 (артерия)	01.11.15 в 23.22 (вена)	02.11.15 в 22.41 (артерия)	03.11.15 в 15.05 (вена)
Показатель					
pH	7,429	7,305	7,311	7,408	7,366
pCO ₂ , мм рт. ст.	27,2	34,5	30,8	33,3	28,1
pO ₂ , мм рт. ст.	98,7	109	52,0	119	51,7
Лактат, ммоль/л	5,00	5,6	7,6	8,0	19,0

П р и м е ч а н и е. FiO₂ = 30 %.

На основании анализа полученных данных и наличия столь выраженного лактат-ацидоза и неврологических нарушений диагностировано состояние, вызванное глубоким дефицитом тиамин.

В дополнение к проводимой интенсивной терапии назначено титрование 300 мг тиамин внутривенно через дозатор «ДШ-08» в течение 10 ч (с 18.00 03.11.15 до 4.00 04.11.15).

Показатели КОС (вена) на 05.11.15 следующие: FiO₂ = 55 %, pH = 7,413, pO₂ = 42,9 мм рт. ст., лактат – 2,0 ммоль/л. Продолжено внутривенное введение тиамин гидрохлорида 100 мг (2 мл) + 0,9 % NaCl – 18 мл внутривенно через дозатор со скоростью 20 мл/ч 1 раз в сутки и дополнительное внутривенное введение комплекса жирорастворимых витаминов «Виталипид Н» производства «Фрезениус Каби АБ» (Германия).

При таком лечении уровень лактата 06.11.15 составил 1,3 ммоль/л; 07.11.15 – 1,4; 08.11.15 – 1,5; 09.11.15 – 1,7; 10.11.15 – 1,1 ммоль/л.

В результате проведенной терапии состояние пациентки улучшилось, эпизоды клонико-тонических судорог не повторялись, лактат-ацидоз исчез.

Клинический случай 2. Пациентка Ж., 33 лет, масса тела 71,5 кг (медицинская карта стационарного больного № 18226), в послеродовом периоде (на 23-и сутки после операции кесарева сечения), поступила в приемное отделение областной больницы с клиническими признаками острой кишечной непроходимости. Госпитализирована в 1-е хирургическое отделение.

Диагноз при госпитализации 08.09.2016: острая спаечная кишечная непроходимость; хронический калькулезный холецистит; состояние после кесарева сечения.

По экстренным показаниям 08.09.2016 в 23.55 проведено оперативное лечение: лапаротомия; резекция участка повздошной кишки с энтеро-энтероанастомозом «бок в бок»; холецистэктомия; дренирование брюшной полости.

Операция проведена под эндотрахеальным наркозом (наркозно-дыхательный аппарат Primus). Течение анестезии во время операции – без особенностей. После проведения оперативного вмешательства пациентка была экстубирована и госпитализирована в отделение анестезиологии и реанимации.

Проводимое лечение: антибактериальная, обезболивающая терапия, низкомолекулярные гепарины, инфузионная терапия и парентеральное питание, омепразол.

В послеоперационном периоде в течение 5 сут при наличии ясного сознания, эффективного самостоятельного дыхания, адекватной оксигенации, стабильной гемодинамики, хорошей перистальтики отмечалось отсутствие эвакуации желудочного содержимого в кишечник. При попытках приема воды и пищи наблюдались застой в желудке, отсутствие усваиваемости в желудочно-кишечном тракте, тошнота и рвота. Пациентке был поставлен назогастральный зонд, однако остаточный объем в желудке превышал объем вводимой смеси для энтерального питания.

Показатели КОС после титрования тиаминa определяли на аппарате ABL800 FLEX. Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2. Показатели газового состава крови и уровня лактата у пациентки Ж.
Table 2. The parameters of blood gas composition and lactate level in patient G.

Дата, время Показатель	13.09.16. в 12.03 (вена)	14.09.2016 в 9.33 (вена)	14.09.2016 в 12.11 (вена)
pH	7,353	7,390	4,410
pO ₂ , мм рт. ст.	36,4	43,3	39,1
pCO ₂ , мм рт. ст.	44,8	42,5	39,0
Лактат, моль/л	2,9	3,3	0,9

Примечание. FiO₂ = 21 %.

После исключения основных возможных причин повышения уровня лактата (гипоксия, печеночная недостаточность) принято решение о необходимости титрования тиаминa. Назначено 100 мг (2 мл) тиаминa + 0,9 % NaCl – 18 мл внутривенно путем титрования через дозатор «ДШ-08» со скоростью 20 мл/ч в течение 1 ч.

Через 3 ч после введения тиаминa 14.09.16 в 14.00 при очередном приеме пищи отмечено восстановление пассажа из желудка в кишечник. Введение тиаминa позволило восстановить энтеральное питание и прекратить парентеральное питание, что привело к быстрой положительной динамике общего состояния. 18.09.16 пациентка была переведена в хирургическое отделение, а 20.09.16 выписана домой в удовлетворительном состоянии.

Анализ различных баз данных показал, что терапия тиамином при наличии дефицита тиаминa достаточно эффективна [2–5]. Так, например, W. Manzanaresa в своей работе [2] охарактеризовал свойства тиаминa и оценил имеющиеся данные о дефиците тиаминa у пациентов в отделении интенсивной терапии и эффективность его применения у пациентов в критическом состоянии. Симптомы и признаки, свидетельствующие о дефиците тиаминa у пациентов в критическом состоянии, неспецифичны. Ввиду этого дефицит тиаминa часто не диагностируется клиницистами. Развития потенциально опасных нарушений метаболизма при истощении депо тиаминa следует избегать путем своевременного его восполнения.

K. Amrein описал случай успешного применения внутривенно 300 мг тиаминa у 56-летнего мужчины с высоким уровнем лактата (21 ммоль/л) при наличии у пациента адекватной оксигенации, стабильной гемодинамики. В описанном K. Amrein случае мужчина длительно страдал от алкоголизма, потеряв за это время 5 кг массы тела. K. Amrein приведены следующие данные КОС: pH = 6,87, pCO₂ = 14 мм рт. ст., лактат – 21 ммоль/л, дефицит оснований – 29,5 ммоль/л. Несмотря на проводимую терапию (внутривенное введение глюкозы, бикарбоната натрия, 1500 мл изотонического раствора NaCl), уровень лактата увеличивался, в то время как показатель pH крови постепенно снижался до крайне низких значений. К выводу о дефиците тиаминa авторы пришли после того, как другие причины высокого уровня лактата, такие как гипоксия и печеночная недостаточность, были исключены. После введения внутривенно 300 мг тиаминa уровень лактата начал снижаться, а через 24 ч после его введения составил 1,7 ммоль/л.

В исследовании, представленном M. Donnino, описаны случаи, когда у пациентов с сепсисом отмечался абсолютный дефицит тиаминa. Было обследовано 30 пациентов, поступивших с клиникой инфекционного заболевания и тканевой гипоперфузией, у которых уровень молочной кислоты был более 4 ммоль/л или имелась артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление 90 мм рт. ст.), требующая вазопрессорной поддержки. Уровни тиаминa в плазме крови пациентов были измерены во время их поступления в госпиталь, а также через 24, 48, 72 и 162 ч после госпитализации. Абсолютный дефицит тиаминa был определен как 9 нмоль/л и менее. В исследуемой группе у 3 (10 %) из 30 пациентов отмечался абсолютный дефицит тиаминa на момент поступления, а еще у 3 (всего у 6 из 30, или у 20 %) развился дефицит тиаминa в течение 72 ч после начала интенсивной терапии.

Рекомендации Европейского общества клинического питания и метаболизма (ESPEN) по парентеральному питанию в интенсивной терапии (2009 г.) оценивают ежедневную внутривенную дозу тиамин у пациентов в критическом состоянии от 100 до 300 мг в течение первых 3 сут в отделении интенсивной терапии, когда предполагается дефицит тиамина.

Приведенные нами два клинических случая подтверждают, на наш взгляд, необходимость применения тиамина у пациентов в критическом состоянии, у которых при исключении гипоксии и печеночной недостаточности, наличии стабильной гемодинамики имеется повышение уровня лактата в крови. В соответствии с протоколами ведения пациентов для титрования тиамина наряду с проведением комплексной интенсивной терапии нами использован гидрохлорид в количестве 100 и 300 мг внутривенно.

Приведенные примеры указывают на необходимость периодически контролировать уровень тиамина у пациентов в критическом состоянии, так как клинические проявления дефицита витамина В₁ неспецифичны.

Заключение. Использование тиамина у пациенток, находящихся в критическом состоянии, при дефиците или отсутствии депо тиамина является эффективным способом восстановления метаболизма и улучшения результатов интенсивной терапии пациенток в отделении анестезиологии и реанимации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Витамины как основа иммунометаболической терапии / А. А. Савченко [и др.]. – Красноярск : Изд-во Краснояр. гос. мед. ун-та, 2011. – 213 с.
2. Manzanaresa, W. Thiamine supplementation in the critically ill / W. Manzanaresa, G. Hardyb // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. – 2011. – Vol. 14, N 6. – P. 610–617.
3. Severe lactic acidosis reversed by thiamine within 24 hours / K. Amrein [et al.] // *Critical Care*. – 2011. – Vol. 15, N 6. – P. 457.
4. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care / P. Singer [et al.] // *Clinical Nutrition*. – 2009. – Vol. 28, N 4. – P. 387–400.
5. Thiamine deficiency in critically ill patients with sepsis / M. W. Donnino [et al.] // *J. of Critical Care*. – 2010. – Vol. 25, N 4. – P. 576–581.

References

1. Savchenko A. A., Anisimova E. N., Borisov A. G., Kondakov A. E. *Vitamins as the basis of immunotherapeutic therapy*. Krasnoyarsk, Publishing house of the Krasnoyarsk State Medical University, 2011. 213 p. (in Russian).
2. Manzanaresa W., Hardyb G. Thiamine supplementation in the critically ill. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 2011, vol. 14, no 6, pp. 610–617. DOI: 10.1097/mco.0b013e32834b8911
3. Amrein K., Ribitsch W., Otto R., Worm H. C., Stauber R. E. Severe lactic acidosis reversed by thiamine within 24 hours. *Critical Care*, 2011, vol. 15, no. 6, p. 457. DOI: 10.1186/cc10495
4. Singer P., Berger M. M., van den Berghe G., Biolo G., Calder Ph., Forbes A., Griffiths R., Kreyman G., Lerverve X., Pichard C. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clinical Nutrition*, 2009, vol. 28, no. 4, pp. 387–400. DOI: 10.1016/j.clnu.2009.04.024
5. Donnino M. W., Carney E., Cocchi M. N., Barbash I., Chase M., Joyce N., Chou P. P., Ngo L. Thiamine deficiency in critically ill patients with sepsis. *Journal of Critical Care*, 2010, vol. 25, no. 4, pp. 576–581. DOI: 10.1016/j.jcrrc.2010.03.003

Информация об авторах

Жилинский Денис Александрович – врач анестезиолог-реаниматолог. Могилевская областная больница (ул. Бялыницкого-Бирули, 12, 212026, г. Могилев, Республика Беларусь). E-mail: Den1980den@mail.ru.

Мишугова Ульяна Сергеевна – врач анестезиолог-реаниматолог. Могилевская областная больница (ул. Бялыницкого-Бирули, 12, 212026, г. Могилев, Республика Беларусь). E-mail: ulianamishugova@mail.ru.

Марочков Алексей Викторович – д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом. Могилевская областная больница (ул. Бялыницкого-Бирули, 12, 212026, г. Могилев, Республика Беларусь). E-mail: marochkov@mail.ru.

Ладеев Андрей Юрьевич – врач анестезиолог-реаниматолог. Могилевская областная больница (ул. Бялыницкого-Бирули, 12, 212026, г. Могилев, Республика Беларусь). E-mail: ladzeyeu@gmail.com.

Information about the authors

Denis A. Zhilinsky – anesthesiologist-resuscitator. Mogilev Regional Hospital (12, Bialynitsky-Biruli, 212026, Mogilev, Republic of Belarus). E-mail: Den1980den@mail.ru.

Uliana S. Mishugova – anesthesiologist-resuscitator. Mogilev Regional Hospital (12, Bialynitsky-Biruli, 212026, Mogilev, Republic of Belarus). E-mail: ulianamishugova@mail.ru.

Alexey V. Marochkov – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Mogilev Regional Hospital (12, Bialynitsky-Biruli, 212026, Mogilev, Republic of Belarus). E-mail: marochkov@mail.ru.

Andrei Yu. Ladeev – anesthesiologist-resuscitator. Mogilev Regional Hospital (12, Bialynitsky-Biruli, 212026, Mogilev, Republic of Belarus). E-mail: ladzeyeu@gmail.com.

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

АГЛЯДЫ
SURVEYS

УДК 614-036.8-084

Поступила в редакцию 09.10.2017
Received 09.10.2017

И. А. Чешик¹, Т. М. Шаршакова²

¹*Институт радиобиологии НАН Беларуси, Гомель, Республика Беларусь*

²*Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь*

**ПРОФИЛАКТИКА ФАКТОРОВ РИСКА В РЕГИОНАХ
С ВЫСОКИМ УРОВНЕМ СМЕРТНОСТИ**

Аннотация. Представлен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по вкладу факторов риска в развитие хронических неинфекционных заболеваний и их роли в формировании смертности населения. Отмечается, что до 80 % всех смертей от болезней системы кровообращения приходится на страны с низким и средним уровнем экономического развития. Показана необходимость создания в Республике Беларусь полномасштабной системы мониторинга для оценки эффективности выполнения программ профилактики как необходимого ее элемента.

Ключевые слова: хронические неинфекционные заболевания, факторы риска, болезни системы кровообращения, смертность, профилактика, мониторинг

Для цитирования: Чешик, И. А. Профилактика факторов риска в регионах с высоким уровнем смертности / И. А. Чешик, Т. М. Шаршакова // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 89–98.

I. A. Cheshyk¹, T. M. Sharshakova²

¹*Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Republic of Belarus*

²*Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus*

PREVENTION RISK FACTORS IN THE REGIONS WITH A HIGH MORTALITY LEVEL

Abstract. The present article reviews national and foreign literature devoted to the assessment of the role of risk factors in the development of chronic non-infectious diseases and their contribution to the mortality of population. It is noted that up to 80 % of all deaths from circulatory system diseases occur in countries with a low to medium level of economic development. The proof of the urgent necessity of creating full-scale prevention programs and a monitoring system in the Republic of Belarus is presented here. The monitoring system is a necessary element that allows assessing the effectiveness of the prevention programs.

Keywords: chronic non-infectious diseases, risk factors, diseases of circulatory system, mortality, prevention, monitoring

For citation: Cheshyk I. A., Sharshakova T. M. Prevention risk factors in the region with a high mortality level. *Vesti Natsyunal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 89–98 (in Russian).

Важнейшей проблемой современной медицины в настоящее время становятся хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ), поскольку именно они являются основной причиной смертности населения [1], обусловленной большой распространенностью различных факторов риска [2]. Во многих странах мира, таких как США, Финляндия, Германия, имеются системы скрининга и мониторинга факторов риска для оценки влияния на развитие ХНИЗ и уровень смертности населения, что дает возможность выяснить причины резкого роста ХНИЗ [3]. На основании результатов подобных исследований были определены точки приложения программ профилактики, а показатели смертности от ХНИЗ были снижены с 63 до 49 % [4].

Одной из основных причин снижения национального валового продукта являются потери среди трудоспособного населения, что обуславливает необходимость использования методов скрининга именно у этой категории населения [5]. Для более эффективного проведения адресных программ профилактики и снижения смертности в регионе важным является изучение не только частоты факторов риска, но и их взаимосвязи с ХНИЗ и неблагоприятными исходами.

К сожалению, масштабные популяционные исследования по оценке вклада эндотелиальной дисфункции в развитие ХНИЗ у лиц трудоспособного возраста в нашей стране, а также в Российской Федерации ранее не проводились [6]. Следовательно, не разработаны и методы ее фармакологической коррекции [7]. Кроме того, в Республике Беларусь не проводится оценка экономического эффекта программ профилактики, например расчет «затраты – польза», что не позволяет в достаточной мере оценить их эффективность.

Обязательным условием должно стать создание полноценной системы мониторинга ХНИЗ, которая крайне необходима не только для анализа распространенности факторов риска в динамике, оценки их вклада в развитие ХНИЗ и оперативной коррекции, но и позволит оценить эффективность программ профилактики. Именно оценка начальных результатов должна показать, правильно ли выбраны направления профилактики и необходимо ли выделение дополнительных средств на нее.

ХНИЗ на сегодняшний день являются одной из главных причин смертности в мире [9]. Они характеризуются длительной продолжительностью и, как правило, медленно прогрессируют. ХНИЗ непропорционально поражают страны с низким и средним уровнем дохода населения, и уже сейчас в этих странах причиной около 80 % всех случаев смерти становятся ХНИЗ [10]. При этом они являются основной причиной смерти во всех регионах, кроме Африки. Однако текущие перспективные оценки указывают на то, что к 2020 г. самый значительный рост смертности от ХНИЗ произойдет и на этом континенте [11]. По некоторым прогнозам, уже к 2030 г. число случаев смерти от ХНИЗ в странах Африки превысит общее число случаев смерти от инфекционных болезней и болезней, обусловленных питанием, а также случаев материнской и перинатальной смертности, которые являются основными причинами смерти в этих странах [12].

Во всех регионах ХНИЗ распространены во всех возрастных группах. Вопреки доминирующему мнению, часто связывающему наличие этих болезней с пожилым возрастом, фактические данные свидетельствуют о том, что значительная часть умирающих от ХНИЗ людей входят в состав возрастной группы до 60 лет, а в 90 % случаев «преждевременная» смерть отмечается именно в странах с низким и средним уровнем дохода населения. Дети, взрослые и пожилые люди – все уязвимы перед факторами риска, способствующими развитию ХНИЗ, особенно такими, как нездоровое питание, недостаточная физическая активность, воздействие табачного дыма или вредное употребление алкоголя.

На развитие этих заболеваний влияют следующие факторы: старение населения, быстрая незапланированная урбанизация и глобализация нездорового образа жизни [13]. При этом такой феномен, как нездоровое питание, может проявляться у отдельных людей в виде повышенного артериального давления, повышенного уровня глюкозы и липидов в крови, лишнего веса и ожирения [14].

Четырьмя основными типами неинфекционных заболеваний являются болезни системы кровообращения, онкологические заболевания, хронические заболевания легких и диабет. Именно на эти группы болезней, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), приходится примерно 82 % от всех случаев смерти от ХНИЗ в мире [15].

Первое место в структуре ХНИЗ занимают болезни системы кровообращения (БСК). Коронарная болезнь сердца (КБС) и инсульт стали лидирующими причинами смерти в развитых странах уже в начале XX в. [16], а к 2012 г. наибольшие показатели смертности от БСК стали демонстрировать и развивающиеся страны [17].

По данным ВОЗ, в 2010 г. БСК стали причиной 16 млн смертей и 293 млн DALY (число утраченных лет здоровой жизни) в мире, что соответствует 30 и 11 % от общего числа лиц, умерших в этом году [18]. При этом рост количества смертей от 26 до 29,5 % за 20 лет (1990–2010 гг.) произошел прежде всего за счет стран с низким и средним уровнем экономического развития [19].

Приведенные S. Yusuf с сотр. [18] сведения о том, что 80 % всех смертей от БСК отмечаются в странах с низким и средним уровнем экономического развития, подтверждаются данными ВОЗ, которая приводит цифру 75 %, а для возрастной группы до 70 лет этот показатель еще выше – 82 % [15].

Актуальные данные получены в исследовании PURE (Prospective Urban Rural Epidemiologic study), в котором приняли участие 17 стран, а число обследованных составило 156 424 человека (отклик – 77,9 %). Период наблюдения до развития сердечно-сосудистого осложнения или смерти составил в среднем 4,1 года. Разделение обследованных лиц в соответствии со страной проживания показало, что наибольший вклад в показатели смертности вносят страны с низким уровнем экономического развития. Однако количество событий, приведших к госпитализации обследуемых, было больше в странах с высоким уровнем экономического развития. При этом в странах с низким, средним и высоким уровнем развития общее число кардиоваскулярных событий у обследуемых значимо не различалось. Фатальные случаи у лиц, перенесших инсульт, инфаркт миокарда, и у пациентов с сердечной недостаточностью были выше в странах со средним и низким уровнем экономического развития [18].

Исследование GBD (Global Burden of Disease, Injuries and Risk Factors Study), проведенное в 187 странах мира в течение 30 лет (1980–2010 гг.), показало, что в странах Восточной Европы и Азии показатели стандартизированной по возрасту смертности от БСК продолжали расти [20]. Также установлено, что для всех регионов планеты наиболее частой причиной смерти среди всех БСК являются КБС и инсульт (показатель варьировался от 75 до 91 %) [21].

Таким образом, в разных странах и регионах вклад ХНИЗ, в частности БСК, в общую смертность населения существенно отличается. В большей степени это связано с уровнем экономического развития. Наибольший вклад в смертность от ХНИЗ вносят БСК, в первую очередь КБС и инсульт.

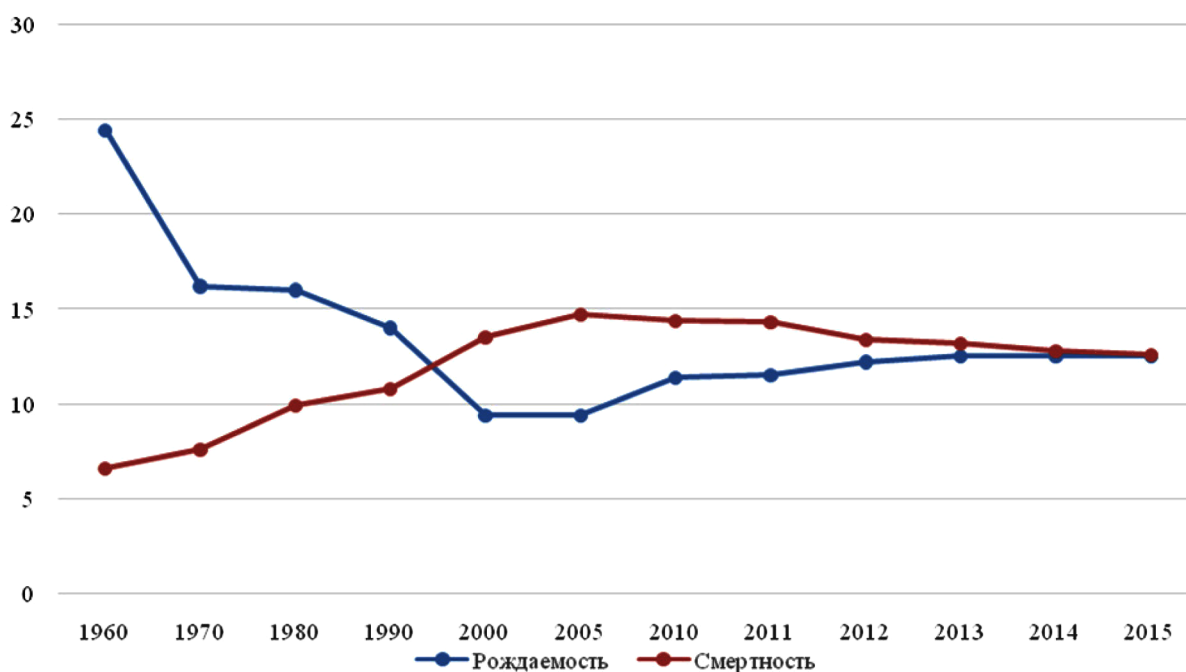
В Финляндии первые случаи стенокардии с летальным исходом были зарегистрированы уже в XIX в., а в 1930-х годах в клиниках стали четко ставить ИБС как самостоятельный диагноз. В 1947 г. В. Каннисто была опубликована работа, где приводились данные по смертности в Финляндии, в соответствии с которыми начиная с XIX в. смертность от БСК в восточных областях страны была выше, чем в западных [22]. К тому же показатели по восточной Финляндии возглавляли международные таблицы данных по смертности от болезней сердца [23]. К началу эпидемиологического проекта и проекта по профилактике ХНИЗ смертность в Финляндии составляла более 500 на 100 000 населения, а в Северной Карелии – более 700 на 100 000 населения. Однако благодаря правильному использованию профилактических технологий смертность от БСК среди работающего населения в возрасте 35–64 лет в этой стране за 25 лет удалось снизить на 80 %, а от ИБС – на 85 % [24]. При этом в регионе Северная Карелия, изначально характеризующемся наиболее высокими показателями смертности в Финляндии, отмечалось наибольшее их снижение [25].

В России с середины 1960-х годов наблюдалось постепенное увеличение показателей смертности от всех причин, более половины из которых составляли БСК [26]. Однако несмотря на все усилия по снижению уровня смертности последние несколько лет, Россия сильно отстает от среднеевропейских показателей, в частности от Финляндии. Из официальных данных Росстата следует, что смертность в России превысила рождаемость в 1991 г. и только в 2010-х годах эти показатели выравнивались [27].

В 2012 г. 38 % смертей лиц трудоспособного возраста (25–64 лет) в России были обусловлены БСК, что является одним из самых высоких показателей в мире. При этом вклад в общую смертность у мужчин и женщин практически одинаков – 36 и 41 % соответственно [28].

Очень схожая с российской динамика смертности отмечалась и в Республике Беларусь (см. рисунок). С 1960 г. наблюдался ее рост, который достиг своего пика в 2002 г., составив 14,9 на 1000 человек [29].

В то же время в республике происходило снижение рождаемости с 24,4 ‰ в 1960 г. до 9,0 ‰ в 2002 и 2003 гг. Эти годы характеризуются самым низким естественным приростом населения Беларуси – соответственно –5,9 и –5,6 на 1000 населения [29].



Естественное движение населения Республики Беларусь (на 1000 населения)
Natural movement of the population of the Republic of Belarus (per 1000 of population)

Смертность в трудоспособном возрасте накладывает отпечаток и на ожидаемую продолжительность жизни при рождении. Однако среди стран с переходной и развитой экономикой в Республике Беларусь она одна из самых низких. Так, по данным Национального статистического комитета Республики Беларусь [30], в 2015 г. ожидаемая продолжительность жизни при рождении составляла 73,9 года (для мужчин – 68,6, для женщин – 78,9 года), что сопоставимо с цифрами 1964–1969 гг., когда этот показатель составлял 72,9 года (для мужчин – 68,9, для женщин – 76,3 года).

На начало 2010 г. в организации здравоохранения по поводу БСК обращалось 29,3 % населения нашей республики старше 18 лет. Если в 1991–1992 гг. в структуре болезней всех классов в целом БСК составили 13,7 %, то в 2009 г. – уже 21,2 %, уступая первое место только болезням органов дыхания (за счет острых респираторных инфекций и гриппа). За 17 лет, с 1992 по 2009 г., накопленная заболеваемость (пораженность) взрослого населения БСК выросла в 2,1 раза, в том числе ИБС – в 4,3 раза, артериальной гипертензией – в 2,7, цереброваскулярными болезнями – в 2,8 раза [31].

Заслуживает внимания и тот факт, что в Республике Беларусь тенденция к росту общей заболеваемости подростков регистрируется практически по всем классам заболеваний. Так, в период с 2005 г. по 2010 г. среднегодовой прирост этого показателя у юношей составил 5,8 %, у девушек – 5,5 %. За этот же период среднегодовой темп прироста первичной заболеваемости у подростков составил 8,2 и 8,8 % соответственно [32].

Приведенные выше данные свидетельствуют о необходимости разработки мер профилактики и подходов к снижению смертности от БСК как основной причины смертности практически во всех странах мира, включая Республику Беларусь.

В начале 1940-х годов U. S. Department of Health and Human Services впервые опубликована теория модифицируемых факторов риска БСК [4]. Их важность, особенно вклад повышенного холестерина в развитие атеросклероза, была подтверждена Фрамингемским исследованием (Framingham Heart Study) [33].

По мнению ряда авторов, атеросклероз является наиболее «удобной» болезнью для профилактики, так как является наиболее распространенным заболеванием, длительно прогрессирует,

имеет большой латентный период, отличается коротким промежутком времени между началом симптомов и развитием большого сердечно-сосудистого события, может быть модифицирован путем изменения образа жизни [34].

По мнению М. Bobaketal (2003), первые эпидемиологические исследования – Framingham Heart Study, The North Karelia Project – должны были показать, какие факторы риска влияют на ХНИЗ, до какой степени можно их модифицировать и как эти изменения могут повлиять на смертность от атеросклероза (в первую очередь от КБС) [34].

Для идентификации новых факторов риска и оценки влияния атеросклероза в США были инициированы новые эпидемиологические исследования:

ARIC – The Atherosclerosis Risk in Communities study;

CARDIA – the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study;

CHS – the Cardiovascular Health Study;

MESA – the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [34].

Таким образом, доказано, что факторы риска развития атеросклероза являются основными и именно на них в первую очередь направлены программы исследований и профилактики.

Хотя эти факторы начинают воздействовать на человека уже в молодом возрасте, в большинстве случаев они проявляются только спустя 2–3 десятилетия [1]. С другой стороны, с точки зрения патологической анатомии атеросклероз можно идентифицировать через несколько лет после начала действия факторов риска. Следовательно, с целью снижения смертности от БСК необходимо как можно более раннее выявление и модификация факторов риска, особенно на фоне глобальной эпидемии ожирения, курения и т. д. [24]. Так, И. Л. Строкольской с соавт. [35] показано, что назначение индивидуальной программы профилактических мероприятий уже через 12 ± 6,5 мес. наблюдения снижает распространенность и степень выраженности факторов риска БСК. Также отмечено повышение доли пациентов, достигших целевых значений управляемых факторов риска за счет соблюдения рекомендаций и высокой приверженности к выполнению профилактических мероприятий.

Согласно результатам исследования INTERHEART (2004), выявлено 9 модифицируемых факторов риска – курение, дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, абдоминальное ожирение, психосоциальный стресс, неправильное питание, низкая физическая активность и злоупотребление алкоголем, имеющих приблизительно одинаковую распространенность вне зависимости от пола, расы и страны проживания [36]. Их комбинация повышает вероятность развития инфаркта миокарда до 90 % и более (см. таблицу). По данным ВОЗ, более 80 % преждевременных смертей от КБС связано с этими 9 факторами риска [37].

Влияние факторов риска на развитие инфаркта миокарда (по данным исследования INTERHEART) [38]

Influence of risk factors on the development of myocardial infarction (According to the INTERHEART data) [38]

Фактор риска	Отношение шансов (при 99 % ДИ*), скорректированное с помощью многомерного анализа	Атрибутивный риск, скорректированный с помощью многомерного анализа, %
Курение	2,87 (2,58–3,19)	36
Сахарный диабет	2,37 (2,07–2,71)	9,9
Артериальная гипертензия	1,91 (1,74–2,10)	18
Абдоминальное ожирение	1,62 (1,45–1,80)	20
Психосоциальный стресс и депрессия	2,67 (2,21–3,22)	33
Ежедневное употребление фруктов и овощей	0,70 (0,62–0,79)	14
Низкая физическая активность	0,86 (0,76–0,97)	12
Употребление алкоголя	0,91 (0,82–1,02)	7
Комбинация факторов риска	129	90

*ДИ – доверительный интервал.

У большинства пациентов имеется одновременно 2–3 фактора риска и более, которые имеют достаточно тесную патогенетическую связь («паутина факторов») [39]. При этом даже если уровень каждого из них будет повышен умеренно, риск развития ИБС у данного пациента может

быть высоким вследствие потенцирующего действия факторов друг на друга [40]. Поэтому, оценивая прогноз, следует учитывать все имеющиеся факторы, т. е. определять суммарный риск.

Новые факторы риска (воздействие интерлейкина-6, адипонектина и др.), выявленные в результате современных эпидемиологических исследований, незначительно увеличивали атрибутивный риск по сравнению с 9 основными факторами [41].

Исходя из социально-экономических и других различий регионов, отсутствия данных по частоте факторов риска и их комплексному влиянию на трудоспособное население нашей страны, представляется необходимым изучение частоты факторов риска и их ассоциаций с ХНИЗ для первичной оценки ситуации и дальнейшей разработки интегрированной программы профилактики.

Кроме того, недостаточно изучен вклад различных факторов риска в неблагоприятные исходы, не определены приоритетные направления профилактики, что делает невозможным разработку интегрированной программы профилактики на популяционном уровне в Республике Беларусь.

Немаловажным в профилактической работе является создание системы мониторинга выполнения программы профилактики, что позволит оценить ее эффективность, а в случае недостижения целевых показателей – внести в нее изменения. Мониторинг отражает изменение уровня факторов риска с течением времени и позволяет выявить новые предикторы неблагоприятных исходов, а оценка начальных результатов должна показать, правильно ли выбраны направления профилактики и необходимо ли дополнительное выделение средств на нее.

Системы мониторинга для оценки эффективности программы профилактики являются необходимым ее элементом и давно функционируют во многих странах (США, Финляндия и др.). Создание такой системы в Республике Беларусь позволит не только контролировать эффективность программы профилактики, но и лучше оценивать текущую ситуацию с целью быстрого принятия решений в сфере здравоохранения.

В нашей стране в настоящее время сложились благоприятные условия для развития профилактического направления в здравоохранении. Поэтому не просто научными изысканиями, а насущной необходимостью являются оценка ситуации с ХНИЗ и факторами риска, создание системы мониторинга за ними и разработка программы профилактики.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Кардиология : нац. рук. / под ред. Е. В. Шляхто. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 800 с. – (Национальные руководства).
2. Кардиоваскулярная профилактика : нац. рек. Всерос. науч. о-ва кардиологов и Нац. науч. о-ва «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация». – М., 2011. – 64 с. – Прил. 2 к журн. «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» (2011. Т. 10, N 6).
3. Determinants of adult mortality in Russia: estimates from sibling data / M. Bobak [et al.] // *Epidemiology*. – 2003. – Vol. 14, N 5. – P. 603–611.
4. Болезни сердца и сосудов : рук. Европейского о-ва кардиологов / Всерос. науч. о-во кардиологов ; под ред. А. Дж. Кэмма, Т. Ф. Люшера, П. В. Серруиса ; пер. с англ. под ред. Е. В. Шляхто. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1480 с. – Назв. в оригинале: The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine.
5. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в Российской Федерации / А. В. Концевая [и др.] // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2011. – № 7 (2). – С. 158–166.
6. Denisova, I. Adult mortality in Russia. A microanalysis / I. Denisova // *Economics of Transition*. – 2010. – Vol. 18, N 2. – P. 333–363.
7. Lifetime risks of cardiovascular disease / J. D. Berry [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366. – P. 321–329.
8. Клинико-экономические аспекты профилактики мозгового кровообращения: по данным исследования ELSA / Ю. Б. Белоусов [и др.] // *Качественная клин. практика*. – 2002. – № 3. – С. 76–88.
9. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia [et al.] // *J. of Hypertension*. – 2013. – Vol. 31, N 7. – P. 1281–1357.
10. The prevalence of endothelial dysfunction in patients with and without coronary artery disease / S. Toggweiler [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2010. – Vol. 33, N 12. – P. 746–752.
11. Wissler, R. W. Risk factors and progression of atherosclerosis in youth / R. W. Wissler, J. P. Strong; the PDAY Research Group // *Am. J. Pathol.* – 1998. – Vol. 153, N 4. – P. 1023–1033.

12. Карты глобального здоровья, 2014 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_NCD_mortality_CVD_2012.png. – Дата доступа: 21.02.2015.
13. Семутенко, К. М. Ключевые детерминанты мужского здоровья (сообщение 1) / К. М. Семутенко, И. А. Чешик, Т. М. Шаршакова // Проблемы здоровья и экологии. – 2014. – № 4. – С. 13–19.
14. Будник, Я. И. Поведенческие факторы риска неинфекционных заболеваний в городской среде / Я. И. Будник, Т. М. Шаршакова, И. А. Чешик // Вопр. организации и информатизации населения. – 2014. – № 3. – С. 50–58.
15. Неинфекционные заболевания [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/ru/>. – Дата доступа: 13.05.2017.
16. Differential mortality rates in major and subthreshold depression: meta-analysis of studies that measured both / P. Cuijpers [et al.] // Brit. J. of Psychiatry. – 2013. – Vol. 202, N 1. – P. 22–27.
17. Al-Kaabi, S. K. Impact of noncommunicable diseases in the State of Qatar / S. K. Al-Kaabi, A. Atherton // Clinicoecon Outcomes Res. – 2015. – Vol. 2, N 7. – P. 377–385.
18. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries / S. Yusuf [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371, N 9. – P. 818–827.
19. Global status report on non communicable diseases 2014. “Attaining the nine global noncommunicable diseases targets; a shared responsibility” / WHO. – Geneva, 2015. – 282 p.
20. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / S. S. Lim [et al.] // Lancet. – 2012. – Vol. 380, N 9859. – P. 2224–2260.
21. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / R. Lozano [et al.] // Lancet. – 2012. – Vol. 380, N 9859. – P. 2095–2128.
22. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction / K. Fox [et al.] // Lancet. – 2008. – Vol. 372, N 9641. – P. 817–821.
23. Surveillance of noncommunicable diseases by community health workers in Kerala: the epidemiology of noncommunicable diseases in rural areas (ENDIRA) study / J. Menon [et al.] // Global Heart. – 2014. – Vol. 9, N 4. – P. 409–417.
24. Проект «Северная Карелия»: от Северной Карелии до проекта национального масштаба / редкол. : П. Пуска [и др.] ; пер. с англ. В. Минеева. – Хельсинки : Изд-во Ун-та Хельсинки, 2011. – 291 с.
25. Общественная интегрированная программа профилактики неинфекционных заболеваний (CINDI) : протокол и практ. рук. / Европейское регион. бюро Всемир. организации здравоохранения. – Копенгаген, 1996. – 124 с.
26. Европейская база данных (HFA-DB) [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро. – Режим доступа: <http://euro.who.int>. – Дата доступа: 20.07.2013.
27. Демографический ежегодник России, 2014 [Электронный ресурс] = The Demographic Yearbook of Russia, 2014 : стат. сб. / Федерал. служба гос. статистики (Росстат) ; редкол. : М. А. Дианова [и др.]. – М., 2014. – Режим доступа: <http://www.demoscope.ru/weekly/2015/0627/biblio01.php>. – Дата доступа: 27.09.2017.
28. Бойцов, С. А. Смертность и потерянные годы жизни в результате преждевременной смертности от болезней системы кровообращения / С. А. Бойцов, И. В. Самородская // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 4–11.
29. Здравоохранение в Республике Беларусь : офиц. стат. сб. за 2015 г. / Респ. науч.-практ. центр мед. технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения. – Минск : Респ. науч. мед. б-ка, 2016. – 277 с.
30. Демографический ежегодник Республики Беларусь : стат. сб. / Нац. стат. комитет Респ. Беларусь. – Минск : [б. и.], 2016. – 444 с.
31. Антипова, С. И. Болезни системы кровообращения: эпидемиологические и демографические сопоставления / С. И. Антипова, В. В. Антипов // Мед. новости. – 2011. – № 12. – С. 37–43.
32. Сурмач, М. Ю. Анализ показателей заболеваемости, инвалидности и смертности подростков Республики Беларусь / М. Ю. Сурмач, О. А. Езепчик // Педиатрия XXI века : проблемы и перспективы : материалы Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 50-летию каф. дет. болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет», 14 дек. 2012 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; [отв. ред. Н. С. Парамонова]. – Гродно : ГрГМУ, 2012. – С. 184–189.
33. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the field study) : randomised controlled trial / A. Keech [et al.] // Lancet. – 2005. – Vol. 366, N 9500. – P. 1849–1861.
34. Determinants of Adult Mortality in Russia: Estimates from Sibling Data / M. Bobak [et al.] // Epidemiology. – 2003. – Vol. 14, N 5. – P. 603–611.
35. Оценка эффективности внедрения нового клинико-организационного подхода к вторичной профилактике артериальной гипертензии в системе первичной медико-санитарной помощи / И. Л. Строкольская [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2017. – Т. 6, № 1. – С. 65–70.
36. Yusuf, S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study) : case-control study / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu ; INTERHEART Study Investigators // Lancet. – 2004. – Vol. 364, N 9438. – P. 937–952.
37. Wissler, R. W. Risk Factors and Progression of Atherosclerosis in Youth / R. W. Wissler, J. P. Strong; and the PDAY Research Group // Am. J. Pathol. – 1998. – Vol. 153, N 4. – P. 1023–1033.
38. Tobacco. Fact sheet N 339 [Электронный ресурс] // World Health Organization. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/>. – Дата доступа: 12.09.2014.
39. Молодцов, Р. Н. Болезни системы кровообращения у работников железнодорожного транспорта / Р. Н. Молодцов, Г. Н. Шеметова // Пробл. социал. гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2013. – № 2. – С. 8–11.

40. Tobacco Free Initiative (TFI). WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008 [Электронный ресурс] // World Health Organization. – Режим доступа: www.who.int/tobacco/mpower/gtcr_download/en/index.html. – Дата доступа: 27.09.2017.

41. Позднякова, М. А. Исследование распространенности факторов риска хронических неинфекционных заболеваний среди населения Нижегородской области / М. А. Позднякова, В. Н. Лазарев, С. О. Семисынов // Человек в российской повседневности: история и современность : сб. ст. VII Междунар. науч.-практ. конф. / под общ. ред. С. Д. Морозова, В. Б. Жиромской. – Пенза, 2014. – С. 84–86.

References

1. Shljahto E.V. eds. *Cardiology. National leadership*. Moscow, GEOTAR-Media, 2015, 800 p. (in Russian).
2. Cardiovascular prevention. National recommendations of the All-Russian scientific society of cardiology and the National scientific society “Cardiovascular prevention and rehabilitation”. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* [Cardiovascular Prevention and Rehabilitation], 2011, no. 10 (6). 64 p. (in Russian).
3. Bobak M., Murphy M., Rose R., Marmot M. Determinants of adult mortality in Russia: estimates from sibling data. *Epidemiology*, 2003, vol. 14, no. 5, pp. 603–611.
4. Kjemma Dzh., Ljushera T., Serruisa, P. eds. *Diseases of the heart and blood vessels: the European Society of Cardiology*. Translation from English. Moscow, GEOTAR-Media, 2011, 1480 p. (in Russian).
5. Koncevaja A. V., Kalinina A. M., Koltunov I. E. Socio-economic damage from acute coronary syndrome in the Russian Federation. Rational pharmacotherapy in cardiology. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii* [Rational Pharmacotherapy in Cardiology], 2011, no. 7 (2), pp. 158–166 (in Russian).
6. Denisova I. Adult mortality in Russia. A microanalysis. *Economics of Transition*, 2010, vol. 18, no. 2, pp. 333–363.
7. Berry J. D., Dyer A., Cai X., Garside D. B., Ning H., Thomas A., Greenland P., Van Horn L., Tracy R. P., Lloyd-Jones D. M. Lifetime risks of cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*, 2012, vol. 366, pp. 321–327.
8. Belousov Ju. B., Karpov O. I., Kobalava Zh. D., Kotovskaja Ju. V. Clinical and economic aspects of prevention of cerebral circulation disorders: according to the study ELSA. *Kachestvennaja klinicheskaja praktika* [Qualitative Clinical Practice], 2002, no. 3, pp. 76–78 (in Russian).
9. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redón J., Zanchetti A., Böhm M., Christiaens T., Cifkova P., De Backer G., Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee D. E., Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen S. E., Laurent S., Manolis A. J., Nilsson P. M., Ruilope L. M., Schmieder R. E., Sirnes P. A., Sleight P., Viigimaa M., Waeber B., Zannad F. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*, 2013, vol. 31, no. 7, pp. 1281–1357.
10. Toggweiler S., Schoenenberger A., Urbanek N., Erne P. The prevalence of endothelial dysfunction in patients with and without coronary artery disease. *Clinical Cardiology*, 2010, vol. 33, no. 12, pp. 746–752.
11. Wissler R. W., Strong J. P.; the PDAY Research Group. Risk factors and progression of atherosclerosis in youth. *American Journal of Pathology*, 1998, vol. 153, no. 4, pp. 1023–1033.
12. Global Health Maps 2014. Available at: http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_NCD_mortality_CVD_2012.png. (accessed 27 September 2011) (in Russian).
13. Semutenko K. M., Cheshik I. A., Sharshakova T. M. Key determinants of male health (message 1). *Problemy zdorov'ja i jekologii* [Problems of Health and Ecology], 2014, no. 4, pp. 13–19 (in Russian).
14. Budnik Ja. I., Sharshakova T. M., Cheshik I. A. Behavioral risk factors for noncommunicable diseases in urban environments. *Voprosy organizacii i informatizacii naselenija* [Issues of organization and informatization of the population], 2014, no. 3, pp. 50–58 (in Russian).
15. *Noncommunicable diseases* (2015). Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/ru/> (accessed 13 May 2017) (in Russian).
16. Cuijpers P., Vogelzangs N., Twisk J., Kleiboer A., Li J., Penninx B. W. Differential mortality rates in major and subthreshold depression : meta-analysis of studies that measured both. *British Journal of Psychiatry*, 2013, vol. 202, no. 1, pp. 22–27.
17. Al-Kaabi S.K., Atherton A. Impact of noncommunicable diseases in the State of Qatar. *Clinico Economics and Outcomes Research*, 2015, vol. 2, no. 7, pp. 377–385.
18. Yusuf S., Rangarajan S., Teo K., Islam S., Li W., Liu L., Bo J., Lou Q., Lu F., Liu T., Yu L., Zhang S., Mony P., Swaminathan S., Mohan V., Gupta R., Kumar R., Vijayakumar K., Lear S., Anand S., Wielgosz A., Diaz R., Avezum A., Lopez-Jaramillo P., Lanas F., Yusuf K., Ismail N., Iqbal R., Rahman O., Rosengren A., Yusufali A., Kelishadi R., Kruger A., Puoane T., Szuba A., Chifamba J., Oguz A., McQueen M., McKee M., Dagenais G.; PURE Investigators. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. *New England Journal of Medicine*, vol. 371, no. 9, pp. 818–827.
19. *Global status report on non communicable diseases 2014. “Attaining the nine global noncommunicable diseases targets; a shared responsibility”*. Geneva, 2015. 282 p.
20. Lim S. S., Vos T., Flaxman A. D., Danaei G., Shibuya K., Adair-Rohani H., Amann M., Anderson H. R., Andrews K. G., Aryee M., Atkinson C., Bacchus L. J., Bahalim A. N., Balakrishnan K., Balmes J., Barker-Collo S., Baxter A., Bell M. L., Blore J. D., Blyth F., Bonner C., Borges G., Bourne R., Boussinesq M., Brauer M., Brooks P., Bruce N. G., Brunekreef B., Bryan-Hancock C., Bucello C., Buchbinder R., Bull F., Burnett R. T., Byers T. E., Calabria B., Carapetis J., Carnahan E., Chafe Z., Charlson F., Chen H., Chen J. S., Cheng A. T., Child J. C., Cohen A., Colson K. E., Cowie B. C., Darby S., Darling S.,

Davis A., Degenhardt L., Dentener F., Des Jarlais D. C., Devries K., Dherani M., Ding E. L., Dorsey E. R., Driscoll T., Edmond K., Ali S. E., Engell R. E., Erwin P. J., Fahimi S., Falder G., Farzadfar F., Ferrari A., Finucane M. M., Flaxman S., Fowkes F. G., Freedman G., Freeman M. K., Gakidou E., Ghosh S., Giovannucci E., Gmel G., Graham K., Grainger R., Grant B., Gunnell D., Gutierrez H. R., Hall W., Hoek H. W., Hogan A., Hosgood H. D. 3rd., Hoy D., Hu H., Hubbell B. J., Hutchings S. J., Ibeanusi S. E., Jacklyn G. L., Jasrasaria R., Jonas J. B., Kan H., Kanis J. A., Kassebaum N., Kawakami N., Khang Y. H., Khatibzadeh S., Khoo J. P., Kok C., Laden F., Lalloo R., Lan Q., Lathlean T., Leasher J. L., Leigh J., Li Y., Lin J. K., Lipshultz S. E., London S., Lozano R., Lu Y., Mak J., Malekzadeh R., Mallinger L., Marcenes W., March L., Marks R., Martin R., McGale P., McGrath J., Mehta S., Mensah G. A., Merriman T. R., Micha R., Michaud C., Mishra V., Mohd Hanafiah K., Mokdad A. A., Morawska L., Mozaffarian D., Murphy T., Naghavi M., Neal B., Nelson P. K., Nolla J. M., Norman R., Olives C., Omer S. B., Orchard J., Osborne R., Ostro B., Page A., Pandey K. D., Parry C. D., Passmore E., Patra J., Pearce N., Pelizzari P. M., Petzold M., Phillips M. R., Pope D., Pope C. A. 3rd., Powles J., Rao M., Razavi H., Rehfues E. A., Rehm J. T., Ritz B., Rivara F. P., Roberts T., Robinson C., Rodriguez-Portales J. A., Romieu I., Room R., Rosenfeld L. C., Roy A., Rushton L., Salomon J. A., Sampson U., Sanchez-Riera L., Sanman E., Sapkota A., Seedat S., Shi P., Shield K., Shivakoti R., Singh G. M., Sleet D. A., Smith E., Smith K. R., Stapelberg N. J., Steenland K., Stöckl H., Stovner L. J., Straif K., Straney L., Thurston G. D., Tran J. H., Van Dingenen R., van Donkelaar A., Veerman J. L., Vijayakumar L., Weintraub R., Weissman M. M., White R. A., Whiteford H., Wiersma S. T., Wilkinson J. D., Williams H. C., Williams W., Wilson N., Woolf A. D., Yip P., Zielinski J. M., Lopez A. D., Murray C. J., Ezzati M., AlMazroa M. A., Memish Z. A. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012, vol. 380, no. 9859, pp. 2224–2260.

21. Lozano R., Naghavi M., Foreman K. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012, vol. 380, no. 9859, pp. 2095–2128.

22. Fox K., Ford I., Steg P. G., Tendera M., Robertson M., Ferrari R. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction. *Lancet*, 2008, vol. 372, no. 9641, pp. 817–821.

23. Menon J., Joseph J., Thachil A., Attacheril T. V., Banerjee A. Surveillance of noncommunicable diseases by community health workers in Kerala: the epidemiology of noncommunicable diseases in rural areas (ENDIRA) study. *Global Heart*, 2014, vol. 9, no. 4, pp. 409–417.

24. Puska P., Vartiainen E., Laatikainen T., Jousilahti P., Paavola M., eds. *The project “North Karelia”: from North Karelia to a national scale project*: translation from English V. Mineeva. Helsinki, Publishing house of the University of Helsinki, 2011. 291 p. (in Russian).

25. The National Integrated Noncommunicable Disease Prevention Program (CINDI). *Protokol i prakticheskoe rukovodstvo* [Nationwide integrated prevention program for noncommunicable diseases (SINDI) Protocol and practical guide]. Copenhagen, 1996. 100 p. (in Russian).

26. *European database (HFA-DB) of the WHO Regional Office for Europe* [Electronic resource]. Available at: <http://euro.who.int>. (accessed 20 July 2013) (in Russian).

27. *Demographic Yearbook of Russia-2014* [Electronic resource]: stat. compilation. Federal service of state statistics (Rosstat). Available at: <http://www.demoscope.ru/weekly/2015/0627/biblio01.php> (accessed 27 September 2017) (in Russian).

28. Bojcov S. A., Samorodskaya I. V. Mortality and lost years of life as a result of premature mortality from diseases of the circulatory system. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular Therapy and Prevention], 2014, vol. 13, no. 2, pp. 4–11 (in Russian).

29. *Health in the Republic of Belarus: official statistical compilation for 2015*. Minsk, 2016. 277 p. (in Russian).

30. *Demographic Yearbook of the Republic of Belarus: statistical compilation*. Minsk, 2016. 444 p. (in Russian).

31. Antipova S. I., Antipov V. V. Diseases of the circulatory system: epidemiological and demographic comparisons. *Medicinskie novosti* [Medical News], 2011, no. 12, pp. 37–43 (in Russian).

32. Surmach M. Yu., Ezechik O. A. Analysis of morbidity, disability and mortality rates of adolescents of the Republic of Belarus. *Pediatrica XXI veka: problemy i perspektivy: materialy Respublikanskoj nauchno-prakticheskoy konferencii, posvyashchennoj 50-letiyu kafedry detskikh boleznej UO “GrGMU”, 14 dekabrya 2012 goda* [Pediatrics of the XXI century: problems and prospects], Grodno, 2012, pp. 184–189 (in Russian).

33. Keech A., Simes R. J., Barter P., Best J., Scott R., Taskinen M. R., Forder P., Pillai A., Davis T., Glasziou P., Drury P., Kesäniemi Y. A., Sullivan D., Hunt D., Colman P., d’Emden M., Whiting M., Ehnholm C., Laakso M.; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the field study): randomised controlled trial. *Lancet*, 2005, vol. 366, no. 9500, pp. 1849–1861.

34. Bobak M., Murphy M., Rose R., Marmot M. Determinants of Adult Mortality in Russia: estimates from sibling data. *Epidemiology*, 2003, vol. 14, no. 5, pp. 603–611.

35. Strokol’skaya I. L., Makarov S. A., Zhilyaeva T. P., Aleksandrova O. Yu. Evaluation of the effectiveness of the introduction of a new clinical and organizational approach to secondary prevention of hypertension in the primary health care system. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyh zabolevanij* [Complex problems of cardiovascular diseases], 2017, vol. VI, no. 1, pp. 65–70 (in Russian).

36. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F., McQueen M., Budaj A., Pais P., Varigos J., Lisheng L. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 2004, vol. 364, no. 9438, pp. 937–952.

37. Wissler R. W., Strong J. P., and the PDAY Research Group. Risk factors and progression of atherosclerosis in youth. *American Journal of Pathology*, 1998, vol. 153, no. 4, pp. 1023–1033.

38. *Tobacco. Fact sheet no. 339. World Health Organization.* – Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/> (accessed 12 September 2014).

39. Molodcov R. N., SHemetova G. N. Diseases of the circulatory system in railway workers. *Problemy social'noj gigieny, zdravoohraneniya i istorii mediciny* [Problems of Social Hygiene, Health and History of Medicine], 2013, no. 2, pp. 8–11 (in Russian).

40. *Tobacco Free Initiative (TFI). WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008.* Available at: www.who.int/tobacco/mpower/gtcr_download/en/index.html (accessed 27 September 2017).

41. Pozdnyakova M. A., Lazarev V. N., Semisynov S. O. A study of the prevalence of risk factors for chronic noncommunicable diseases among the population of the Nizhny Novgorod region. *Chelovek v rossijskoj povsednevnosti : istoriya i sovremennost' : sbornik statej* [Man in Russian everyday life: history and modernity: digest of articles]. Penza, 2014, pp. 84–86 (in Russian).

Информация об авторах

Чешик Игорь Анатольевич – канд. мед. наук, доцент, директор. Институт радиобиологии НАН Беларуси (ул. Федюнинского, 4, 246007, г. Гомель, Республика Беларусь). E-mail: igor.cheshik@gmail.com.

Шаршакова Тамара Михайловна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Гомельский государственный медицинский университет (ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель, Республика Беларусь). E-mail: t_sharshakova@mail.ru.

Information about the authors

Igor A. Cheshyk – Ph. D. (Med.), Associate Professor, Director. Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus (4, Fedyuninsky Str., 246007, Gomel, Republic of Belarus). E-mail: igor.cheshik@gmail.com.

Tamara M. Sharshakova – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Gomel State Medical University (5, Lange Str., 246000, Gomel, Republic of Belarus). E-mail: t_sharshakova@mail.ru.

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616.831-006:576.53

Поступила в редакцию 15.11.2017
Received 15.11.2017

Е. Ю. Черныш¹, Л. Н. Николаевич², Л. П. Пархач¹

¹Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Республика Беларусь

²Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

ОПУХОЛЕВЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ МЕДУЛЛОБЛАСТОМЫ У ДЕТЕЙ

Аннотация. Медуллобластома относится к группе злокачественных новообразований эмбрионального генеза и является самой распространенной злокачественной солидной опухолью у детей и подростков. Современные технологии лечения медуллобластомы, включающие хирургическое лечение в сочетании с радио-, химио- и адъювантной терапией, позволили значительно улучшить результаты лечения, однако показатель выживаемости еще далек от идеального. Сложность лечения заключается в том, что по своему клеточному составу опухоли гетерогенны, а разные клетки имеют различные уровни чувствительности к действию химиотерапевтических лекарственных средств. Среди популяции опухолевых клеток особо выделяют малочисленную группу стволовых клеток, которые являются важным звеном в инициации, поддержании и прогрессировании первичного и продолженного роста опухоли. Ключевыми свойствами опухолевых стволовых клеток являются неограниченные возможности самообновления, миграции в пределах паренхимы мозга, гипоксический тип метаболизма и локализация в максимально гипоксичных зонах опухоли. В работе проанализированы имеющиеся на сегодняшний день литературные данные об опухолевых стволовых клетках в медуллобластомах у детей, их основные маркеры и особенности, позволяющие им проявлять свойства химио- и радиорезистентности.

Ключевые слова: медуллобластома, опухолевые стволовые клетки, CD133, гетерогенность, головной мозг

Для цитирования: Черныш, Е. Ю. Опухолевые стволовые клетки в канцерогенезе медуллобластомы у детей / Е. Ю. Черныш, Л. Н. Николаевич, Л. П. Пархач // Вест. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 99–107.

Е. Y. Chernysh¹, L. N. Nikolaevich², L. P. Parkhach¹

¹Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Republic of Belarus

²Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

ROLE OF CANCER STEM CELLS IN PEDIATRIC MEDULLOBLASTOMA CARCINOGENESIS

Abstract. Medulloblastoma refers to the group of malignant brain tumors of embryonic origin. It is the most common malignant primary tumor in children. Present-day technologies of medulloblastoma treatment include surgical methods combined with radio-, chemo- and adjuvant therapies allowed one to bring a vast improvement in results of tumor treatment. However, the survival rates are still far from ideal. Difficulties of treatment consist in tumor cell heterogeneity – various cells exhibit different properties and levels of sensitivity to chemotherapeutic drugs. Cell heterogeneity is an unsolved problem in oncology. Among the population of cancer cells is a small group of cancer stem cells, which is revealed to be the main element in initiation, maintenance and progression of a tumor growth. Cancer stem cell key properties are the unrestricted ability to self-renewal, migration within brain parenchyma, hypoxic type of metabolism and localization in the most hypoxic regions of tumor. We analyzed all literature data about medulloblastoma cancer stem cells in children, their main markers and properties, which allow them to express chemo- and radioresistance.

Keywords: medulloblastoma, cancer stem cells, CD133, heterogeneity, brain

For citation: Chernysh E. Y., Nikolaevich L. N., Parkhach L. P. Role of cancer stem cells in pediatric medulloblastoma carcinogenesis. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 99–107 (in Russian).

Медуллобластома – злокачественная нейроэктодермальная опухоль, развивающаяся из эмбриональных клеток и характеризующаяся инвазивным ростом. Ее генез связан с клетками наружного зернистого слоя мозжечка. Медуллобластома возникает в задней черепной ямке, как правило, из червя мозжечка и в крыше четвертого желудочка. Опухоль провоцирует развитие мозжечковой атаксии, обструктивной гидроцефалии и пареза черепных нервов как следствие

сдавления четвертого желудочка и его инфильтрации опухолью. Повышение внутричерепного давления приводит к развитию окклюзионной гидроцефалии и, возможно, к дислокационному синдрому, следствием которых являются необратимые морфофункциональные изменения структур головного мозга. Медуллобластома является наиболее распространенной злокачественной опухолью головного мозга у пациентов детского возраста, составляя от 15 до 25 % от всех первичных опухолей центральной нервной системы у детей. Возрастной пик постановки диагноза приходится на возраст 3–6 лет. У 58 % пациентов наблюдается 5-летняя выживаемость.

Медуллобластома – одна из немногих опухолей центральной нервной системы, которая способна к метастазированию. Особенностью ее метастазирования является распространение опухолевых клеток по ликворным путям в мягкую оболочку головного и спинного мозга и эпендиму желудочков мозга. В 4–10 % случаев выявляются экстракраниальные метастазы: чаще – в костях (до 80 %), реже – в легких, печени, по брюшине.

При лечении медуллобластомы одним из основных критериев успешного прогноза является максимально полная ее резекция, однако она не всегда возможна. Остаточная опухоль отрицательно влияет на результаты лечения. Неблагоприятным считается размер остаточной опухоли более 1,5 см³. Диссеминация медуллобластомы на момент постановки диагноза также является нежелательным фактором и достоверно отрицательно влияет на прогноз лечения.

Опухолевые стволовые клетки. Поскольку различные типы медуллобластом происходят из разных клеток-предшественников и связаны с нарушениями в сигнальных путях, имеются отличия в прогнозе течения заболевания. На сегодняшний день предложено несколько теорий возникновения медуллобластом. Так, опухоли могут развиваться из нейрональных клеток-предшественников наружного зернистого слоя мозжечка и из плюрипотентных стволовых клеток субэпендимарного матрикса. Кроме того, опухоли могут возникать из обоих источников: клетки наружного зернистого слоя (особенно клетки бледных островков), которые иммунопозитивны для играющей важную роль в развитии и дифференцировке нейрональных клеток-предшественников *neurotrophin receptor p75NTR*, дают начало образованию опухолей десмопластического типа и небольшой части классических опухолей, а клетки вентрикулярного матрикса дают начало образованию медуллобластом классического типа [1]. Поэтому чрезвычайно актуальным является изучение клеточного состава опухоли и особенно ее немногочисленной популяции – опухолевых стволовых клеток (ОСК). Как известно, эти клетки способны к миграции, индукции роста опухоли и являются устойчивыми к лучевой и химиотерапии. По современным представлениям, к критериям, определяющим принадлежность культивируемых клеток к ОСК, относят следующие:

- а) генерацию кластеров клональных производных, формирующих нейросферы в культуре;
- б) самообновление и пролиферацию опухолевых клеток;
- в) дифференцировку с воспроизведением фенотипа клеток исходной опухоли;
- г) экспрессию иммуноцитохимических маркеров ОСК в нейросфероподобных клеточных кластерах [2].

Пока нет единого мнения о происхождении ОСК. Известно, что они могут образовываться как из нормальных стволовых клеток вследствие мутации, так и из зрелых опухолевых клеток под воздействием сигналов патологически измененного матрикса и микроокружения, что ведет к большому спектру гетерогенности, начиная с ниши ОСК. Последние схожи с нормальными стволовыми клетками, но, в отличие от них, функционируют нерегулируемым образом и являются важным звеном в инициации, поддержании и прогрессировании первичного и продолженного роста опухолей головного мозга. ОСК обладают высокой способностью к инвазии, стимулируют образование кровеносных сосудов, выделяют факторы подвижности клеток, а также характеризуются гиперэкспрессией генов множественной лекарственной устойчивости.

Количество ОСК в опухолевой массе медуллобластомы варьируется в широких пределах – от 2 до 45,4 % и зависит от типа медуллобластомы, стадии и степени агрессивности. Присутствие большого количества ОСК является плохим прогностическим признаком. Экспрессия гена *CD133* значительно выше в области рецидива опухоли, чем в первоначальном источнике, что обуславливает плохой прогноз заболевания (средняя продолжительность жизни после выявления роста опухоли на месте ее удаления составляет 13–18 мес.).

Клеточные маркеры опухолевых стволовых клеток. ОСК подобны нормальным нейрональным стволовым клеткам по экспрессируемым клеточным маркерам: CD133, CD15, нестину, CD44 и др. Одним из основных маркеров для изоляции ОСК из общей популяции опухолевых клеток и их идентификации считается CD133 (промидин-1). Введение nude-мышам с дефектным клеточным иммунитетом клеток ОСКCD133+ медуллобластомы приводит к развитию опухоли. Предполагается, что CD133 является организатором топологии клеточной мембраны, однако его функция пока не ясна. Клеточная часть этого маркера связывается с молекулами клеточной адгезии (кадгерин-1) и актиновыми микрофиламентами, что доказывает участие данного гликопротеина в адгезии и направленном движении клетки [3]. Наблюдается прямая корреляция между уровнем злокачественности опухоли и количеством содержащихся в ней CD133+ ОСК. Промидин является важным, но не абсолютным признаком наличия ОСК.

CD15 также может использоваться для идентификации ОСК в качестве дополнительного маркера [4]. Помимо ОСК этот опухолеассоциированный антиген представлен на нейронах взрослого мозга, прогениторных и эмбриональных клетках при развитии нервной системы. CD15+ клетки проявляют свойства ОСК – инициируют опухолевый рост, обладают повышенной пролиферативной активностью и способностью уклоняться от апоптоза. Повышенная экспрессия CD15 ассоциируется с плохим прогнозом. Однако в пределах одной опухоли количество CD133+ клеток, как правило, значительно превышает количество CD15+ клеток [5].

На поверхности ОСК может присутствовать маркер CD44, однако при медуллобластоме он не является критически важным. В отличие от глиобластомы, при которой наблюдается резко повышенная экспрессия CD44, при медуллобластоме его уровень приближен к уровню в здоровой ткани головного мозга [6]. Моноклональные антитела к CD44 ингибируют миграционную способность клеток, но не влияют на их жизнедеятельность и пролиферативную активность.

ОСК медуллобластомы способны образовывать нейросферы *in vitro* [7]. Изучение их гетерогенного состава показало, что в середине сферы преобладают опухолевые клетки CD271+/CD24+, в то время как повышенная экспрессия CD133 наблюдается у клеток с высоким пролиферативным потенциалом, способных к миграции [8].

Свойства опухолевых стволовых клеток. ОСК обладают теми же свойствами, что и нормальные стволовые клетки: способностью к самоподдержанию, асимметричному делению и образованию разнотипных клеток, адгезии, миграции. Они поддерживаются и стимулируются внеклеточными сигналами со стороны микроокружения и внутренней генетической программой самой стволовой клетки. CD133+ клетки медуллобластомы имеют тенденцию располагаться преимущественно в периваскулярной нише (рис. 1) [9]. Этим они схожи с нейрональными стволовыми клетками, которые способны к пролиферации в области плотностной микрососудистой сети. В субэпендимальном слое боковых желудочков и в области зубчатой извилины гиппокампа находится существенный для нейрогенеза васкулярный компонент ниши стволовых клеток. Вблизи сосудов на ОСК оказывают влияние секретируемые эндотелием факторы, которые стимулируют и ускоряют пролиферацию. ОСК индуцируют миграцию нормальных стволовых клеток в опухолевую ткань посредством секреции множества цитокинов. Возможна трансформация нейрональных стволовых клеток в ОСК. Этот процесс опосредован возникновением мутаций в генах *p53* и *PTEN*, которые в норме модулируют процессы транскрипции и репарации ДНК, пролиферации и апоптоза клетки.

Резистентность опухолевых стволовых клеток. Изучению химио- и радиорезистентности ОСК посвящено множество исследований, однако этот вопрос до сих пор остается открытым. Активно изучаются механизмы, посредством которых в CD133+ клетках происходят репарация ДНК после облучения, угнетение апоптоза, восстановление функции органелл [10]. Так, при инкубации клеток медуллобластомы с химиотерапевтическим препаратом циклопamidом, только CD133+ клетки не подвергались апоптозу, сохраняли активность и были резистентными к действию препарата. В этих клетках обнаружена гиперэкспрессия антиапоптотического гена *ливин-β* и гена *MRP-1*, которые обеспечивают резистентность клетки к лекарственным средствам. На активность ОСК влияет экспрессия молекул адгезии ICAM – подавление экспрессии этих молекул приводит к запуску апоптоза ОСК, что может быть использовано при разработке новых методов лечения опухолей головного мозга.

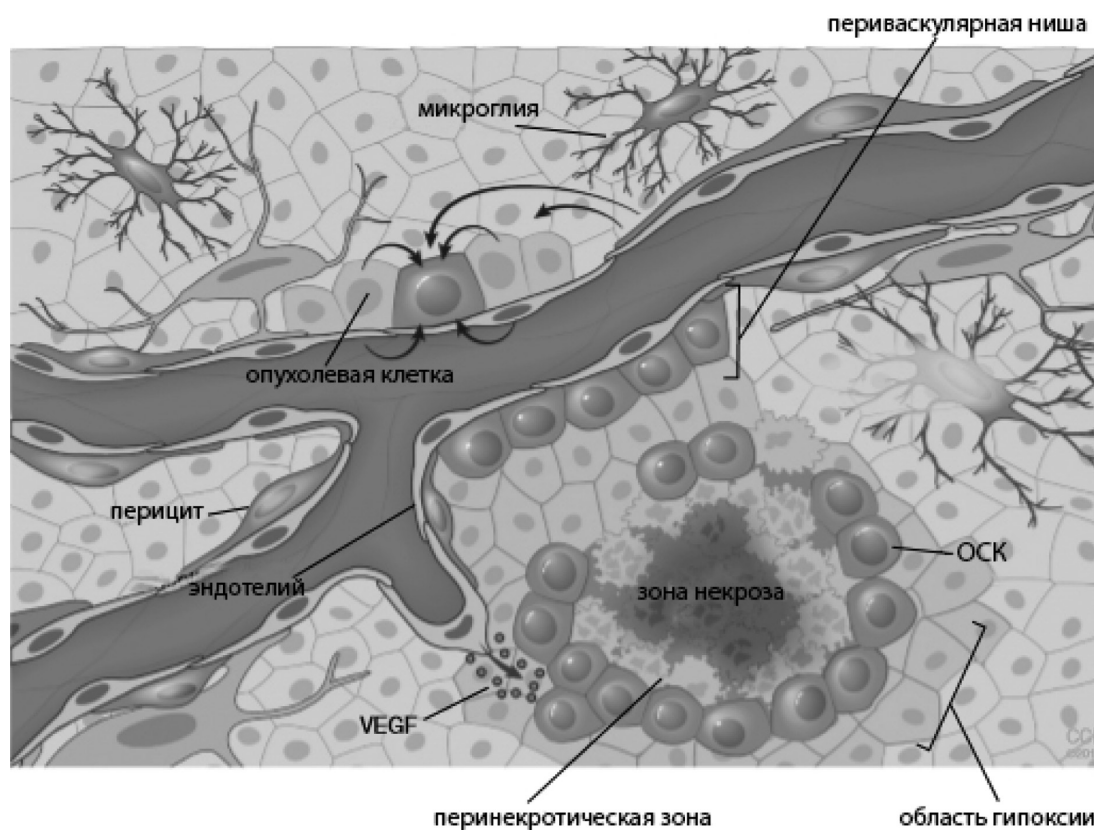


Рис. 1. Схематичное изображение клеточного строения и микроокружения опухоли головного мозга. Опухолевые клетки и опухолевые стволовые клетки находятся в постоянном взаимодействии с экзогенными сигналами микроглии, пероцитов, эндотелиальных клеток и другими неопластическими клетками. Эти взаимодействия опосредованы большим разнообразием ростовых факторов (например, VEGF), питательных веществ и т. д.

Fig. 1. Schematic representation of the cell structure and microenvironment of the brain tumor. Tumor cells and tumor stem cells are in constant interaction with exogenic signals of microglia, pericytes, endothelial cells and other nonplastic cells. These interactions are mediated by a variety of factors (for example, VEGF), nutritional substances, etc.

Авторы работы [7] сообщают, что им удалось выделить 2,9 % ОСК из общей популяции опухолевых клеток медуллобластомы. После того как эти ОСК подвергли воздействию лекарственного препарата Верапамил, который представляет собой ингибитор активности АВС-транспортных белков, обеспечивающих выведение химиотерапевтических препаратов из клетки и отвечающих за ее химиорезистентность, их количество сократилось до 0,4 %.

Генетические мутации в медуллобластомах в основном затрагивают такие сигнальные пути, как SHH, WNT, Notch, АКТ/PI3K [11]. Ведется активный поиск патологических сигнальных путей, вовлеченных в опухолевый процесс, а также влияющих на них средств. Например, ингибитор γ -секретазы вызывает блокаду сигнального каскада Notch, что приводит к замедлению опухолевого роста и снижению пролиферативной активности ОСК медуллобластомы, вплоть до инициации их апоптоза [12].

Молекула CD133 играет ключевую роль в гиперактивации внутриклеточного сигнального пути PI3K/АКТ. Ее цитоплазматический домен взаимодействует с регуляторной единицей p85 фермента PI3K, активируется АКТ (протеинкиназа) и запускается сигнальный путь, в результате которого происходит гиперэкспрессия генов антиапоптотических белков Bcl2, XIAP, Bcl-A1, сурвивина, активация циклинов и циклин-зависимых протеинкиназ, белков множественной лекарственной устойчивости (MDR). Ингибирование АКТ значительно снижает резистентность ОСК медуллобластомы к лучевой и химиотерапии.

При сравнении радиорезистентности CD133+ и CD133- клеток медуллобластомы выяснилось, что первые проявляют немного большую устойчивость к лучевой терапии [13, 14]. В ОСК

ионизирующее излучение вызывает нарушения в структуре ДНК (двухцепочечные разрывы). Эти клетки сохраняют жизнеспособность за счет процессов репарации и в результате даже увеличивают свою численность. В ОСК репарация поврежденной ДНК происходит методом гомологической рекомбинации. CD133+ клетки характеризуются повышенной продукцией фермента Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (MGMT), действие которого в сочетании с другими ферментами позволяет клетке с поврежденным геномом пройти контрольные точки клеточного цикла. Кроме того, в ответ на радиационное воздействие в ОСК происходит активация сигнального пути MAPK/PI3K, который отвечает за уход от апоптоза [12]. Исходя из изложенного выше, можно сделать вывод о важности дальнейшего изучения свойств ОСК медуллобластомы, их роли в развитии, прогрессировании и метастазировании опухоли.

Клональная гетерогенность опухолей. Актуальной проблемой в практической онкологии является также клональная гетерогенность опухолей. К настоящему времени выявлена вариабельность большинства опухолей по широкому спектру морфологических и функциональных показателей. Установлено также, что гетерогенность опухолевых клеток характеризуется фенотипическими, генетическими и эпигенетическими признаками. В процессе развития опухоли составляющие ее клетки претерпевают ряд изменений [15, 16]. Кроме того, в многочисленных публикациях описана гетерогенность опухолевых клеток по составу клеточных мембран и их антигенности; спектру маркеров клеточной поверхности, включая рецепторы ростовых факторов; по активности сигнальных путей, регулирующих пролиферацию, клеточный цикл, репарацию ДНК, апоптоз, функциональный ответ клеток на изменения условий внешней (внеклеточной) среды [15–18]. Различают несколько форм гетерогенности опухолей: межопухолевую, когда первично множественные опухоли в одном органе могут иметь различный фенотип; внутриопухолевую, когда каждая отдельная опухоль состоит из фенотипически и функционально гетерогенных опухолевых клеток [16].

Большинство исследований внутренней клональной гетерогенности опухоли основывается на изучении клеточной и клональной генетической гетерогенности [19]. Первая относится к генетическим различиям на уровне одиночных опухолевых клеток, а вторая определяет генетические различия, которые связаны с клональной экспансией. Существование клональной генетической гетерогенности было отмечено для множества злокачественных новообразований, включая лейкемию, рак молочной железы, рак простаты, колоректальный рак, рак пищевода, карциномы головы и шеи, рак мочевого пузыря и гинекологические карциномы [19].

В то же время остаются открытыми фундаментальные вопросы о причинах гетерогенности опухолей, механизмах ее формирования, значимости этого феномена для эволюции популяции опухолевых клеток и развития опухолевого процесса. С целью совершенствования методов диагностики и лечения гетерогенность опухолевых клеток требует дальнейшего изучения и анализа с позиций клинической онкологии.

Гетерогенными являются и клональные популяции опухолевых клеток. Показано, что при введении каждого клона опухолевых клеток бестимусным мышам различные опухоли могут расти гистологически. Считают, что такая гетерогенность в значительной мере возникает вследствие фенотипической пластичности и различной дифференциации стволовых клеток опухоли под влиянием сигналов микроокружения и, вероятно, некоторых стохастических клеточно-автономных механизмов. Относительный вклад в гетерогенность наследственных и ненаследственных механизмов все еще не ясен [20].

Существуют две основные концепции происхождения гетерогенности опухолевых клеток. Согласно первой, различные субтипы опухолевых клеток возникают из различных стволовых клеток (концепция стволовой клетки), а согласно второй, различные субтипы опухолевых клеток возникают вследствие несовпадающих генетических и/или эпигенетических изменений стволовой (мишеневой) клетки (концепция клональной эволюции) [19, 21]. А. Marusyka, К. Polak [19] считают, что при формировании гетерогенности конкретных опухолей обе концепции (или каждая из них) могут быть в определенной степени справедливы. Гетерогенность опухоли – это активное динамичное состояние, поддерживаемое как клеточными, так и неклеточными факторами. Гетерогенность опухоли имеет много уровней и молекулярных механизмов (еще не до конца раскрытых). Все они обеспечивают выживание и распространение (диссеминацию, коло-

низацию, метастазирование) популяции опухолевых клеток. Проблема клональной гетерогенности пока еще недостаточно изучена. Нужны новые подходы (включая математическое моделирование) для характеристики клональной гетерогенности различных типов и субтипов опухолей на разных стадиях их развития, а также для разработки новых лечебных воздействий.

Клональную гетерогенность опухоли следует учитывать в качестве прогностического критерия при разработке методов лечения. Например, С. С. Maley с соавт. [22] предлагают две стратегии противоопухолевой терапии. Согласно первой стратегии, можно подобрать определенное воздействие на опухоль, при котором выживут только клоны с низким злокачественным потенциалом, что приведет к исчезновению клонов с более высоким злокачественным потенциалом. Другая стратегия предполагает воздействовать на опухоль с целью повышения выживаемости чувствительных к определенной терапии клонов, чтобы позволить им достигнуть клонового преимущества, а затем, воздействуя на клоногенные опухолевые клетки с помощью другого вида лечения, добиться их исчезновения (рис. 2) [23].

Моделирование *in silico* подтверждает, что эти стратегии могут быть намного эффективнее по сравнению со стандартными цитотоксическими методами лечения [24].

Р. А. Gatenby с соавт. [24] недавно предложили другую стратегию – адаптивную терапию, в основе которой – использование разнородности опухолевых клеток. При этой вспомогательной терапии сначала применяется самая высокая допустимая доза цитотоксических препаратов с целью убить самые агрессивные клоны опухолевых клеток.

Тем не менее наши знания о гетерогенности опухолевых уже сегодня находят реализацию в диагностике и лечении онкологических пациентов. В отдельных исследованиях нами выявлена клональная гетерогенность опухолей головного мозга [25]. Кроме того, установлено, что клоногенные клетки с высоким потенциалом деления, формирующие в условиях *in vitro* многоклеточные клоны, резистентны к противоопухолевым лекарственным препаратам [26, 27].

Несмотря на возможную клиническую значимость, проблема клональной гетерогенности остается недостаточно изученной. Применение фотодинамической терапии в условиях воздействия на клональную гетерогенность опухоли может быть инновационным подходом направленного действия на пролиферацию клоногенных (стволовых) опухолевых клеток. Кроме того,

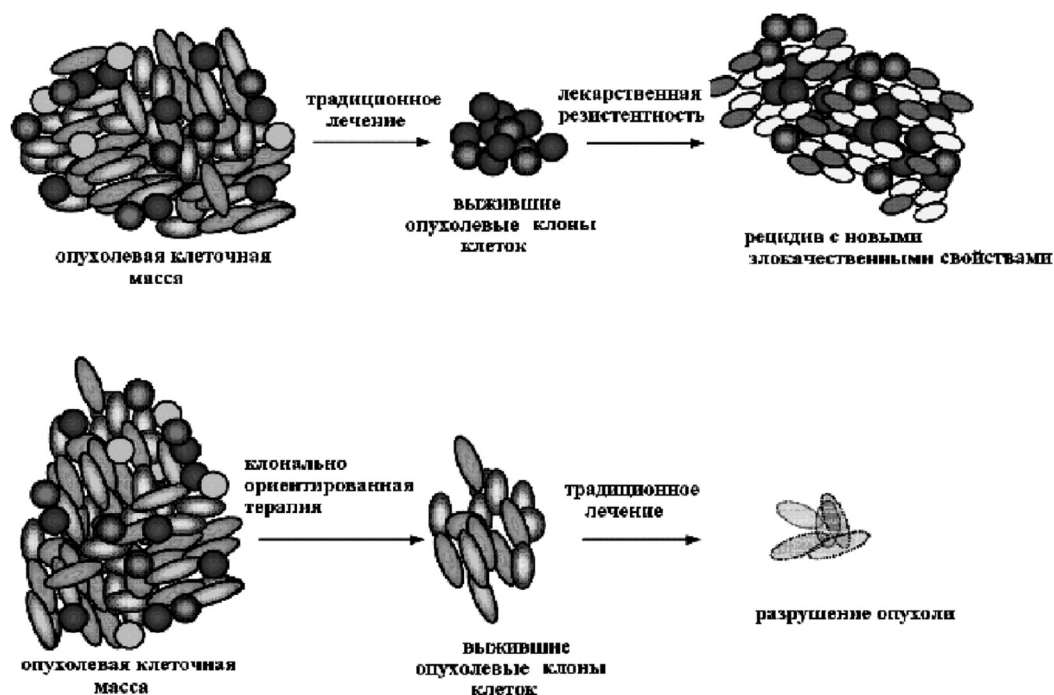


Рис. 2. Клонально ориентированная терапия опухолей [23]

Fig. 2. Clone-oriented therapy of tumors [23]

наряду с химиотерапией фотодинамическая терапия может стать более эффективным методом лечения пациентов со злокачественными новообразованиями.

Разработка и применение новых методов диагностики и химиотерапии с учетом клональной гетерогенности опухоли позволят избирательно влиять на опухолевые клоногенные клетки и препятствовать их метастазированию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Рыжова, М. В. Сравнительная характеристика молекулярно-генетических aberrаций в медуллоблостомах / М. В. Рыжова, Л. В. Шишкина // *Вопр. нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко*. – 2012. – Т. 76, № 6. – С. 66–72.
2. Семенова, В. М. Возможности метода культивирования тканей в исследовании биологических свойств стволовых опухолевых клеток злокачественных глиом головного мозга / В. М. Семенова, Д. М. Егорова, Л. П. Стайно // *Клеточные культуры : информ. бюл.* – 2016. – Вып. 32. – С. 62–81.
3. Li, Z. CD133: a stem cell biomarker and beyond / Z. Li // *Experimental Hematology and Oncology*. – 2013. – Vol. 2, N 1. – P. 17.
4. Identification of CD15 as a marker for tumor-propagating cells in a mouse model of medulloblastoma / T.-A. Read [et al.] // *Cancer Cell*. – 2009. – Vol. 15, N 2. – P. 135–147.
5. Pediatric medulloblastoma xenografts including molecular subgroup 3 and CD133+ and CD15+ cells are sensitive to killing by oncolytic herpes simplex viruses / G. K. Friedman [et al.] // *Neuro-Oncology*. – 2016. – Vol. 18, N 2. – P. 227–235.
6. Differential expression of the CD44 molecule in human brain tumors / M. C. Kuppner [et al.] // *Intern. J. of Cancer*. – 1992. – Vol. 50, N 4. – P. 572–577.
7. Isolation and characterization of cancer stem cells from medulloblastoma / J. Liu [et al.] // *Genetics and Molecular Research*. – 2015. – Vol. 14, N 2. – P. 3355–3361.
8. Deconstruction of medulloblastoma cellular heterogeneity reveals differences between the most highly invasive and self-renewing phenotype / L. C. Morrison [et al.] // *Neoplasia*. – 2013. – Vol. 15, N 4. – P. 384–398.
9. An epigenetic gateway to brain tumor cell identity / S. C. Mack [et al.] // *Nature Neuroscience*. – 2016. – Vol. 19, N 1. – P. 10–19.
10. Brain tumor stem cells: molecular characteristics and their impact on therapy / D. L. Schonberg [et al.] // *Molecular Aspects of Medicine*. – 2014. – Vol. 39. – P. 82–101.
11. Aberrant signaling pathways in medulloblastomas: a stem cell connection / C. O. Rodini [et al.] // *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. – 2010. – Vol. 68, N 6. – P. 947–952.
12. Diaz, A. Therapeutic approaches to target cancer stem cells / A. Diaz, K. Leon // *Cancers*. – 2011. – Vol. 3, N 4. – P. 3331–3352.
13. Both CD133+ and CD133– medulloblastoma cell lines express ligands for triggering NK receptors and are susceptible to NK-mediated cytotoxicity / R. Castriconi [et al.] // *Europ. J. of Immunology*. – 2007. – Vol. 37, N 11. – P. 3190–3196.
14. Medulloblastoma stem cells: Promising targets in medulloblastoma therapy / G.-H. Huang [et al.] // *Cancer Science*. – 2016. – Vol. 107, N 5. – P. 583–589.
15. Heppner, G. H. Tumor heterogeneity / G. H. Heppner // *Cancer Research*. – 1984. – Vol. 44, N 6. – P. 2259–2265.
16. Visvader, J. E. Cells of origin in cancer / J. E. Visvader // *Nature*. – 2011. – Vol. 469, N 7330. – P. 314–322.
17. Tumor heterogeneity is an active process maintained by a mutant EGFR-induced cytokine circuit in glioblastoma / M.-d.-M. Inda [et al.] // *Genes and Development*. – 2010. – Vol. 24, N 16. – P. 1731–1745.
18. Snijder, B. Origins of regulated cell-to-cell variability / B. Snijder, L. Pelkmans // *Nature Rev. Molecular Cell Biology*. – 2011. – Vol. 12, N 2. – P. 119–125.
19. Marusyk, F. Tumor heterogeneity: causes and consequences / F. Marusyk, K. Polak // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Rev. on Cancer*. – 2010. – Vol. 1805, N 1. – P. 105–117.
20. Pietras, A. Cancer stem cells in tumor heterogeneity / A. Pietras // *Advances in Cancer Research*. – 2011. – Vol. 112. – P. 255–281.
21. Histological grade heterogeneity in multifocal prostate cancer. Biological and clinical implications / E. T. Ruijter [et al.] // *J. of Pathology*. – 1996. – Vol. 180, N 3. – P. 295–299.
22. Genetic clonal diversity predicts progression to esophageal adenocarcinoma / C. C. Maley [et al.] // *Nature Genetics*. – 2006. – Vol. 38, N 4. – P. 468–473.
23. Немцова, М. В. Клеточная гетерогенность в опухоли / М. В. Немцова // *Мед. генетика*. – 2012. – Т. 11, № 11 (125). – С. 3–12.
24. Adaptive therapy / R. A. Gatenby [et al.] // *Cancer Research*. – 2009. – Vol. 69, N 11. – P. 4894–4903.
25. Николаевич, Л. Н. Инновационные научные методы повышения эффективности диагностики и лечения глиом головного мозга / Л. Н. Николаевич, М. В. Талабаев // *Наука, инновации, инвестиции : сб. материалов 2-го Белорус.-Латв. форума, 11–12 дек. 2014 г. / БНТУ, Науч.-технол. парк БНТУ «Политехник»*. – Минск, 2014. – С. 49–51.
26. Николаевич, Л. Н. Изучение воздействия препарата «Арглабин» на глиальные опухоли / Л. Н. Николаевич, И. В. Залуцкий, М. А. Адекенов // *Рос. биотерапевт. журн.* – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 114.
27. Sensitivity of clonogenic human medulloblastoma tumor cells to influence of antitumoral preparation «Arglabin»: innovative approach / L. N. Nikolaevich [et al.] // *Science. Innovation. Production : proc. of the 3rd Belarus-Korea Forum (Oct. 16–17, 2014) / BNTU, Park of BNTU «Polytechnic»*. – Minsk, 2014. – P. 7–8.

References

1. Ryshova M. V., Shishkina L. V. Comparative analysis of molecular-genetical aberrations in medulloblastomas. *Voprosy neirohirurgii imeni N. N. Burdenko* [Burdenko's Journal of Neurosurgery], 2012, vol. 76, no. 6, pp. 66–72 (in Russian).
2. Semenova V. M., Egorova D. M., Stajni L. P. Possibilities of cultural method in investigation of cancer stem cells biological treats in malignant brain gliomas. *Kletochnye kul'tury: informatsionnyi byulleten* [Cell cultures: newsletter], 2016, iss. 32, pp. 62–81 (in Russian).
3. Li Z. CD133: a stem cell biomarker and beyond. *Experimental Hematology and Oncology*, 2013, vol. 2, no. 1, p. 17. DOI: 10.1186/2162-3619-2-17
4. Read T.-A., Fogarty M. P., Markant S. L., McLendon R. E., Wei Zh., Ellison D. W., Febbo Ph. G., Wechsler-Reya R. J. Identification of CD15 as a marker for tumor-propagating cells in a mouse model of medulloblastoma. *Cancer Cell*, 2009, vol. 15, no. 2, pp. 135–147. DOI: 10.1016/j.ccr.2008.12.016
5. Friedman G. K., Moore B. P., Nan L., Kelly V. M., Etminan T., Langford C. P., Xu H., Han X., Markert J. M., Beierle E. A., Gillespie G. Y. Pediatric medulloblastoma xenografts including molecular subgroup 3 and CD133+ and CD15+ cells are sensitive to killing by oncolytic herpes simplex viruses. *Neuro-Oncology*, 2016, vol. 18, no. 2, pp. 227–235. DOI: 10.1093/neuonc/nov123
6. Kuppner M. C., Van Meir E., Gauthier T., Hamou M.-F., de Tribolet N. Differential expression of the CD44 molecule in human brain tumors. *International Journal of Cancer*, 1992, vol. 50, no. 4, pp. 572–577. DOI: 10.1002/ijc.2910500414
7. Liu J., Chi N., Zhang J. Y., Zhu W., Bian Y. S., Chen H. G. Isolation and characterization of cancer stem cells from medulloblastoma. *Genetics and Molecular Research*, 2015, vol. 14, no. 2, pp. 3355–3361. DOI: 10.4238/2015.april.13.15
8. Morrison L. C., McClelland R., Aiken Ch., Bridges M., Liang L., Wang X., di Curzio D., del Bigio M. R., Taylor M. D., Werbowetski-Ogilvie T. E. Deconstruction of medulloblastoma cellular heterogeneity reveals differences between the most highly invasive and self-renewing phenotype. *Neoplasia*, 2013, vol. 15, no. 4, pp. 384–398. DOI: 10.1593/neo.13148
9. Mack S. C., Hubert Ch. G., Miller T. E., Taylor M. D., Rich J. N. An epigenetic gateway to brain tumor cell identity. *Nature Neuroscience*, 2016, vol. 19, no. 1, pp. 10–19. DOI: 10.1038/nn.4190
10. Schonberg D. L., Lubelski D., Miller T. E., Rich J. N. Brain tumor stem cells: molecular characteristics and their impact on therapy. *Molecular Aspects of Medicine*, 2014, vol. 39, pp. 82–101. DOI: 10.1016/j.mam.2013.06.004
11. Rodini C. O., Suzuki D. E., Nakahata A. M., Pereira M. C. L., Janjoppi L., Toledo S. R. C., Okamoto O. K. Aberrant signaling pathways in medulloblastomas: a stem cell connection. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 2010, vol. 68, no. 6, pp. 947–952. DOI: 10.1590/s0004-282x2010000600021
12. Diaz A., Leon K. Therapeutic approaches to target cancer stem cells. *Cancers*, 2011, vol. 3, no. 4, pp. 3331–3352. DOI: 10.3390/cancers3033331
13. Castriconi R., Dondero A., Negri F., Bellora F., Nozza P., Carnemolla B., Raso A., Moretta L., Moretta A., Bottino C. Both CD133+ and CD133– medulloblastoma cell lines express ligands for triggering NK receptors and are susceptible to NK-mediated cytotoxicity. *European Journal of Immunology*, 2007, vol. 37, no. 11, pp. 3190–3196. DOI: 10.1002/eji.200737546
14. Huang G.-H., Xu Q.-F., Cui Y.-H., Li N., Bian X.-W., LvSh.-Q. Medulloblastoma stem cells: Promising targets in medulloblastoma therapy. *Cancer Science*, 2016, vol. 107, no. 5, pp. 583–589. DOI: 10.1111/cas.12925
15. Heppner G. H. Tumor heterogeneity. *Cancer Research*, 1984, vol. 44, no. 6, pp. 2259–2265.
16. Visvader J. E. Cells of origin in cancer. *Nature*, 2011, vol. 469, no. 7330, pp. 314–322. DOI: 10.1038/nature09781
17. Inda M.-d.-M., Bonavia R., Mukasa A., Narita Y., Sah D. W. Y., Vandenberg S., Brennan C., Johns T. G., Bachoo R., Hadwiger P., Tan P., DePinho R. A., Cavenee W., Furnari F. Tumor heterogeneity is an active process maintained by a mutant EGFR-induced cytokine circuit in glioblastoma. *Genes and Development*, 2010, vol. 24, no. 16, pp. 1731–1745. DOI: 10.1101/gad.1890510
18. Snijder B., Pelkmans L. Origins of regulated cell-to-cell variability. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2011, vol. 12, no. 2, pp. 119–125. DOI: 10.1038/nrm3044
19. Marusyk F., Polak K. Tumor heterogeneity: causes and consequences. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Reviews on Cancer*, 2010, vol. 1805, no. 1, pp. 105–117. DOI: 10.1016/j.bbcan.2009.11.002
20. Pietras A. Cancer stem cells in tumor heterogeneity. *Advances in Cancer Research*, 2011, vol. 112, pp. 255–281. DOI: 10.1016/B978-0-12-387688-1.00009-0
21. Ruijter E. T., van de Kaa C. A., Schalken J. A., Debruyne F. M., Ruiter D. J. Histological grade heterogeneity in multifocal prostate cancer. Biological and clinical implications. *Journal of Pathology*, 1996, vol. 180, no. 3, pp. 295–299. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(199611)180:3<295::AID-PATH663>3.0.CO;2-W
22. Maley C. C., Galipeau P. C., Finley J. C., Wongsurawat V. J., Li X., Sanchez C. A., Paulson T. G., Blount P. L., Risques R.-A., Rabinovitch P. S., Reid B. J. Genetic clonal diversity predicts progression to esophageal adenocarcinoma. *Nature Genetics*, 2006, vol. 38, no. 4, pp. 468–473. DOI: 10.1038/ng1768
23. Nemcova M. V. Cell heterogeneity in tumor. *Medicinskaya genetika* [Medical genetics], 2012, vol. 11, no. 11 (125), pp. 3–12 (in Russian).
24. Gatenby R. A., Silva A. S., Gillies R. J., Frieden B. R. Adaptive therapy. *Cancer Research*, 2009, vol. 69, no. 11, pp. 4894–4903. DOI: 10.1158/0008-5472.can-08-3658
25. Nikilaevich L. N., Talabaev M. V. Innovative scientific methods of improvement the effectiveness of glioma diagnostics and treatment. *Nauka, innovatsii, investitsii: sbornik materialov 2-go Belorussko-Latviiskogo foruma (11–12 dekabrya 2014 g.)* [Science, innovations, investments: a collection of materials of the 2nd Belarusian-Latvian Forum (December 11–12, 2014)]. Minsk, 2014, pp. 49–51 (in Russian).

26. Nikolaevich L. N., Zalutsky I. V., Adekenov S. M. Investigation the exposure to the drug “Arglabin” on the glial tumor. *Rossijski bioterapevticheski zhurnal* [Russian biotherapeutic journal], 2014, vol. 13, no. 1, p. 114 (in Russian).

27. Nikolaevich L. N., Zalutsky I. V., Talabaev M. V., Adekenov S. M., Sirota V. B. Sensitivity of clonogenic human medulloblastoma tumor cells to influence of antitumoral preparation «Arglabin»: innovative approach. *Science. Innovation. Production: Proceedings of the 3rd Belarus-Korea Forum (October 16–17, 2014)*. Minsk, 2014, pp. 7–8.

Информация об авторах

Черныш Елена Юрьевна – науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии (ул. Ф. Скорины, 24, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: laoris@yandex.com.

Николаевич Лариса Николаевна – канд. биол. наук, доцент, заведующий лабораторией. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: nikolarisa@tut.by.

Пархач Людмила Петровна – канд. биол. наук, доцент, ученый секретарь. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии (ул. Ф. Скорины, 24, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: parkhachlp@mail.ru.

Information about the authors

Elena Y. Chernysh – Researcher. Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery (24, F. Skoriny Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: laoris@yandex.com.

Larisa N. Nikolaevich – Ph. D. (Biol.), Assistant Professor, Head of the Laboratory. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: nikolarisa@tut.by.

Ludmila P. Parkhach – Ph. D. (Biol.), Assistant Professor, Scientific Secretary. Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery (24, F. Skoriny Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: parkhachlp@mail.ru.

Н. П. Канунникова

Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси, Гродно, Республика Беларусь

ИЗМЕНЕНИЯ ТИОЛ-ДИСУЛЬФИДНОГО БАЛАНСА ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Аннотация. Болезнь Паркинсона (БП) является одной из наиболее распространенных нейродегенеративных патологий. Она характеризуется селективной гибелью ДА-нейронов в черной субстанции среднего мозга, обусловленной образованием избытка свободных радикалов и развитием окислительного стресса.

Попытки применения антиоксидантов как средств патогенетической терапии БП оказались безуспешными. Современные представления о развитии нейродегенеративных изменений при БП свидетельствуют о том, что важную роль в механизмах метаболических изменений, приводящих к гибели нейронов, играет не только усиление образования свободнорадикальных продуктов, но и недостаточная активность систем антиоксидантной защиты в ткани мозга. Важнейшими системами, участвующими в поддержании окислительно-восстановительного баланса в головном мозге, являются системы поддержания тиол-дисульфидного баланса, в частности система глутатиона (GSH/GSSG), а также тиоредоксин, глутаредоксины, пероксиредоксин. В обзоре представлены данные, свидетельствующие о выраженных изменениях редокс-потенциала системы глутатиона, тиол-дисульфидного баланса, S-глутатионирования белков в ткани мозга в экспериментальных моделях БП, а также в посмертных образцах ткани мозга пациентов с БП. Выяснение механизмов поддержания редокс-баланса в ткани мозга в условиях окислительного стресса при БП может послужить обоснованием для развития нового направления в нейропротекции и поиска новых средств патогенетической терапии БП.

Ключевые слова: нейродегенерация, болезнь Паркинсона, головной мозг, система глутатиона, тиол/дисульфид оксидоредуктазы

Для цитирования: Канунникова, Н. П. Изменения тиол-дисульфидного баланса при болезни Паркинсона / Н. П. Канунникова // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 108–118.

N. P. Kanunnikova

*Institute of Biochemistry of Biologically Active Substances of the National Academy of Sciences of Belarus,
Grodno, Republic of Belarus*

CHANGES OF THIOL-DISULFIDE BALANCE IN PARKINSON'S DISEASE

Abstract. Parkinson's disease (BP) is one of the most common neurodegenerative pathologies. It is characterized by a selective death of DA neurons in the black substance of the midbrain, resulting from the formation of an excess of free radicals and the development of oxidative stress.

Attempts to use antioxidants as a means of pathogenetic therapy of BP have been unsuccessful. Modern concepts of the understanding of the role of oxidative stress in the development of Parkinson's disease (PD), as well as other neurodegenerative diseases suggest that an important role in the mechanisms of metabolic changes leading to the death of nervous tissue is played not only by the enhancement of formation of free radical products but also by the weakening of antioxidant defense systems in brain tissue. The most important components of the thiol/disulphide buffer systems involved in maintaining the redox balance in the brain are pairs of oxidized and reduced glutathione (GSH/GSSG), as well as thiol/disulfide oxidoreductases. Controlling the intensity of formation of free radical products from cellular antioxidant redox enzymes, primarily glutathione and thioredoxin-dependent enzyme systems, is extremely important not only to prevent brain tissue damage due to oxidative stress, but also to maintain the redox balance. The review presents the data showing pronounced changes in the redox potential of the glutathione system, thiol-disulphide balance, S-glutathionylation of in brain tissue proteins in experimental PD models, and in postmortem brain tissue samples of patients with PD. The elucidation of the mechanisms of maintaining the redox balance in brain tissue under oxidative stress in PD can serve as a justification for a new direction in neuroprotection and a search for new agents for pathogenetic therapy of PD.

Keywords: neurodegeneration, Parkinson disease, brain, glutathione system, thiol/disulfide oxidoreductases

For citation: Kanunnikova N. P. Changes of thiol-disulfide balance in Parkinson's disease. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 108–118 (in Russian).

Введение. Болезнь Паркинсона (БП) является одной из наиболее распространенных нейродегенеративных патологий. Она характеризуется селективной гибелью ДА-нейронов в черной субстанции среднего мозга, обусловленной образованием избытка свободных радикалов и развитием окислительного стресса [1, 2]. В то время как роль свободнорадикальных продуктов и окислительного стресса в различных нейродегенеративных заболеваниях человека хорошо изучена, исследование ключевых редокс-регулирующих систем в процессах нейродегенерации выходит на первый план только в последние годы [3–7]. Интерес к исследованиям в этом направлении в значительной степени возник в связи с тем, что попытки применения различных антиоксидантов с целью коррекции нейродегенеративных нарушений в нервной ткани оказались довольно успешными в экспериментальных моделях, но неэффективными при проведении антиоксидантной терапии в условиях клиники. Были высказаны предположения о важной роли нарушений редокс-баланса в развитии нейродегенерации. Важнейшими компонентами тиол-дисульфидных буферных систем, играющих ключевую роль в поддержании редокс-баланса, играют система глутатиона (GSH/GSSG), а также тиоредоксин (Trx), глутаредоксины (Grx) и пероксиредоксин (Prx) [3, 6, 7]. Исходя из этого, изучение изменений антиоксидантной защиты и тиол-дисульфидного баланса при БП и других видах нейродегенеративных нарушений приобретает все большую актуальность.

Система глутатиона и болезнь Паркинсона. Важную роль в развитии окислительного стресса в БП играют сдвиги редокс-баланса, обусловленные снижением восстановительного потенциала системы глутатиона [1, 2]. Доказательством этому, например, является уменьшение содержания GSH в посмертных образцах ткани мозга пациентов с БП по сравнению с тканью мозга пациентов без неврологической симптоматики [7]. Повышение экспрессии глутатионпероксидазы 1 (GPx1) оказывает выраженное защитное действие в отношении повреждений нейронов в экспериментальной модели БП, вызванной добавлением 6-ОН-дофамина (6-ОН-ДА) в клеточной культуре SH-SY5Y, а также при введении 6-ОН-ДА мышам [8].

Активация систем антиоксидантной защиты, которая сопровождается повышением уровня GSH, защищает ДА-нейроны от гибели [9]. Выявлены нарушения системы редокс-потенциала системы глутатиона в экспериментальной модели БП на крысах при введении ротенона [10].

Недавно установлено, что истощение GSH в модели дофаминергической α -синуклеин сверхэкспрессии ведет к потере обонятельной функции с возрастом, а также к значительной нейродегенерации гломерулярных ДА-ергических нейронов [11]. Это сопровождается повышением уровня α -синуклеина в не-ДА-клетках в гранулярном клеточном слое.

Обнаружены мутации GSH-зависимых ферментов, которые коррелируют с БП. Например, GST-P1 является изоформой глутатионтрансферазы (GST), которая принимает участие в регуляции многих клеточных процессов, включая клиренс ксенобиотиков и апоптоз [12, 13], и мутация этого фермента коррелирует с повышением риска развития БП [14]. Лимфоциты пациентов с генотипом Ile/Val или Val/Val в положении 105 имели значительно более низкую активность GST по сравнению с таковой у лиц с нормальным генотипом Ile/Ile [15]. По-видимому, GST-P1 играет важную роль не только в обеспечении выживания ДА-нейронов, но и в удалении электрофильных окислительных метаболитов ДА (типа дофахинона), защищая нейрональные белки от необратимых реакций с аддуктами реакций Михаэлиса.

На ДА-нейронах черного вещества крыс Garrido с соавт. [16] показали, что нокдаун синтеза GSH с помощью вирусного based RNAi против GCS или же сверхактивация синтеза GSH повышают гибель нейронов. Эти данные свидетельствуют о том, что уровень GSH очень точно регулируется в здоровых нейронах, потому что и понижение, и значительное повышение его влияют на способность клетки к выживанию. Sabens с соавт. [17] показали, что снижение GSH при действии BSO (ингибитор GCS) значительно повышает чувствительность ДА-клеток SH-SY5Y к L-DOPA-индуцированному апоптозу.

При семейных формах БП отмечаются мутации некоторых специфических генов, регулирующих синтез белков, содержащих цистеиновые остатки, чувствительные к окислению. Так, в число редокс-чувствительных белков, характерных для семейных форм БП, входят паркин, DJ-1 и α -синуклеин. Последний был первым белком, нарушения экспрессии которого были выявлены при семейных формах БП. Агрегирование этого белка участвует в образовании телец Леви и, соответственно, в гибели нейронов [18]. GSSG ускоряет это агрегирование [19], тогда как

в присутствии препаратов, способствующих повышению уровня GSH, гибель нейронов при действии на дрозophil α -синуклеина снижается [9].

DJ-1 является важным клеточным редокс-сенсором, и мутации DJ-1 характерны для аутосомно-рецессивной формы БП [20]. Снижение функциональной активности DJ-1 белка вследствие окисления цистеина может привести к таким же эффектам. Нокдаун Grx1, первого фермента, ответственного за глутатионилирование, приводит к снижению содержания белка DJ-1 без изменения уровня mRNA [21]. Это свидетельствует о том, что участие антиапоптотической активности DJ-1 путем S-глутатионилирования цистеинов, чувствительных к окислению, может быть критическим фактором развития БП при действии DJ-1.

Паркин – это E3 лигаза, и, подобно DJ-1, мутации этого белка обнаружены при аутосомально-рецессивных формах БП. Паркин имеет цистеиновые остатки, чувствительные к окислительной модификации с соответствующим угнетением лигазной активности [22]. Дрозophilы с дефектом образования паркина проявляют повышенную склонность к нейродегенерации. Это указывает на то, что окислительные модификации влияют на белки, характерные для семейной формы БП.

Глутатионилирование белков при нейродегенерации. Маркерами окислительного стресса, которые наиболее часто обнаруживаются в посмертных экстрактах тканей пациентов с БП, являются белковые карбонилы, аддукты липоперекисления, продукты окисления ДНК [23]. Однако до сих пор не совсем ясно, являются ли эти изменения причиной или следствием нарушения функций белков и клеточных процессов. К настоящему времени накоплено достаточно доказательств в пользу того, что ковалентные модификации цистеиновых остатков могут более эффективно влиять на повреждения тканей при окислительном стрессе при нейродегенеративных патологиях человека, чем реакции, связанные со свободными радикалами [3, 4, 24–26]. Реакции глутатионилирования/деглутатионилирования регулируются за счет экспрессии и активности глутаредоксина (Grx) и доступности субстрата GSH, который необходим для химического восстановления Grx.

В экспериментальной модели БП выраженное глутатионилирование белка изоцитратдегидрогеназы в мозге мышей при введении 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (MPTP) приводит к инактивации фермента [27]. Выключение экспрессии изоцитрат-ДГ под действием siRNA повышает чувствительность к апоптотическим стимулам [28]. Инактивация изоцитрат-ДГ усиливает апоптоз, индуцируемый введением (–)-эпигаллокатехин-3-галлата в клетках HeLa [29]. Очевидно, что важную роль в регуляции выживания клеток играет ферментативная активность изоцитрат-ДГ, а в развитии БП – окислительная дезактивация изоцитрат-ДГ. Однако в посмертных пробах ткани мозга пациентов с БП пока не обнаружено изменений глутатионилирования белков.

Ключевые пути, которые изменяются в зависимости от редокс-статуса и приводят к смерти, – это системы передающей сигнал апоптоза киназы (apoptosis signalling kinase) 1 (ASK1)/JNK и ASK1/p38MAPкиназы [30, 31]. Дисфункция митохондрий является одной из важнейших причин гибели клеток, так как она является источником повышения тиол-окисленных соединений активного кислорода и участвует в передаче апоптотических сигналов. Хотя в большинстве работ основное внимание уделяли митохондриям как источнику окислителей, которые участвуют в цитотоксичности, митохондрии также играют важную роль в удалении пероксида водорода, который генерируется редокс-циклированием таких соединений, как паракват [32, 33]. Никотинамид нуклеотид трансгидрогеназа работает на накопление митохондриального протонного градиента с образованием NADPH из NADH и NADP⁺, создавая таким образом связь между энергетикой и удалением пероксида водорода через системы Trx2/TrxR и Prx [34].

Глутаредоксины. Реакции глутатионилирования/деглутатионилирования регулируются за счет экспрессии и активности Grx и доступности субстрата GSH, который необходим для химического восстановления глутаредоксина (Grx). Глутаредоксины (Grxs) катализируют высвобождение GSH из смешанных дисульфидов белков и глутатиона (protein-SSG) [35]. Grx находится у человека по крайней мере в трех формах, однако в большинство работ уделяется внимание форме Grx1, находящейся в цитоплазме, и форме Grx2, находящейся в ядре и митохондриях. Даунрегуляция Grx предупреждает восстановление активности митохондриального комплекса I в стриатуме в экспериментальной модели БП после введения MPTP [36]. Подчеркивается критическая роль Grx для восстановления функции митохондрий в ткани мозга. В работе [37] изучен

механизм токсичности β -N-оксалил аминокислоты-L-аланина (BOAA). В то время как мыши-самцы были чувствительны к потере активности митохондриального комплекса I и уменьшению уровня GSH, у овариэктомированных мышей-самок потеря нейронов вследствие нарушения функций митохондрий была незначительной. Экспрессия Grx, очень важная для поддержания активности комплекса I, регулируется эстрогенами; добавление эстрогена к клеткам SH-SY5Y повышает активность Grx1 и предохраняет от потери BOAA-обусловленного митохондриального мембранного потенциала (MMP). Позднее Lee с соавт. показали, что Grx2, участвующий в глутатионилировании белковых цистеин-сульфгидрильных остатков в митохондриях, необходим для биогенеза кластера железо-сера и поддержания активности комплекса I. После угнетения Grx2 *in vitro* активность комплекса I падает и параллельно с этим идет развитие неврологической симптоматики при БП [38]. Сопутствующий подъем внутриклеточного железа повышает чувствительность нейронов к окислительному стрессу. Karunakaran показал, что даунрегуляция Grx2 за счет использования antisense олигонуклеотидов в мозге мышей *in vivo* приводит к частичной потере активности комплекса I, что свидетельствует также о защитной роли Grx2 в поддержании функции комплекса I в митохондриях. Эти находки были подтверждены *in vitro* путем сверхэкспрессии Grx2 в клетках нейробластомы, поврежденных в результате воздействия 1-метил-4-фенилпиридина (MPP+), который применяют для моделирования БП [39]. Несмотря на локализацию в цитоплазме, даунрегуляция Grx1 за счет shRNA приводит к потере MMP, что связано с окислением тиолов на потенциал-зависимых ионных каналах [40]. Потеря MMP может быть предотвращена действием антиоксиданта α -липоевой кислоты или циклоспорина А, ингибитора проницаемости митохондриальных мембран, что предполагает наличие прямого взаимодействия между Grx1 и белками митохондриальной мембраны.

Обработка клеток L-DOPA ведет к инактивации Grx1 в DA-клетках SHSY5Y, что, возможно, является следствием образования аддуктов дофахинона с Cys-22 фермента. Grx1 играет ключевую роль в выживании нейронов. Следовательно, нарушения регуляции глутатионилирования белков могут predisposing DA-клетки к апоптозу [17, 41].

Пока мало данных по изучению Grx1 при нейродегенеративных заболеваниях человека. Однако в недавних работах по исследованию посмертных проб среднего мозга пациентов с БП показано, что содержание Grx1 при БП снижается, причем именно в DA-ергических нейронах [42]. Это является дополнительным подтверждением роли редокс-потенциала в развитии БП. Повышение SNO-Prx2 было описано в мозге пациентов с БП, и S-нитрозилирование Prx2 угнетает и энзиматическую активность, и протекторную функцию при окислительном стрессе [43].

Нарушения регуляции глутатионилирования белков могут повреждать как сигнальные пути, ведущие к апоптозу, так и сигнальные пути, ведущие к выживанию. DAXX (the death associated protein downstream, белок, связанный с уменьшением гибели клеток) из ASK1 является важным передатчиком сигналов смерти клеток из ядра при БП. На основе изучения DJ-1, предполагаемого гена, рецессивно связанного с ранним началом БП, снижающего DAXX, показано, что в норме он содержится в ядре. DJ-1 в норме функционирует как антиоксидант, транскрипционный коактиватор и молекулярный шаперон, который поддерживает редокс-потенциал с помощью Grx1. Однако даунрегуляция Grx 1 приводит к потере активности белка DJ-1, транслокации DAXX из ядра и гибели клетки. Этот эффект не наблюдается в мутантах DJ-1 цис, которые нечувствительны к окислению или деградации, так как у них DAXX сохраняется в ядре [44]. На модели БП с использованием мозга мышей, нокаутных по DJ-1, показано, что животные, адаптированные к потере DJ-1, имели повышенное потребление пероксида водорода через апрегуляцию системы Trx/TrxR/Prx [45], поэтому возможно, что адаптация к отсутствию DJ-1 может быть ключевым фактором к проявлению заболевания. Хотя L-DOPA и используется для лечения БП, он вызывает окислительную дезактивацию Trx и Grx с сопутствующей активацией ASK1 [17, 46]. Sabens с соавт. [17] показали, что Grx подвергается необратимой аддукции с дофахиноном по его нуклеофильно активному месту Cys-22. Это вызывает ферментативную инактивацию, но не деградацию белка, что согласуется с результатами наблюдений после лечения L-DOPA. Участвует ли этот механизм в когнитивных нарушениях, наблюдающихся у больных БП, пока неясно.

Тиоредоксин. Trx восстанавливает активность окисленного пероксиредоксина (Prx) и в свою очередь рециклируется при избытке NADPH с помощью TrxR. Кроме регуляции экспрессией,

активность TrxR также регулируется пост-трансляционно с помощью тиоредоксин-ингибирующего белка (TxNIP). Вначале Trx был описан как нейротрофический фактор, а затем было установлено, что он участвует в сигналинге, опосредованном через ростовой фактор нервов (NGF) и играет критическую роль в NGF-опосредованном росте нейритов в клетках PC12 [47]. Trx существует как минимум в двух изоформах – Trx1 (в цитозоле) и Trx2 (в митохондриях). Trx1 – это небольшой 12-kDa, устойчивый и широко распространенный мультифункциональный белок с несколькими редокс-активными цистеиновыми остатками. Он восстанавливает дисульфидные связи сульфеновых кислот и проявляет транснаитрозилирующую активность [48–51]. Благодаря своей редуктазной активности он может регулировать апоптоз, рост клеток, их дифференцировку и развитие [52, 53]. В ядре Trx1 связывается непосредственно с разными транскрипционными факторами, включая p53, NF-κB и активаторный белок-1 (AP1), и таким образом модулирует их ДНК-связывающую активность [54]. В отношении угнетения апоптоза были идентифицированы по крайней мере три партнера связывания в цитоплазме: ASK-1, TxNIP и актин. Последний защищает Trx1 от разрушения и способствует сохранению его антиапоптотической функции [52]. Цитопротекторный белок DJ-1, мутации которого часто наблюдаются при БП, связывается с ASK1 в месте Cys-106 редокс-чувствительным способом и может быть восстановлен под действием Trx1 [55]. Было высказано предположение, что DJ-1 является атипичной пероксиредоксин-подобной пероксидазой, которая захватывает пероксид водорода посредством окисления Cys-106. У мышей WT наблюдалось увеличение Cys-106 окисленного DJ-1 после введения 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (MPTP) [56]. Предполагается, что DJ-1 действует как активатор фактора транскрипции, ядерного фактора NRF2 ((происходящий из эритроида)-2-подобный). NRF2 регулирует Trx, и его сверхэкспрессия угнетает ASK1/JNK и ASK1/p38 пути, которые часто активируются при нейродегенеративных заболеваниях [57]. В то время как сверхэкспрессия DJ-1 приводит к увеличению уровня белка NRF2, ядерная транслокация и связывание с ARE сайтом промотора Trx1, выключение NRF2 гасит опосредованную действием DJ-1 индукцию Trx1 и цитопротекцию против пероксида водорода [58]. У пациентов с БП, имеющих мутацию DJ-1, альтернативные активаторы NRF2 могут быть эффективными средствами для повышения экспрессии Trx1. Нейротоксины, повышающие риск развития БП, часто ассоциируются с окислением Trx и активацией отдельных путей. Например, паракват окисляет Trx1, ухудшая его ASK1-ингибиторную активность и приводя к активации JNK и каспазы 3, в то время как 1-метил-4-фенилпиридин (MPP+) и ротенон окисляют Trx2 без активации JNK пути [59]. Введение MPP+ в мозг мышей приводит к снижению уровня mRNA белка TrxR1 [60]. В других работах показано, что MPP+ токсичность связана со стрессом эндоплазматического ретикулума (ER-стресс), который можно подавить сверхэкспрессией Trx-1. Последний защищает нейроны от гибели, вызванной MPP+, за счет подавления ER-стресса [61]. Интересно, что Trx действует не только как восстанавливающий агент, но и как шаперон. При изучении мутантов Trx на модели БП на Pael-R-дрозофилах установлено, что в выживании клеток значение имеет скорее шаперон-активность, чем редокс-активность Trx [62]. Ранее показано, что при окислительном стрессе секреция Trx1 изменяется [63].

Пероксиредоксин. По-разному распределены в структурах мозга и разных типах клеток 6 разных изомеров пероксиредоксинов (Prx). Prx1 и Prx6 экспрессируются в глиальных клетках, тогда как Prx2, Prx3, Prx4 и Prx5 – в нейронах [64]. Prx3 обнаружен в митохондриях. Prx6 отличается от других ферментов Prx и является 1-Cys Prx, в котором отсутствует внутренний важный цистеиновый остаток. Другие Prx ферменты млекопитающих являются 2-Cys Prx, где цистеин окисляется сначала в сульфеновую кислоту, а затем во второй важный цистеин с последующим образованием дисульфидной связи. Последняя восстанавливается при действии Trx и TrxR. Randall с соавт. [65] показали, что на некаталитическом остатке может происходить нитрирование, что может привести к повышению пероксидазной активности и устойчивости к сверхокислению. Prx2 может также подвергаться S-нитрозилированию с образованием SNO-Prx2 путем реакции с оксидом азота на двух критических цистеиновых остатках (C51 и C172). В противоположность эффекту нитрирования, это предотвращает его реакцию с пероксидами [31].

Роль Prx6 менее ясна. Так, апоптоз уменьшается при воздействии на бета-амилоид в клетках PC12 путем сверхэкспрессии дикого типа Prx6, но не в тех клетках, где произошла сверхэк-

спрессия каталитического мутанта C47S. Это указывает на то, что пероксидазная активность Prx6 защищает клетки PC12 от нейротоксичности, обусловленной бета-амилоидом [66]. Однако в модели на мышцах после введения бета-амилоида нарушения памяти у трансгенных мышей были более выражены, чем у мышей C57BL/6. Кроме того, клетки астроцитов и микроглии у трансгенных мышей Prx6 после получения амилоида были более активированы, ПОЛ и уровень белковых карбониллов были выше, а уровень глутатиона ниже. Это предполагает, что Prx6 скорее усиливает, чем предупреждает окислительный стресс [67].

При БП наибольший интерес представляют изменения Prx1, Prx2 и Prx3. В клетках MN9D сверхэкспрессия Prx1 предохраняет от токсичности, обусловленной 6-оксидофамином, предупреждает р38 MAPK активацию и последующую активацию каспазы-3. И наоборот, сигналы апоптотической смерти усиливаются при восстановлении Prx1 вследствие обусловленного интерференцией РНК [105]. Ну с соавт. [68], изучив роль Prx2, показали, что Prx2 угнетал 6-оксидофамин-обусловленную активацию ASK1 посредством модулирования редокс-состояния Trx1, предупреждая таким образом его диссоциацию от ASK1. В клетках с экспрессированной мутацией гена общего р.G2019S LRRK2 (rs34637584:A4G), которая наблюдается в 30–40 % случаев БП в некоторых этнических популяциях, фосфорилирование Prx3 повышено. LRRK2 взаимодействует с Prx3 и мутации в домене LRRK2 киназы значительно повышают фосфорилирование, но снижают пероксидазную активность и повышают гибель нейронов [69].

Заключение. Современные концепции понимания окислительного стресса в развитии БП, как и других нейродегенеративных заболеваний, свидетельствуют о том, что механизмы инициации и развития нейродегенеративных нарушений включают не только окислительный стресс и изменения активности ключевых ферментов удаления активных радикалов, но и нарушения гомеостаза тиолов и сигнальных путей, нарушения конформации белков и агрегацию последних. Накоплено большое количество данных о том, что нарушения редокс-баланса играют важную роль в патогенезе БП. По-видимому, контроль интенсивности образования свободнорадикальных продуктов со стороны клеточных антиоксидантных редокс-ферментов, в первую очередь глутатион- и тиоредоксин-зависимых, имеет исключительно важное значение не только для предупреждения повреждений, обусловленных окислительным стрессом, но и для поддержания правильного редокс-сигналирования [4, 5, 70]. Очевидно, что поддержание редокс-баланса может быть перспективным направлением в поиске новых средств патогенетической терапии БП.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Oxidative and inflammatory pathways in Parkinson's disease / R. L. Miller [et al.] // *Neurochemical Research*. – 2008. – Vol. 34, N 1. – P. 55–65.
2. Reduced and oxidized glutathione in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease / E. Sofic [et al.] // *Neuroscience Letters*. – 1992. – Vol. 142, N 2. – P. 128–130.
3. Gu, F. Glutathione redox imbalance in brain disorders / F. Gu, V. Chauhan, A. Chauhan // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. – 2015. – Vol. 18, N 1. – P. 89–95.
4. Molecular mechanisms and clinical implications of reversible protein S-glutathionylation / J. Miewal [et al.] // *Antioxidants and redox signaling*. – 2008. – Vol. 10, N 11. – P. 1941–1988.
5. Aoyama, K. Impaired glutathione synthesis in neurodegeneration / K. Aoyama, T. Nakaki // *Intern. J. of Molecular Sciences*. – 2013. – Vol. 14, N 10. – P. 21021–21044.
6. Thiol redox homeostasis in neurodegenerative disease / G. J. McBean [et al.] // *Redox Biology*. – 2015. – Vol. 5. – P. 186–194.
7. Johnson, W. M. Dysregulation of glutathione homeostasis in neurodegenerative diseases / W. M. Johnson, A. L. Wilson-Delfosse, J. J. Miewal // *Nutrients*. – 2012. – Vol. 4, N 12. – P. 1399–1440.
8. Lentivirus-mediated expression of glutathione peroxidase: Neuroprotection in murine models of Parkinson's disease / J. L. Ridet [et al.] // *Neurobiology of Disease*. – 2006. – Vol. 21, N 1. – P. 29–34.
9. Induction of the phase II detoxification pathway suppresses neuron loss in Drosophila models of Parkinson's disease / K. Trinh [et al.] // *J. of Neuroscience*. – 2008. – Vol. 28, N 2. – P. 465–472.
10. Influence of glycyl-proline on the changes of the neuroactive amino acid metabolism and oxidative stress parameters in the rat brain in experimental Parkinson's model / N. Bashun [et al.] // *German Science. Herald*. – 2017. – N 1. – P. 13–18.
11. Inducible dopaminergic glutathione depletion in an alpha-synuclein transgenic mouse model results in age-related olfactory dysfunction / J. H. Kim [et al.] // *Neuroscience*. – 2011. – Vol. 172. – P. 379–386.
12. Human glutathione S-transferase P1-1 interacts with TRAF2 and regulates TRAF2-ASK1 signals / Y. Wu [et al.] // *Oncogene*. – 2006. – Vol. 25, N 42. – P. 5787–5800.

13. Bhattacharya, P. Protective role for ovarian glutathione S-transferase isoform during 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced ovotoxicity / P. Bhattacharya, A. F. Keating // *Toxicology and Appl. Pharmacology*. – 2012. – Vol. 260, N 2. – P. 201–208.
14. The x_c^- cystine/glutamate antiporter as a potential therapeutic target for small-cell lung cancer: use of sulfasalazine / J. Guan J. [et al.] // *Cancer Chemother Pharmacology*. – 2009. – Vol. 64, N 3. – P. 463–472.
15. Are glutathione S transferases involved in DNA damage signalling? Interactions with DNA damage and repair revealed from molecular epidemiology studies / M. Dusinska [et al.] // *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. – 2012. – Vol. 736, N 1–2. – P. 130–137.
16. Glutathione depletion and overproduction both initiate degeneration of nigral dopaminergic neurons / M. Garrido [et al.] // *Acta Neuropathologica*. – 2011. – Vol. 121, N 4. – P. 475–485.
17. Sabens, E. A. Levodopa deactivates enzymes that regulate thiol-disulfide homeostasis and promotes neuronal cell death: Implications for therapy of Parkinson's disease / E. A. Sabens, A. M. Distler, J. J. Mieyal // *Biochemistry*. – 2010. – Vol. 49, N 12. – P. 2715–2724.
18. Exogenous α -synuclein fibrils induce Lewy body pathology leading to synaptic dysfunction and neuron death / L. A. Volpicelli-Daley [et al.] // *Neuron*. – 2011. – Vol. 72, N 1. – P. 57–71.
19. Oxidized glutathione stimulated the amyloid formation of α -synuclein / S. R. Paik [et al.] // *FEBS Letters*. – 2003. – Vol. 537, N 1–3. – P. 63–67.
20. Differential effects of Parkinson's disease-associated mutations on stability and folding of DJ-1 / K. Görner [et al.] // *J. of Biol. Chemistry*. – 2003. – Vol. 279, N 8. – P. 6943–6951.
21. DJ-1 loss by glutaredoxin but not glutathione depletion triggers Daxx translocation and cell death / U. Saeed [et al.] // *Antioxidants and Redox Signaling*. – 2010. – Vol. 13, N 2. – P. 127–144.
22. Chung, K. K. S-nitrosylation in Parkinson's disease and related neurodegenerative disorders / K. K. Chung, V. L. Dawson, T. M. Dawson // *Methods Enzymology*. – 2005. – Vol. 396. – P. 139–150.
23. Bernhardt von, R. Alzheimer's disease: redox dysregulation as a common denominator for diverse pathogenic mechanisms / R. von Bernhardt, J. Eugenin // *Antioxidants and Redox Signaling*. – 2012. – Vol. 16, N 9. – P. 974–1031.
24. Jones, D. P. Radical-free biology of oxidative stress / D. P. Jones // *Amer. J. of Physiology – Cell Physiology*. – 2008. – Vol. 295, N 4. – P. C849–C868.
25. Physiological and pharmacological significance of glutathione-conjugate transport / Y. C. Awasthi [et al.] // *J. of Toxicology and Environmental Health, Part B*. – 2009. – Vol. 12, N 7. – P. 540–551.
26. Oxidative stress in neurodegenerative diseases: Mechanisms and therapeutic perspectives / A. Melo [et al.] // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2011. – Vol. 2011. – 14 p.
27. Kil, I. S. Regulation of mitochondrial NADP⁺-dependent isocitrate dehydrogenase activity by glutathionylation / I. S. Kil, J. W. Park // *J. of Biol. Chemistry*. – 2005. – Vol. 280, N 11. – P. 10846–10854.
28. Jung, K. H. Suppression of mitochondrial NADP⁺-dependent isocitrate dehydrogenase activity enhances curcumin-induced apoptosis in HCT116 cells / K. H. Jung, J. W. Park // *Free Radical Research*. – 2011. – Vol. 45, N 4. – P. 431–438.
29. Attenuated mitochondrial NADP⁺-dependent isocitrate dehydrogenase activity enhances EGCG-induced apoptosis / I. S. Kil [et al.] // *Biochimie*. – 2011. – Vol. 93, N 10. – P. 1808–1815.
30. Glutaredoxin deficiency exacerbates neurodegeneration in *C. elegans* models of Parkinson's disease / W. M. Johnson [et al.] // *Human Molecular Genetics*. – 2015. – Vol. 24, N 5. – P. 1322–1335.
31. S-nitrosylation of peroxiredoxin 2 promotes oxidative stress-induced neuronal cell death in Parkinson's disease / J. Fang [et al.] // *Proc. of the Nat. Acad. of Sciences*. – 2007. – Vol. 104, N 47. – P. 18742–18747.
32. Molecular mechanisms and clinical implications of reversible protein S-glutathionylation / J. J. Mieyal [et al.] // *Antioxidants and Redox Signaling*. – 2008. – Vol. 10, N 11. – P. 1941–1988.
33. An ASK1-p38 signalling pathway mediates hydrogen peroxide-induced toxicity in NG108-15 neuronal cells / K. Nomura [et al.] // *Neuroscience Letters*. – 2013. – Vol. 549. – P. 163–167.
34. Drechsel, D. A. Respiration-dependent H₂O₂ removal in brain mitochondria via the thioredoxin/peroxiredoxin system / D. A. Drechsel, M. Patel // *J. of Biol. Chemistry*. – 2010. – Vol. 285, N 36. – P. 27850–27858.
35. Lopert, P. Thioredoxin reductase deficiency potentiates oxidative stress, mitochondrial dysfunction and cell death in dopaminergic cells / P. Lopert, B. J. Day, M. Patel // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, N 11. – P. e50683.
36. Lopert, P. Nicotinamide nucleotide transhydrogenase (Nnt) links the substrate requirement in brain mitochondria for hydrogen peroxide removal to the thioredoxin/peroxiredoxin (Trx/Prx) system / P. Lopert, M. Patel // *J. of Biol. Chemistry*. – 2014. – Vol. 289, N 22. – P. 15611–15620.
37. Gallogly, M. M. Mechanistic and kinetic details of catalysis of thiol-disulfide exchange by glutaredoxins and potential mechanisms of regulation / M. M. Gallogly, D. W. Starke, J. J. Mieyal // *Antioxidants and Redox Signaling*. – 2009. – Vol. 11, N 5. – P. 1059–1081.
38. Kenchappa, R. S. Glutaredoxin is essential for maintenance of brain mitochondrial complex I: studies with MPTP / R. S. Kenchappa, V. Ravindranath // *FASEB J*. – 2003. – Vol. 17, N 6. – P. 717–719.
39. Downregulation of glutaredoxin but not glutathione loss leads to mitochondrial dysfunction in female mice CNS: implications in excitotoxicity / L. Diwakar [et al.] // *Neurochemistry Intern*. – 2007. – Vol. 51, N 1. – P. 37–46.
40. A disruption in iron-sulfur center biogenesis via inhibition of mitochondrial dithiol glutaredoxin 2 may contribute to mitochondrial and cellular iron dysregulation in mammalian glutathione-depleted dopaminergic cells: implications for Parkinson's disease / D. W. Lee [et al.] // *Antioxidants and Redox Signaling*. – 2009. – Vol. 11, N 9. – P. 2083–2094.
41. Constitutive expression and functional characterization of mitochondrial glutaredoxin (Grx2) in mouse and human brain / S. Karunakaran [et al.] // *Brain Res*. – 2007. – Vol. 1185. – P. 8–17.
42. Liedhegner, E. A. S. Levodopa activates apoptosis signaling kinase 1 (ASK1) and promotes apoptosis in a neuronal model: Implications for the treatment of Parkinson's disease / E. A. S. Liedhegner, K. M. Steller, J. J. Mieyal // *Chem. Research in Toxicology*. – 2011. – Vol. 24, N 10. – P. 1644–1652.

43. Knockdown of cytosolic glutaredoxin 1 leads to loss of mitochondrial membrane potential: implication in neurodegenerative diseases / U. Saeed [et al.] // *PLoS One*. – 2008. – Vol. 3, N 6. – P. e2459.
44. DJ-1 loss by glutaredoxin but not glutathione depletion triggers DAXX translocation and cell death / U. Saeed [et al.] // *Antioxidants and Redox Signaling*. – 2010. – Vol. 13, N 2. – P. 127–144.
45. Lopert, P. Brain mitochondria from DJ-1 knockout mice show increased respiration-dependent hydrogen peroxide consumption / P. Lopert, M. Patel // *Redox Biology*. – 2014. – Vol. 2. – P. 667–672.
46. Sabens Liedhegner, E. A. Mechanisms of altered redox regulation in neurodegenerative diseases – focus on S-glutathionylation / E. A. Sabens Liedhegner, X.-H. Gao, J. J. Mieyal // *Antioxidants and Redox Signaling*. – 2012. – Vol. 16, N 6. – P. 543–566.
47. Thioredoxin as a neurotrophic cofactor and an important regulator of neuroprotection / H. Masutani [et al.] // *Molecular Neurobiology*. – 2004. – Vol. 29, N 3. – P. 229–242.
48. *In vivo* redox state of human thioredoxin and redox shift by the histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) / J. Ungerstedt [et al.] // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2012. – Vol. 53, N 11. – P. 2002–2007.
49. Holmgren, A. Thioredoxin and thioredoxin reductase: current research with special reference to human disease / A. Holmgren, J. Lu // *Biochem. and Biophys. Research Communications*. – 2010. – Vol. 396, N 1. – P. 120–124.
50. Hashemy, S. I. Regulation of the catalytic activity and structure of human thioredoxin 1 via oxidation and S-nitrosylation of cysteine residues / S. I. Hashemy, A. Holmgren // *J. of Biol. Chemistry*. – 2008. – Vol. 283, N 32. – P. 21890–21898.
51. Holmgren, A. Thioredoxin / A. Holmgren // *Annu. Rev. of Biochemistry*. – 1985. – Vol. 54. – P. 237–271.
52. Lillig, C. H. Thioredoxin and related molecules: from biology to health and disease / C. H. Lillig, A. Holmgren // *Antioxidants and Redox Signaling*. – 2007. – Vol. 9, N 1. – P. 25–47.
53. Powis, G. Properties and biological activities of thioredoxins / G. Powis, W. R. Montfort // *Annu. Rev. of Biophysics and Biomolecular Structure*. – 2001. – Vol. 30, N 1. – P. 421–455.
54. DJ-1 protects against oxidative damage by regulating the thioredoxin/ASK1 complex / J. Y. Im [et al.] // *Neuroscience Research*. – 2010. – Vol. 67, N 3. – P. 203–208.
55. DJ-1 gene deletion reveals that DJ-1 is an atypical peroxiredoxin-like peroxidase / E. Andres-Mateos [et al.] // *Proc. of the Nat. Acad. of Sciences*. – 2007. – Vol. 104, N 37. – P. 14807–14812.
56. Redox Regulation of NF- κ B activation: distinct redox regulation between the cytoplasm and the nucleus / Y. Kabe [et al.] // *Antioxidants and Redox Signaling*. – 2005. – Vol. 7, N 3–4. – P. 395–403.
57. Activation of apoptosis signal-regulating kinase 1 is a key factor in paraquat-induced cell death: modulation by the Nrf2/Trx axis / M. Niso-Santano [et al.] // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2010. – Vol. 48, N 10. – P. 1370–1381.
58. Extracellular cysteine (Cys)/cystine (CySS) redox regulates metabotropic glutamate receptor 5 activity / J. W. Zhu [et al.] // *Biochimie*. – 2012. – Vol. 94, N 3. – P. 617–627.
59. Paraquat activates the IRE1/ASK1/JNK cascade associated with apoptosis in human neuroblastoma SH-SY5Y cells / W. Yang [et al.] // *Toxicology Letters*. – 2009. – Vol. 191, N 2–3. – P. 203–210.
60. Downregulation of thioredoxin reductase 1 expression in the substantia nigra pars compacta of Parkinson's disease mice / Z. Liu [et al.] // *Neural Regeneration Research*. – 2013. – Vol. 8, N 35. – P. 3275–3283.
61. The role of thioredoxin-1 in suppression of endoplasmic reticulum stress in Parkinson disease / X. S. Zeng [et al.] // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2014. – Vol. 67. – P. 10–18.
62. Thioredoxin suppresses Parkin-associated endothelin receptor-like receptor-induced neurotoxicity and extends longevity in drosophila / Y. Umeda-Kameyama [et al.] // *J. of Biol. Chemistry*. – 2007. – Vol. 282, N 15. – P. 11180–11187.
63. Healthy ageing and depletion of intracellular glutathione influences T cell membrane thioredoxin-1 levels and cytokine secretion / R. B. Carilho Torrao [et al.] // *Chemistry Central J.* – 2013. – Vol. 7, N 1. – P. 150.
64. Hattori, F. Peroxiredoxins in the central nervous system / F. Hattori, S. Oikawa // *Peroxiredoxin Systems* / ed. : L. Flohé, J. R. Harris. – Dordrecht, 2007. – P. 357–374. – (Subcellular Biochemistry ; vol. 44).
65. Nitration transforms a sensitive peroxiredoxin 2 into a more active and robust peroxidase / L. M. Randall [et al.] // *J. of Biol. Chemistry*. – 2014. – Vol. 289, N 22. – P. 15536–15543.
66. Protective effects of peroxiredoxin 6 overexpression on amyloid beta-induced apoptosis in PC12 cells / I. K. Kim [et al.] // *Free Radical Research*. – 2013. – Vol. 47, N 10. – P. 836–846.
67. Acceleration of the development of Alzheimer's disease in amyloid beta-infused peroxiredoxin 6 overexpression transgenic mice / H. M. Yun [et al.] // *Molecular Neurobiology*. – 2013. – Vol. 48, N 3. – P. 941–951.
68. Oxidative modification of peroxiredoxin is associated with drug-induced apoptotic signaling in experimental models of Parkinson disease / Y. M. Lee [et al.] // *J. of Biol. Chemistry*. – 2008. – Vol. 283, N 15. – P. 9986–9998.
69. Mutations in LRRK2 increase phosphorylation of peroxiredoxin 3 exacerbating oxidative stress-induced neuronal death / D. C. Angeles [et al.] // *Human Mutation*. – 2011. – Vol. 32, N 12. – P. 1390–1397.
70. D'Autreaux, B. ROS as signalling molecules: mechanisms that generate specificity in ROS homeostasis / B. D'Autreaux, M. Toledano // *Nature Rev. Molecular Cell Biology*. – 2007. – Vol. 8, N 10. – P. 813–824.

References

1. Miller R. L., James-Kracke M., Sun G. Y., Sun A. Y. Oxidative and inflammatory pathways in Parkinson's disease. *Neurochemical Research*, 2008, vol. 34, no. 1, pp. 55–65. DOI: 10.1007/s11064-008-9656-2
2. Sofic E., Lange K. W., Jellinger K., Riederer P. Reduced and oxidized glutathione in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 1992, vol. 142, no. 1, pp. 128–130. DOI: 10.1016/0304-3940(92)90355-b
3. Gu F., Chauhan V., Chauhan A. Glutathione redox imbalance in brain disorders. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 2015, vol. 18, no. 1, pp. 89–95. DOI: 10.1097/mco.0000000000000134

4. Mieczal J., Gallogly M. M., Qanungo S., Sabens E. A., Shelton M. D. Molecular mechanisms and clinical implications of reversible protein S-glutathionylation. *Antioxidants and Redox Signaling*, 2008, vol. 10, no. 11, pp. 1941–1988. DOI: 10.1089/ars.2008.2089
5. Aoyama K., Nakaki T. Impaired glutathione synthesis in neurodegeneration. *International Journal of Molecular Sciences*, 2013, vol. 14, no. 10, pp. 21021–21044. DOI: 10.3390/ijms141021021
6. McBean G. J., Aslan M., Griffiths H. R., Torrão R. C. Thiol redox homeostasis in neurodegenerative disease. *Redox Biology*, 2015, vol. 5, pp. 186–194. DOI: 10.1016/j.redox.2015.04.004
7. Johnson W. M., Wilson-Delfosse A. L., Mieczal J. J. Dysregulation of glutathione homeostasis in neurodegenerative diseases. *Nutrients*, 2012, vol. 4, no. 12, pp. 1399–1440. DOI: 10.3390/nu4101399
8. Ridet J. L., Bensadoun J.-Ch., Déglon N., Aebischer P., Zurn A. D. Lentivirus-mediated expression of glutathione peroxidase: Neuroprotection in murine models of Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, 2006, vol. 21, no. 1, pp. 29–34. DOI: 10.1016/j.nbd.2005.06.003
9. Trinh K., Moore K., Wes P. D., Muchowski P. J., Dey J., Andrews L., Pallanck L. J. Induction of the phase II detoxification pathway suppresses neuron loss in Drosophila models of Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience*, 2008, vol. 28, no. 2, pp. 465–472. DOI: 10.1523/jneurosci.4778-07.2008
10. Bashun N., Kanunnikova N., Semenov D., Raduta E., Lis R. Influence of glycyl-proline on the changes of the neuroactive amino acid metabolism and oxidative stress parameters in the rat brain in experimental Parkinson's model. *German Science Herald*, 2017, no. 1, pp. 13–18. DOI: 10.19221/201714
11. Kim Y. H., Lussier S., Rane A., Choi S. W., Andersen J. K. Inducible dopaminergic glutathione depletion in an alpha-synuclein transgenic mouse model results in age-related olfactory dysfunction. *Neuroscience*, 2011, vol. 172, pp. 379–386. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.10.072
12. Wu Y., Fan Y., Xue B., Luo L., Shen J., Zhang S., Jiang Y., Yin Z. Human glutathione S-transferase P1-1 interacts with TRAF2 and regulates TRAF2-ASK1 signals. *Oncogene*, 2006, vol. 25, no. 42, pp. 5787–5800. DOI: 10.1038/sj.onc.1209576
13. Bhattacharya P., Keating A. F. Protective role for ovarian glutathione S-transferase isoform during 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced ovotoxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2012, vol. 260, no. 2, pp. 201–208. DOI: 10.1016/j.taap.2012.02.014
14. Guan J., Lo M., Dockery P., Mahon S., Karp C. M., Buckley A. R., Lam S., Gout P. W., Wang Y. Z. The x_c^- cystine/glutamate antiporter as a potential therapeutic target for small-cell lung cancer: use of sulfasalazine. *Cancer Chemotherapy Pharmacology*, 2009, vol. 64, no. 3, pp. 463–472. DOI: 10.1007/s00280-008-0894-4
15. Dusinska M., Staruchova M., Horska A., Smolkova B., Collins A., Bonassi S., Volkovova K. Are glutathione S transferases involved in DNA damage signalling? Interactions with DNA damage and repair revealed from molecular epidemiology studies. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 2012, vol. 736, no. 1–2, pp. 130–137. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2012.03.003
16. Garrido M., Tereshchenko Y., Zhevtsova Z., Taschenberger G., Bähr M., Kügler S. Glutathione depletion and overproduction both initiate degeneration of nigral dopaminergic neurons. *Acta Neuropathologica*, 2011, vol. 121, no. 4, pp. 475–485. DOI: 10.1007/s00401-010-0791-x
17. Sabens E. A., Distler A. M., Mieczal J. J. Levodopa deactivates enzymes that regulate thiol-disulfide homeostasis and promotes neuronal cell death: Implications for therapy of Parkinson's disease. *Biochemistry*, 2010, vol. 49, no. 12, pp. 2715–2724. DOI: 10.1021/bi9018658
18. Volpicelli-Daley L. A., Luk K. C., Patel T. P., Tanik S. A., Riddle D. M., Stieber A., Meaney D. F., Trojanowski J. Q., Lee V. M.-Y. Exogenous α -synuclein fibrils induce Lewy body pathology leading to synaptic dysfunction and neuron death. *Neuron*, 2011, vol. 72, no. 1, pp. 57–71. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.08.033
19. Paik S. R., Lee D., Cho H.-J., Lee E.-N., Chang Ch.-S. Oxidized glutathione stimulated the amyloid formation of α -synuclein. *FEBS Letters*, 2003, vol. 537, no. 1–3, pp. 63–67. DOI: 10.1016/s0014-5793(03)00081-4
20. Görner K., Holtorf E., Odoy S., Nuscher B., Yamamoto A., Regula J. T., Beyer K., Haass Ch., Kahle Ph. J. Differential effects of Parkinson's disease-associated mutations on stability and folding of DJ-1. *Journal of Biological Chemistry*, 2003, vol. 279, no. 8, pp. 6943–6951. DOI: 10.1074/jbc.m309204200
21. Saeed U., Ray A., Valli R. K., Kumar A. M. R., Ravindranath V. DJ-1 loss by glutaredoxin but not glutathione depletion triggers Daxx translocation and cell death. *Antioxidants and Redox Signaling*, 2010, vol. 13, no. 2, pp. 127–144. DOI: 10.1089/ars.2009.2832
22. Chung K. K., Dawson V. L., Dawson T. M. S-nitrosylation in Parkinson's disease and related neurodegenerative disorders. *Methods in Enzymology*, 2005, vol. 396, pp. 139–150. DOI: 10.1016/S0076-6879(05)96014-X
23. Bernhardt von R., Eugenin J. Alzheimer's disease: redox dysregulation as a common denominator for diverse pathogenic mechanisms. *Antioxidants and Redox Signaling*, 2012, vol. 16, no. 9, pp. 974–1031. DOI: 10.1089/ars.2011.4082
24. Jones D. P. Radical-free biology of oxidative stress. *American Journal of Physiology – Cell Physiology*, 2008, vol. 295, no. 4, pp. C849–C868. DOI: 10.1152/ajpcell.00283.2008
25. Awasthi Y. C., Chaudhary P., Vatsyayan R., Sharma A., Awasthi S., Sharma R. Physiological and pharmacological significance of glutathione-conjugate transport. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 2009, vol. 12, no. 7, pp. 540–551. DOI: 10.1080/10937400903358975
26. Melo A., Monteiro L., Lima R. M. F., Oliveira D. M., Cerqueira M. D., El-Bachá R. S. Oxidative stress in neurodegenerative diseases: Mechanisms and therapeutic perspectives. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2011, vol. 2011, 14 p. DOI: 10.1155/2011/467180
27. Kil I. S., Park J. W. Regulation of mitochondrial NADP⁺-dependent isocitrate dehydrogenase activity by glutathionylation. *Journal of Biological Chemistry*, 2005, vol. 280, no. 11, pp. 10846–10854. DOI: 10.1074/jbc.m411306200
28. Jung K. H., Park J. W. Suppression of mitochondrial NADP⁽⁺⁾-dependent isocitrate dehydrogenase activity enhances curcumin-induced apoptosis in HCT116 cells. *Free Radical Research*, 2011, vol. 45, no. 4, pp. 431–438. DOI: 10.3109/10715762.2010.540574

29. Kil I. S., Jung K. H., Nam W. S., Park J.-W. Attenuated mitochondrial NADP⁺-dependent isocitrate dehydrogenase activity enhances EGCG-induced apoptosis. *Biochimie*, 2011, vol. 93, no. 10, pp. 1808–1815. DOI: 10.1016/j.biochi.2011.06.025
30. Johnson W. M., Yao Ch., Siedlak S. L., Wang W., Zhu X., Caldwell G. A., Wilson-Delfosse A. L., Mיעאל J. J., Chen S. G. Glutaredoxin deficiency exacerbates neurodegeneration in *C. elegans* models of Parkinson's disease. *Human Molecular Genetics*, 2015, vol. 24, no. 5, pp. 1322–1335. DOI: 10.1093/hmg/ddu542
31. Fang J., Nakamura T., Cho D.-H., Gu Z., Lipton S. A. S-nitrosylation of peroxiredoxin 2 promotes oxidative stress-induced neuronal cell death in Parkinson's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2007, vol. 104, no. 47, pp. 18742–18747. DOI: 10.1073/pnas.0705904104
32. Mיעאל J. J., Gallogly M. M., Qanungo S., Sabens E. A., Shelton M. D. Molecular mechanisms and clinical implications of reversible protein S-glutathionylation. *Antioxidants and Redox Signaling*, 2008, vol. 10, no. 11, pp. 1941–1988. DOI: 10.1089/ars.2008.2089
33. Nomura K., Lee M., Banks Ch., Lee G., Morris B. J. An ASK1-p38 signalling pathway mediates hydrogen peroxide-induced toxicity in NG108-15 neuronal cells. *Neuroscience Letters*, 2013, vol. 549, pp. 163–167. DOI: 10.1016/j.neulet.2013.05.045
34. Drechsel D. A., Patel M. Respiration-dependent H₂O₂ removal in brain mitochondria via the thioredoxin/peroxiredoxin system. *Journal of Biological Chemistry*, 2010, vol. 285, no. 36, pp. 27850–27858. DOI: 10.1074/jbc.m110.101196
35. Lopert P., Day B. J., Patel M. Thioredoxin reductase deficiency potentiates oxidative stress, mitochondrial dysfunction and cell death in dopaminergic cells. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 11, p. e50683. DOI: 10.1371/journal.pone.0050683
36. Lopert P., Patel M. Nicotinamide nucleotide transhydrogenase (Nnt) links the substrate requirement in brain mitochondria for hydrogen peroxide removal to the thioredoxin/peroxiredoxin (Trx/Prx) system. *Journal of Biological Chemistry*, 2014, vol. 289, no. 22, pp. 15611–15620. DOI: 10.1074/jbc.m113.533653
37. Gallogly M. M., Starke D. W., Mיעאל J. J. Mechanistic and kinetic details of catalysis of thiol-disulfide exchange by glutaredoxins and potential mechanisms of regulation. *Antioxidants and Redox Signaling*, 2009, vol. 11, no. 5, pp. 1059–1081. DOI: 10.1089/ars.2008.2291
38. Kenchappa R. S., Ravindranath V. Glutaredoxin is essential for maintenance of brain mitochondrial complex I: studies with MPTP. *FASEB Journal*, 2003, vol. 17, no. 6, pp. 717–719. DOI: 10.1096/fj.02-0771fje
39. Diwakar L., Kenchappa R. S., Annepu J., Ravindranath V. Downregulation of glutaredoxin but not glutathione loss leads to mitochondrial dysfunction in female mice CNS: implications in excitotoxicity. *Neurochemistry International*, 2007, vol. 51, no. 1, pp. 37–46. DOI: 10.1016/j.neuint.2007.03.008
40. Lee D. W., Kaur D., Chinta S. J., Rajagopalan S., Andersen J. K. A disruption in iron-sulfur center biogenesis via inhibition of mitochondrial dithiol glutaredoxin 2 may contribute to mitochondrial and cellular iron dysregulation in mammalian glutathione-depleted dopaminergic cells: implications for Parkinson's disease. *Antioxidants and Redox Signaling*, 2009, vol. 11, no. 9, pp. 2083–2094. DOI: 10.1089/ars.2009.2489
41. Karunakaran S., Saeed U., Ramakrishnan S., Koumar R. Ch., Ravindranath V. Constitutive expression and functional characterization of mitochondrial glutaredoxin (Grx2) in mouse and human brain. *Brain Research*, 2007, vol. 1185, pp. 8–17. DOI: 10.1016/j.brainres.2007.09.019
42. Liedhegner E. A. S., Steller K. M., Mיעאל J. J. Levodopa activates apoptosis signaling kinase 1 (ASK1) and promotes apoptosis in a neuronal model: Implications for the treatment of Parkinson's disease. *Chemical Research in Toxicology*, 2011, vol. 24, no. 10, pp. 1644–1652. DOI: 10.1021/tx200082h
43. Saeed U., Durgadoss L., Valli R. K., Joshi D. C., Joshi P. G., Ravindranath V. Knockdown of cytosolic glutaredoxin 1 leads to loss of mitochondrial membrane potential: implication in neurodegenerative diseases. *PLoS One*, 2008, vol. 3, no. 6, p. e2459. DOI: 10.1371/journal.pone.0002459
44. Saeed U., Ray A., Valli R. K., Kumar A. M., Ravindranath V. DJ-1 loss by glutaredoxin but not glutathione depletion triggers DAXX translocation and cell death. *Antioxidants and Redox Signaling*, 2010, vol. 13, no. 2, pp. 127–144. DOI: 10.1089/ars.2009.2832
45. Lopert P., Patel M. Brain mitochondria from DJ-1 knockout mice show increased respiration-dependent hydrogen peroxide consumption. *Redox Biology*, 2014, vol. 2, pp. 667–672. DOI: 10.1016/j.redox.2014.04.010
46. Sabens Liedhegner E. A., Gao X.-H., Mיעאל J. J. Mechanisms of altered redox regulation in neurodegenerative diseases – focus on S-glutathionylation. *Antioxidants and Redox Signaling*, 2012, vol. 16, no. 6, pp. 543–566. DOI: 10.1089/ars.2011.4119
47. Masutani H., Bai J., Kim Y.-Ch., Yodoi J. Thioredoxin as a neurotrophic cofactor and an important regulator of neuroprotection. *Molecular Neurobiology*, 2004, vol. 29, no. 3, pp. 229–242. DOI: 10.1385/mn:29:3:229
48. Ungerstedt J., Du Y., Zhang H., Nair D., Holmgren A. *In vivo* redox state of human thioredoxin and redox shift by the histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA). *Free Radical Biology and Medicine*, 2012, vol. 53, no. 11, pp. 2002–2007. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.09.019
49. Holmgren A., Lu J. Thioredoxin and thioredoxin reductase: current research with special reference to human disease. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2010, vol. 396, no. 1, pp. 120–124. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.03.083
50. Hashemy S. I., Holmgren A. Regulation of the catalytic activity and structure of human thioredoxin 1 via oxidation and S-nitrosylation of cysteine residues. *Journal of Biological Chemistry*, 2008, vol. 283, no. 32, pp. 21890–21898. DOI: 10.1074/jbc.m801047200
51. Holmgren A. Thioredoxin. *Annual Review of Biochemistry*, 1985, vol. 54, pp. 237–271. DOI: 10.1146/annurev.bi.54.070185.001321
52. Lillig C. H., Holmgren A. Thioredoxin and related molecules: from biology to health and disease. *Antioxidants and Redox Signaling*, 2007, vol. 9, no. 1, pp. 25–47. DOI: 10.1089/ars.2007.9.25
53. Powis G., Montfort W. R. Properties and biological activities of thioredoxins. *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*, 2001, vol. 30, no. 1, pp. 421–455. DOI: 10.1146/annurev.biophys.30.1.421

54. Im J. Y., Lee K.-W., Junn E., Mouradian M. M. DJ-1 protects against oxidative damage by regulating the thioredoxin/ASK1 complex. *Neuroscience Research*, 2010, vol. 67, no. 3, pp. 203–208. DOI: 10.1016/j.neures.2010.04.002
55. Andres-Mateos E., Perier C., Zhang L., Blanchard-Fillion B., Greco T. M., Thomas B., Ko H. S., Sasaki M., Ischiropoulos H., Przedborski S., Dawson T. M., Dawson V. L. DJ-1 gene deletion reveals that DJ-1 is an atypical peroxiredoxin-like peroxidase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2007, vol. 104, no. 37, pp. 14807–14812. DOI: 10.1073/pnas.0703219104
56. Kabe Y., Kabe Y., Ando K., Hirao S., Yoshida M., Handa H. Redox Regulation of NF- κ B activation: distinct redox regulation between the cytoplasm and the nucleus. *Antioxidants and Redox Signaling*, 2005, vol. 7, no. 3–4, pp. 395–403. DOI: 10.1089/ars.2005.7.395
57. Niso-Santano M., González-Polo R. A., Bravo-San Pedro J. M., Gómez-Sánchez R., Lastres-Becker I., Ortiz-Ortiz M. A., Soler G., Morán J. M., Cuadrado A., Fuentes J. M. Activation of apoptosis signal-regulating kinase 1 is a key factor in paraquat-induced cell death: modulation by the Nrf2/Trx axis. *Free Radical Biology and Medicine*, 2010, vol. 48, no. 10, pp. 1370–1381. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.02.024
58. Zhu J. W., Yuan J. F., Yang H. M., Wang S. T., Zhang Ch. G., Sun L. L., Yang H., Zhang H. Extracellular cysteine (Cys)/cystine (CySS) redox regulates metabotropic glutamate receptor 5 activity. *Biochimie*, 2012, vol. 94, no. 3, pp. 617–627. DOI: 10.1016/j.biochi.2011.09.013
59. Yang W., Tiffany-Castiglioni E., Koh H. Ch., Son I.-H. Paraquat activates the IRE1/ASK1/JNK cascade associated with apoptosis in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Toxicology Letters*, 2009, vol. 191, no. 2–3, pp. 203–210. DOI: 10.1016/j.toxlet.2009.08.024
60. Liu Z., Jing Y., Yin J., Mu J., Yao T., Gao L. Downregulation of thioredoxin reductase 1 expression in the substantia nigra pars compacta of Parkinson's disease mice. *Neural Regeneration Research*, 2013, vol. 8, no. 35, pp. 3275–3283. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5374.2013.35.002
61. Zeng X. S., Jia J. J., Kwon Y., Wang S. D., Bai J. The role of thioredoxin-1 in suppression of endoplasmic reticulum stress in Parkinson disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 2014, vol. 67, pp. 10–18. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.10.013
62. Umeda-Kameyama Y., Tsuda M., Ohkura Ch., Matsuo T., Namba Y., Ohuchi Y., Aigaki T. Thioredoxin suppresses Parkin-associated endothelin receptor-like receptor-induced neurotoxicity and extends longevity in drosophila. *Journal of Biological Chemistry*, 2007, vol. 282, no. 15, pp. 11180–11187. DOI: 10.1074/jbc.m700937200
63. Carilho Torrao R. B., Dias I. H. K., Bennett S. J., Dunston Ch. R., Griffiths H. R. Healthy ageing and depletion of intracellular glutathione influences T cell membrane thioredoxin-1 levels and cytokine secretion. *Chemistry Central Journal*, 2013, vol. 7, no. 1, p. 150. DOI: 10.1186/1752-153X-7-150
64. Hattori F., Oikawa S. Peroxiredoxins in the central nervous system. *Peroxiredoxin Systems*. Dordrecht, 2007, pp. 357–374. DOI: 10.1007/978-1-4020-6051-9_17
65. Randall L. M., Manta B., Hugo M., Gil M., Batthyány C., Trujillo M., Poole L. B., Denicola A. Nitration transforms a sensitive peroxiredoxin 2 into a more active and robust peroxidase. *Journal of Biological Chemistry*, 2014, vol. 289, no. 22, pp. 15536–15543. DOI: 10.1074/jbc.m113.539213
66. Kim I. K., Lee K. J., Rhee S., Seo S. B., Pak J. H. Protective effects of peroxiredoxin 6 overexpression on amyloid beta-induced apoptosis in PC12 cells. *Free Radical Research*, 2013, vol. 47, no. 10, pp. 836–846. DOI: 10.3109/10715762.2013.833330
67. Yun H. M., Jin P., Han J.-Y., Lee M.-S., Han S.-B., Oh K.-W., Hong S.-H., Jung E.-Y., Hong J. T. Acceleration of the development of Alzheimer's disease in amyloid beta-infused peroxiredoxin 6 overexpression transgenic mice. *Molecular Neurobiology*, 2013, vol. 48, no. 3, pp. 941–951. DOI: 10.1007/s12035-013-8479-6
68. Lee Y. M., Park S. H., Shin D.-I., Hwang J.-Y., Park B., Park Y.-J., Lee T. H., Chae H. Z., Jin B. K., Oh T. H., Oh Y. J. Oxidative modification of peroxiredoxin is associated with drug-induced apoptotic signaling in experimental models of Parkinson disease. *Journal of Biological Chemistry*, 2008, vol. 283, no. 15, pp. 9986–9998. DOI: 10.1074/jbc.m800426200
69. Angeles D. C., Gan B.-H., Onstead L., Zhao Y., Lim K.-L., Dachsel J., Melrose H., Farrer M., Wszolek Z. K., Dickson D. W., Tan E.-K. Mutations in LRRK2 increase phosphorylation of peroxiredoxin 3 exacerbating oxidative stress-induced neuronal death. *Human Mutation*, 2011, vol. 32, no. 12, pp. 1390–1397. DOI: 10.1002/humu.21582
70. D'Autréaux B., Toledano M. ROS as signalling molecules: mechanisms that generate specificity in ROS homeostasis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2007, vol. 8, no. 10, pp. 813–824. DOI: 10.1038/nrm2256

Информация об авторе

Канунникова Нина Павловна – д-р биол. наук, доцент, вед. науч. сотрудник. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (БЛК, 50, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: n.kanunnikava@gmail.com.

Information about the author

Nina P. Kanunnikava – D. Sc. (Biol.), Assistant Professor, Leading researcher. Institute of Biochemistry of Biologically Active Substances of the National Academy of Sciences of Belarus (50, BLK, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: n.kanunnikava@gmail.com.

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.89-008.441.13:618.33

Поступила в редакцию 17.07.2017

Received 17.07.2017

С. М. Зиматкин, Е. И. Бонь

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ГИППОКАМПА ПРИ АНТЕНАТАЛЬНОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИИ

Аннотация. В обзоре обобщены данные литературы о морфофункциональных нарушениях гиппокампа, возникающих под воздействием антенатальной алкоголизации. Гиппокамп находится в глубине больших полушарий головного мозга, входит в состав височной доли и относится к обонятельному мозгу. Он состоит из плотно упакованных в ленточную структуру клеток, которые расположены вдоль медиальных стенок нижних рогов боковых желудочков мозга. Одна из классификаций относит гиппокамп вместе с обонятельной корой к древней коре (архикортекс), а другая – к старой (палеокортекс). Пренатальная алкоголизация приводит к развитию ряда специфических нарушений в организме плода, объединяемых в понятие «фетальный алкогольный синдром» (ФАС), входящий в «спектр нарушений плода, вызванных алкоголем» (fetal alcohol spectrum disorders, FASD). Гиппокамп является одной из областей мозга, наиболее уязвимых к воздействию этанола. В литературе имеются многочисленные сведения о разнообразных морфологических нарушениях в гиппокампе людей и животных, перенесших антенатальное воздействие алкоголя: от анатомических до субклеточных и молекулярных. Эти нарушения могут лежать в основе аномалий развития мозга, неврологических, поведенческих и психических расстройств, наблюдаемых при воздействии алкоголя на плод.

Ключевые слова: антенатальная алкоголизация, гиппокамп

Для цитирования: Зиматкин, С. М. Морфофункциональные нарушения гиппокампа при антенатальной алкоголизации / С. М. Зиматкин, Е. И. Бонь // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 119–125.

S. M. Zimatkin, E. I. Bon

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

MORPHOFUNCTIONAL DISORDERS IN THE HIPPOCAMPUS AT ANTENATAL ALCOHOLIZATION

Abstract. The review summarizes the literature data on hippocampus morphofunctional disorders that which arise under the action of antenatal alcoholization. The hippocampus is located deep in the cerebral hemispheres, is part of the temporal lobe, belongs to the olfactory brain and consists of tightly packed cells in the ribbon structure that extend along the medial walls of the lower horns of the lateral ventricles of the brain in the anteroposterior direction. One of the classifications refers the hippocampus along with the olfactory cortex to the ancient cortex (archicortex), and the other – to the old (paleocortex). Prenatal alcoholization leads to the fact that a number of specific disorders develop in the fetus. They are integrated into the concept of the fetal alcohol syndrome (FAS) entering the “fetal alcohol spectrum disorders” (FASD). The hippocampus is one of the regions of the brain most vulnerable to the ethanol effects. The literature contains numerous data on various morphological disorders in the hippocampus of people and animals who have suffered from the antenatal alcoholization: from anatomical to subcellular and molecular. They can underlie brain abnormalities, neurological, behavioral and psychiatric disorders observed when the fetus is exposed to alcohol.

Keywords: antenatal alcoholization, hippocampus

For citation: Zimatkin S. M., Bon E. I. Morphofunctional disorders in the hippocampus at antenatal alcoholization. *Vesti Natsyonal'noi akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 119–125 (in Russian).

Гиппокамп находится в глубине больших полушарий головного мозга, входит в состав височной доли и относится к обонятельному мозгу. Одна из классификаций относит гиппокамп вместе с обонятельной корой к древней коре (архикортекс), а другая – к старой (палеокортекс) [1]. Гиппокамп является одной из областей мозга, наиболее уязвимых к воздействию этанола. В литературе имеются многочисленные сведения о разнообразных морфологических нарушениях в гиппокампе людей и животных, перенесших антенатальное воздействие алкоголя: от анатомических до субклеточных и молекулярных. Пагубные последствия пренатального

воздействия алкоголя на развивающийся гиппокамп включают также когнитивные и поведенческие дефекты [2–7].

Структурно-магнитно-резонансная томография выявила у детей с FASD в возрасте от 9 до 15 лет снижение размеров гиппокампа. При этом наблюдалась корреляция между выявленной аномалией и дефицитом когнитивных функций (обучения и памяти). Кроме того, снижение (по сравнению с контрольной группой) размеров гиппокампа не нивелировалось с возрастом, что указывает на необратимость нарушений, вызванных пренатальной алкоголизацией [8].

Нейроны поля СА3 гиппокампа генерируют возбуждающие импульсы (так называемые волны SPW). Пренатальное воздействие этанола приводит к увеличению амплитуды SPW-волн. Оценка активности пирамидных нейронов СА3, генерирующих SPW-волны, выявила повышение активности клеток, что сопровождалось дисбалансом возбуждающей/тормозящей синаптической активности с преобладанием процессов гипервозбудимости нейронов [9].

Морфологические нарушения. Для изучения влияния антенатального воздействия этанола на нейрогенез гиппокампа крыс разделили на две группы. Животные 1-й группы получали 20 %-ный раствор сахарозы, а животные 2-й – 15 %-ный раствор этанола в течение беременности. Забор материала осуществляли на 3-и, 7, 15, 21, 30-е сутки после рождения. На срезах мозга, окрашенных крезильовым фиолетовым, определяли число нейронов полей СА1, СА2 и СА3 гиппокампа и подсчитывали пролиферативную активность клеток. Наблюдалось снижение количества нейронов в поле зрения во все сроки исследования, а также снижение их пролиферативной активности на 3-и, 7-е и 15-е сутки постнатального развития. После посева культуры тканей коры мозга 1–3-суточных животных в питательную среду, содержащую этанол, миграция глио- и нейробластов была слабо выражена, а периметр эксплантата состоял лишь из малого числа глиальных клеток [10].

Ингаляционное воздействие этанола на крысят в возрасте с 10-х по 15-е сутки постнатального развития привело к значительному снижению количества пирамидных нейронов в полях СА1, СА2 и СА3 гиппокампа [11].

Для оценки нейрогенеза и морфологических характеристик нейронов гиппокампа в постнатальном периоде беременным крысам внутрижелудочно вводили этанол в дозе 6 г/кг/сут в период с 7-х по 21-е сутки беременности. Забор материала у потомства производили на 1, 10, 30 и 60-е сутки постнатального онтогенеза. На 30-е сутки после рождения в зубчатой извилине гиппокампа обнаружено снижение числа гранулярных нейронов [12].

Уменьшение размеров мозга при FASD связано как со снижением пролиферации клеток в развивающейся ЦНС, так и с апоптозом постмитотических нейронов. Для изучения долговременных последствий воздействия алкоголя на клеточную пролиферацию и нейрогенез в зубчатой извилине гиппокампа у крыс в период развития, эквивалентного третьему триместру беременности у человека, проводили следующий эксперимент. На 4–9-е сутки после рождения крыскам давали этанол в молочной смеси, общая доза составила 5,25 г/кг/сут. В период с 30-х по 50-е сутки после рождения через сутки вводили маркер пролиферирующих клеток BrdU. Забор мозга для перфузии и изучения цитогенеза и нейрогенеза в зубчатой извилине гиппокампа осуществляли на 50-е и 80-е сутки после рождения, чтобы оценить выживаемость клеток. Срезы гиппокампа подвергали иммуноокрашиванию для выявления BrdU, маркера пролиферирующих клеток, Ki67, эндогенного маркера пролиферации, и NeuN, маркера зрелых нейронов. На 50-е и 80-е сутки после рождения в зубчатой извилине гиппокампа значительно сократилось число зрелых нейронов. Кроме того, сократилось количество новых нейронов, которые образовались между 30-ми и 50-ми сутками. Эти наблюдения показывают, что раннее постнатальное воздействие алкоголя способствует возникновению дефектов ЦНС в зрелом возрасте [5].

Нарушения, вызванные пренатальной алкоголизацией в полях СА1 и СА3 (данные поля гиппокампа связаны волокнами Шаффера – аксонами пирамидных нейронов СА3) гиппокампа обезьян носят долгосрочный характер и сохраняются в подростковом возрасте (2 года). Потребление алкоголя во время беременности приводит к апоптозу нейронов и прогрессирующему уменьшению объема гиппокампа [13].

Для изучения последствий длительной антенатальной алкоголизации крысы получали этанол в периоды, эквивалентные первому, второму и третьему триместрам беременности у челове-

ка. Был произведен подсчет общего количества пирамидных и зернистых нейронов в полях CA1, CA3 и зубчатой извилине гиппокампа потомства крыс на 40-е сутки после рождения. Полученные результаты свидетельствуют, что область CA1 наиболее чувствительна к пренатальному воздействию этанола, в то время как поле CA3 и зубчатая извилина оказались более устойчивы к эффектам этанола [14–16].

Пренатальное воздействие этанола приводит к снижению относительного количества нейронов гиппокампа и нарушению их морфологии. Зубчатая извилина (DG) гиппокампа является одной из немногих областей мозга, где нейрогенез продолжается в постнатальном периоде. По-видимому, данный процесс имеет функциональное значение и эти нейроны играют важную роль в процессах обучения и памяти. Однако антенатальное воздействие этанола нарушает постнатальный нейрогенез в зубчатой извилине, что влечет за собой изменения функций гиппокампа [17, 18].

Тератогены, такие как алкоголь, активируют микроглию, резидентные иммунные клетки головного мозга, что может способствовать развитию дефицита когнитивных функций у людей с нарушениями спектра нарушений плода, вызванных алкоголем (FASD). Исследовался микроглиальный ответ головного мозга крыс через 24 ч после воздействия алкоголя в дозе 5,25 г/кг/сут на 4–9-е сутки после рождения. На 10-е сутки постнатального онтогенеза производили подсчет клеток микроглии в полях гиппокампа CA1, CA3 и зубчатой извилине (DG), а также анализировали экспрессию про- и противовоспалительных генов гиппокампа. Выявленное значительное снижение количества микроглии в CA1, CA3 и DG по сравнению с контролем указывает на то, что микроглия перешла в активированное состояние после воздействия этанола. Кроме того, у животных, подвергшихся воздействию алкоголя, был повышен уровень провоспалительных цитокинов IL-1, TNF- α , CD11b, CCL4 и противовоспалительного цитокина TGF- β . Полученные результаты свидетельствуют о том, что воздействие алкоголя индуцирует нейроиммунный ответ, потенциально способствуя долгосрочным изменениям когнитивной сферы и иммунной системы [19].

Пренатальное воздействие алкоголя вызывает многие неврологические и поведенческие расстройства, включая депрессию и тревогу, связанные с измененным метаболизмом серотонина (5-гидрокситриптамина, 5-НТ). У крыс в течение первых 2 недель после рождения (что эквивалентно третьему триместру беременности у человека) 5-НТ нейроны претерпевают значительные функциональные изменения, и их аксоны достигают целевых областей в переднем мозге (например, в коре и гиппокампе). Для изучения воздействия этанола на передачу сигналов 5-НТ-нейронов гиппокампа крысята получали этанол ингаляционно в период со 2-х по 12-е сутки после рождения. Забор материала осуществляли на 13–15-е сутки постнатального онтогенеза. У контрольных животных применение антагониста GABAА/глицинового рецептора, пикротоксина, вызывало активацию возбуждающих постсинаптических потенциалов. Однако этот эффект отсутствовал у животных, подвергнутых воздействию этанола. Результаты исследований показывают, что 5-НТ1А-рецепторы играют важную роль в развитии гиппокампа, а их ингибирование этанолом является одним из патогенетических звеньев развития алкогольного синдрома плода [20].

После перорального введения крысятам с 4-х по 9-е сутки после рождения (период, эквивалентный третьему триместру беременности у человека) раствора этанола в дозе 5,25 мг/кг/сут наблюдалось значительное снижение плотности мускариновых рецепторов M(1) в дорсальном гиппокампе. Эти данные свидетельствуют о том, что пренатальное воздействие алкоголя вызывает долговременные нарушения холинергической системы гиппокампа [21].

Молекулярно-генетические нарушения. Негативные последствия пренатальной алкоголизации могут быть опосредованы изменением молекул микроРНК, которые служат отрицательными регуляторами трансляции генов. Крысятам вводили 5,25 г/кг/сут этанола путем интубации на 4–9-е сутки после рождения. Экспрессию микроРНК оценивали с помощью метода Taq Man Human Micro RNA Panel. Этанол значительно увеличивал дисперсию экспрессии микроРНК [22].

Эпигенетические изменения и нарушения экспрессии генов лежат в основе формирования спектра нарушений плода, вызванных алкоголем (fetal alcohol spectrum disorders, FASD). Мышам вводили физиологический раствор или этанол на 4-е и 7-е сутки после рождения. На 70-е сутки постнатального онтогенеза им были имплантированы в гиппокамп микрочипы экспрессии генов, микрочипы иммунопреципитации метилированной ДНК, H3K4me3 и H3K27me3 хромати-

новые иммунопреципитационные микрочипы. В результате были обнаружены изменения метилирования и уровней экспрессии генов окислительного стресса: экспрессии транскрипционного фактора каспазы Casp3 и Wnt Tcf7l2, дифференцированное метилирование ДНК в промоторе Асса1-тиолазы [23].

Через 10 недель после введения 7-суточным крысам раствора этанола производили забор ткани гиппокампа, а экспрессию генов анализировали с использованием микрочипов. Наблюдалось уменьшение количества нейронов в коре гиппокампа, а также двукратное снижение экспрессии 1548 генов и двукратное увеличение экспрессии 974 генов по сравнению с контролем. Многие из этих генов были связаны с сигнальной трансдукцией, синаптогенезом и формированием клеточной мембраны [24].

Потребление алкоголя во время беременности вызывает нарушения синаптической пластичности гиппокампа. На молекулярном уровне алкоголь повреждает рецепторные белки и разрушает гормоны, необходимые для нейрональной сигнализации и синаптической пластичности [25].

Для изучения механизмов алкоголь-индуцированного нейроапоптоза использовали сфингомиелин-синтазу-2. Апоптоз нейронов гиппокампа пренатально алкоголизированных крыс исследовали иммуногистохимически и методом TUNEL. Экспрессию активированных каспаз 8 и 3 в гиппокампе выявляли с помощью Вестерн-блот анализа. Установлено увеличение экспрессии активированных каспаз 8 и 3 в тканях гиппокампа, что согласуется с результатами TUNEL-анализа и иммуноцитохимии. Механизм апоптоза, вероятно, заключается в накоплении церамида, а увеличение количества активированных каспаз 8 и 3 способствует алкоголь-индуцированному нейроапоптозу [26].

Употребление алкоголя во время беременности изменяет экспрессию генов, которые участвуют в развитии гиппокампа. Анализ данных, полученных с помощью микрочипов, показал изменение уровней экспрессии генов *Noval1*, *Ntng1*, *Gal*, *Neurog2*, *Neurod2*, *Fezf2* и нарушение сигнального пути кальция в гиппокампе [27].

Незрелые и зрелые ткани головного мозга проявляют дифференциальную чувствительность к токсическим эффектам этанола. Культуры срезов гиппокампов 2- и 10-суточных крыс экспонировали в течение 7 сут в растворе этанола (100–300 мМ) *in vitro*. Затем срезы анализировали с помощью флуоресцентной микроскопии, Вестерн-блот анализа, электрофизиологических и электронно-микроскопических методов. Воздействие этанола вызвало повреждение пирамидных нейронов поля СА1 гиппокампа в большей степени у 10-суточных крыс. В срезах гиппокампа 10-суточных крыс наблюдалось значительное увеличение экспрессии пре- и постсинаптических белков, что связано с развитием синапсов. Инкубация в среде с этанолом в течение 7 сут индуцировала заметное снижение уровней экспрессии GluA1, GluA2 и синаптофизина. Воздействие этанола вызвало значительное снижение частоты возбуждающего постсинаптического тока в пирамидных нейронах поля СА1 гиппокампа 2-суточных крыс. Электронная микроскопия выявила дезорганизацию цитоскелета нейронов гиппокампа 2-суточных крыс. Эти результаты указывают на то, что воздействие этанола индуцирует нарушение возбуждающей синаптической передачи и синаптогенеза гиппокампа в целом [28].

Применение иммуногистохимического маркера пролиферации Ki67 позволило установить, что пренатальное воздействие этанола подавляет пролиферативную активность стволовых клеток головного мозга, локализующихся в зубчатой извилине гиппокампа. Данные клетки являются предшественниками нейронов и астроглии [29, 30].

Таким образом, антенатальное воздействие алкоголя вызывает значительные и разнообразные нарушения структур гиппокампа на органном, тканевом, клеточном и субклеточном уровне, а именно: значительное снижение количества нейронов, нарушение синаптической активности и синаптогенеза в целом, изменение метилирования ДНК и экспрессии генов, а также подавление пролиферативной активности стволовых клеток головного мозга.

Перечисленные выше дефекты могут лежать в основе наблюдаемых при алкогольном синдроме плода аномалий развития мозга, неврологических, поведенческих и психических расстройств.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Частная физиология нервной системы / редкол. : П. Г. Костюк (отв. ред.) [и др.]. – Л. : Наука, Ленингр. отд-ние, 1983. – 734 с.
2. Зиматкин, С. М. Алкогольный синдром плода / С. М. Зиматкин, Е. И. Бонь. – Минск : Новое знание, 2014. – 207 с.
3. Effects of alcohol exposure during early life on neuron numbers in the rat hippocampus. I. Hilus neurons and granule cells / T. Miki [et al.] // *Hippocampus*. – 2003. – Vol. 13, N 3. – P. 388–398.
4. Ethanol neurotoxicity and dentate gyrus development / T. Miki [et al.] // *Congenit. Anom.* – 2008. – Vol. 48, N 3. – P. 110–117.
5. Persistent impairment of hippocampal neurogenesis in young adult rats following early postnatal alcohol exposure / A. Y. Klintsova [et al.] // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 2007. – Vol. 31, N 12. – P. 2073–2082.
6. Exercise and environment as an intervention for neonatal alcohol effects on hippocampal adult neurogenesis and learning / G. F. Hamilton [et al.] // *Neuroscience*. – 2014. – Vol. 265. – P. 274–290.
7. Hippocampal abnormalities in youth with alcohol-related neurodevelopmental disorder / J. Dudek [et al.] // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* – 2014. – Vol. 20, N 2. – P. 181–191.
8. Effects of prenatal alcohol exposure on hippocampal volume, verbal learning, and verbal and spatial recall in late childhood / K. A. Willoughby [et al.] // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* – 2008. – Vol. 14, N 6. – P. 1022–1033.
9. Hippocampal hyperexcitability in fetal alcohol spectrum disorder: Pathological sharp waves and excitatory/inhibitory synaptic imbalance / M. Krawczyk [et al.] // *Exp. Neurol.* – 2016. – Vol. 280. – P. 70–79.
10. Нарушение нейрогенеза корковых и подкорковых структур лимбической системы головного мозга крыс при формировании плодного алкогольного синдрома / И. К. Сванидзе [и др.] // *Морфология*. – 2012. – № 2. – С. 18–22.
11. Neurons in the hilus region of the rat hippocampus are depleted in number by exposure to alcohol during early postnatal life / T. Miki [et al.] // *Hippocampus*. – 2000. – Vol. 10, N 3. – P. 284–295.
12. Examination of age-dependent effects of fetal ethanol exposure on behavior, hippocampal cell counts, and doublecortin immunoreactivity in rats / B. Elibol-Can [et al.] // *DevNeurobiol.* – 2014. – Vol. 74, N 5. – P. 498–513.
13. Hippocampal neuron populations are reduced in vervet monkeys with fetal alcohol exposure / M. W. Burke [et al.] // *DevPsychobiol.* – 2015. – Vol. 57, N 4. – P. 470–485.
14. Fetal alcohol exposure and temporal vulnerability: effects of binge-like alcohol exposure on the developing rat hippocampus / D. J. Livy [et al.] // *Neurotoxicol. Teratol.* – 2003. – Vol. 25, N 4. – P. 447–458.
15. Maier, S. E. Regional differences in cell loss associated with binge-like alcohol exposure during the first two trimesters equivalent in the rat / S. E. Maier, J. R. West // *Alcohol*. – 2001. – Vol. 23, N 1. – P. 49–57.
16. Tran, T. D. Critical periods for ethanol-induced cell loss in the hippocampal formation / T. D. Tran, S. J. Kelly // *Neurotoxicol. Teratology*. – 2003. – Vol. 25, N 5. – P. 519–528.
17. Hippocampal cell loss and neurogenesis after fetal alcohol exposure: insights from different rodent models / J. Gil-Mohapel [et al.] // *Brain Res. Rev.* – 2010. – Vol. 64, N 2. – P. 288–303.
18. Ethanol neurotoxicity and dentate gyrus development / T. Miki [et al.] // *Congenit Anom (Kyoto)*. – 2008. – Vol. 48, N 3. – P. 110–117.
19. Neonatal binge alcohol exposure increases microglial activation in the developing rat hippocampus / K. E. Boschen [et al.] // *Neuroscience*. – 2016. – Vol. 324. – P. 355–366.
20. Morton, R. A. Third trimester equivalent alcohol exposure reduces modulation of glutamatergic synaptic transmission by 5-HT_{1A} receptors in the rat hippocampal CA3 region / R. A. Morton, C. F. Valenzuela // *Front. Neuroscience*. – 2016. – Vol. 10. – P. 266.
21. Monk, B. R. The effects of perinatal choline supplementation on hippocampal cholinergic development in rats exposed to alcohol during the brain growth spurt / B. R. Monk, F. M. Leslie, J. D. Thomas // *Hippocampus*. – 2012. – Vol. 22, N 8. – P. 1750–1757.
22. Postnatal choline supplementation selectively attenuates hippocampal microRNA alterations associated with developmental alcohol exposure / S. Balaraman [et al.] // *Alcohol*. – 2017. – Vol. 60. – P. 159–167.
23. Alteration of gene expression, DNA methylation, and histone methylation in free radical scavenging networks in adult mouse hippocampus following fetal alcohol exposure / E. J. Chater-Diehl [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, N 5. – e015483.
24. Effects of postnatal alcohol exposure on hippocampal gene expression and learning in adult mice / D. H. Lee [et al.] // *Genes Genet Syst.* – 2016. – Vol. 90, N 6. – P. 335–342.
25. Effects of pre-natal alcohol exposure on hippocampal synaptic plasticity: Sex, age and methodological considerations / C. J. Fontaine [et al.] // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2016. – Vol. 64. – P. 12–34.
26. Prenatal alcohol exposure inducing the apoptosis of mossy cells in hippocampus of SMS2^{-/-} mice / L. Wang [et al.] // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 40, N 3. – P. 975–982.
27. Ethanol-related alterations in gene expression patterns in the developing murine hippocampus / C. Mandal [et al.] // *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai)*. – 2015. – Vol. 47, N 8. – P. 581–587.
28. Ethanol toxicity during brain development: alterations of excitatory synaptic transmission in immature organotypic hippocampal slice cultures / E. Gerace [et al.] // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2016. – Vol. 40, N 4. – P. 706–716.
29. Alcohol alters DNA methylation patterns and inhibits neural stem cell differentiation / F. Zhou [et al.] // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2011. – Vol. 35, N 4. – P. 735–746.
30. Hippocampal cell proliferation is reduced following prenatal ethanol exposure but can be rescued with voluntary exercise / V. A. Redila [et al.] // *Hippocampus*. – 2006. – Vol. 16, N 3. – P. 305–311.

References

1. Particular physiology of the nervous system, in Kostyuk P. G. (ed.) [et al.]. Leningrad, Nauka, Leningradskoe otdelenie Publ., 1983. 734 p. (in Russian).
2. Zimatkin S. M., Bon' E. I. *Fetal alcohol syndrome*. Minsk, Novoe znanie Publ., 2014. 207 p. (in Russian).
3. Miki T., Harris S. J., Wilce P. A., Takeuchi Y., Bedi K. S. Effects of alcohol exposure during early life on neuron numbers in the rat hippocampus. Hilus neurons and granule cells. *Hippocampus*, 2003, vol. 13, no. 3, pp. 388–398. DOI: 10.1002/hipo.10072
4. Miki T., Simon J., Wilce P., Yoshiki T., Kuldip S. Ethanol neurotoxicity and dentate gyrus development. *Congenital Anatomy*, 2008, vol. 48, no. 3, pp. 110–117. DOI: 10.1111/j.1741-4520.2008.00190.x
5. Klintsova A., Jennifer L., Lyngine H., Willie K., Charles R., William T. Persistent impairment of hippocampal neurogenesis in young adult rats following early postnatal alcohol exposure. *Alcohol Clinical Experimental Research*, 2007, vol. 31, no. 12, pp. 2073–2082. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2007.00528.x
6. Hamilton G. F., Jablonski S. A., Schiffino F. L., St Cyr S. A., Stanton M. E., Klintsova A. Y. Exercise and environment as an intervention for neonatal alcohol effects on hippocampal adult neurogenesis and learning. *Neuroscience*, 2014, vol. 265, pp. 274–290. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.01.061
7. Dudek J., Skocic J., Sheard E., Rovet J. Hippocampal abnormalities in youth with alcohol-related neurodevelopmental disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2014, vol. 20, no. 2, pp. 181–191. DOI: 10.1017/S1355617713001343
8. Willoughby K. A., Sheard E. D., Nash K., Rovet J. Effects of prenatal alcohol exposure on hippocampal volume, verbal learning, and verbal and spatial recall in late childhood. *Neuropsychology Social*, 2008, vol. 14, no. 6, pp. 1022–1033. DOI: 10.1017/S1355617708081368
9. Krawczyk M., Ramani M., Dian J., Florez C., Mylvaganam S., Brien J., Reynolds J., Kapur B., Zoidl G., Poulter M. O., Carlen P. L. Hippocampal hyperexcitability in fetal alcohol spectrum disorder: Pathological sharp waves and excitatory/inhibitory synaptic imbalance. *Experimental Neurology*, 2016, vol. 280, pp. 70–79. DOI: 10.1016/j.expneurol.2016.03.013
10. Svanidze I. K., Museridze D. P., Didimova E. V., Sanikidze T. V., Gegenava L. G., Gvinadze N. N. Violation of the neurogenesis of cortical and subcortical structures of the limbic system of rat brain during the formation of fetal alcohol syndrome. *Morfologiya [Morphology]*, 2012, no. 2, pp. 18–22 (in Russian).
11. Miki T., Harris S., Wilce P., Takeuchi Y., Bedi K. Neurons in the hilus region of the rat hippocampus are depleted in number by exposure to alcohol during early postnatal life. *Hippocampus*, 2000, vol. 10, no. 3, pp. 284–295. DOI: 10.1002/1098-1063(2000)10:3<284::AID-HIPO9>3.0.CO;2-K
12. Elibol-Can B., Dursun I., Telkes I., Kilic E., Canan S., Jakubowska-Dogru E. Examination of age-dependent effects of fetal ethanol exposure on behavior, hippocampal cell counts, and doublecortin immunoreactivity in rats. *Developmental Neurobiology*, 2014, vol. 74, no. 5, pp. 498–513. DOI: 10.1002/dneu.22143
13. Burke M., Ptiito M., Ervin F., Palmour R. Hippocampal neuron populations are reduced in vervet monkeys with fetal alcohol exposure. *Development Psychobiology*, 2015, vol. 57, no. 4, pp. 470–485. DOI: 10.1002/dev.21311
14. Livy D., Miller E., Maier S., West J. Fetal alcohol exposure and temporal vulnerability: effects of binge-like alcohol exposure on the developing rat hippocampus. *Neurotoxicology and Teratology*, 2003, vol. 25, no. 4, pp. 447–458.
15. Maier S. E. Regional differences in cell loss associated with binge-like alcohol exposure during the first two trimesters equivalent in the rat. *Alcohol*, 2001, vol. 23, no. 1, pp. 49–57.
16. Tran T. D. Critical periods for ethanol-induced cell loss in the hippocampal formation. *Neurotoxicology and Teratology*, 2003, vol. 25, no. 5, pp. 519–528.
17. Gil-Mohapel J., Boehme F., Kainer L., Christie B. Hippocampal cell loss and neurogenesis after fetal alcohol exposure: insights from different rodent models. *Brain Research Reviews*, 2010, vol. 64, no. 2, pp. 288–303. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2010.04.011
18. Miki T., Yokoyama T., Sumitani K., Kusaka T., Warita K., Matsumoto Y., Wang Z. Y., Wilce P. A., Bedi K. S., Itoh S., Takeuchi Y. Ethanol neurotoxicity and dentate gyrus development. *Congenital Anom (Kyoto)*, 2008, vol. 48, no. 3, pp. 110–117. DOI: 10.1111/j.1741-4520.2008.00190.x
19. Boschen K. E., Ruggiero M. J., Klintsova A. Y. Neonatal binge alcohol exposure increases microglial activation in the developing rat hippocampus. *Neuroscience*, 2016, vol. 324, pp. 355–366. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.03.033
20. Morton R. A., Valenzuela C. F. Third trimester equivalent alcohol exposure reduces modulation of glutamatergic synaptic transmission by 5-HT1A receptors in the rat hippocampal CA3 region. *Frontiers in Neuroscience*, 2016, vol. 10, p. 266. DOI: 10.3389/fnins.2016.00266
21. Monk B. R., Leslie F. M., Thomas J. D. The effects of perinatal choline supplementation on hippocampal cholinergic development in rats exposed to alcohol during the brain growth spurt. *Hippocampus*, 2012, vol. 22, no. 8, pp. 1750–1757. DOI: 10.1002/hipo.22009
22. Balaraman S., Idrus N. M., Miranda R. C., Thomas J. D. Postnatal choline supplementation selectively attenuates hippocampal microRNA alterations associated with developmental alcohol exposure. *Alcohol*, 2017, vol. 60, pp. 159–167. DOI: 10.1016/j.alcohol.2016.12.006
23. Chater-Diehl E. J., Laufer B. I., Castellani C. A., Alberry B. L., Singh S. M. Alteration of gene expression, DNA methylation, and histone methylation in free radical scavenging networks in adult mouse hippocampus following fetal alcohol exposure. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 5, e015483. DOI: 10.1371/journal.pone.0154836
24. Lee D. H., Moon J., Ryu J., Jeong J. Y., Roh G. S., Kim H. J., Cho G. J., Choi W. S., Kang S. S. Effects of postnatal alcohol exposure on hippocampal gene expression and learning in adult mice. *Genes & Genetic Systems*, 2016, vol. 90, no. 6, pp. 335–342. DOI: 10.1266/ggs.15-00026

25. Fontaine C. J., Patten A. R., Sickmann H. M., Helfer J. L., Christie B. R. Effects of prenatal alcohol exposure on hippocampal synaptic plasticity: Sex, age and methodological considerations. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2016, vol. 64, pp. 12–34. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.02.014

26. Wang L., Wu L., Wang X., Deng J., Ma Z., Fan W., He W., Deng J. Prenatal alcohol exposure inducing the apoptosis of mossy cells in hippocampus of SMS2^{-/-} mice. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2015, vol. 40, no. 3, pp. 975–982. DOI: 10.1016/j.etap.2015.10.004

27. Mandal C., Park K. S., Jung K. H., Chai Y. G. Ethanol-related alterations in gene expression patterns in the developing murine hippocampus. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 2015, vol. 47, no. 8, pp. 581–587. DOI: 10.1093/abbs/gmv050

28. Gerace E., Landucci E., Totti A., Bani D., Guasti D., Baronti R., Moroni F., Mannaioni G., Pellegrini-Giampietro D. E. Ethanol toxicity during brain development: alterations of excitatory synaptic transmission in immature organotypic hippocampal slice cultures. *Alcohol Clinical Experimental Research*, 2016, vol. 40, no. 4, pp. 706–716. DOI: 10.1111/acer.13006

29. Zhou F. C., Balaraman Y., Teng M., Liu Y., Singh R. P., Nephew K. P. Alcohol alters DNA methylation patterns and inhibits neural stem cell differentiation. *Alcohol Clinical Experimental Research*, 2011, vol. 35, no. 4, pp. 735–746. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2010.01391.x

30. Redila V. A., Olson A. K., Swann S. E., Mohades G., Webber A. J., Weinberg J., Christie B. R. Hippocampal cell proliferation is reduced following prenatal ethanol exposure but can be rescued with voluntary exercise. *Hippocampus*, 2006, vol. 16, no. 3, pp. 305–311. DOI: 10.1002/hipo.20164

Информация об авторах

Зиматкин Сергей Михайлович – д-р биол. наук, заведующий кафедрой. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230015, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: smzimatkin@mail.ru.

Бонь Елизавета Игоревна – ассистент. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230015, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: kudyana@tut.by.

Information about the authors

Sergey M. Zimatkin – D. Sc. (Biol.), Head of the Department. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230015, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: smzimatkin@mail.ru.

Lizaveta I. Bon – Assistant. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230015, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: kudyana@tut.by.

ВУЧОНЫЯ БЕЛАРУСІ
SCIENTISTS OF BELARUS

ПАМЯТИ
ВЛАДИМИРА СЕРГЕЕВИЧА УЛАЩИКА



17 января 2018 г. на 75-м году ушел из жизни видный ученый в области физической медицины, спортивной физиотерапии и медицинского приборостроения, доктор медицинских наук, профессор, академик НАН Беларуси, лауреат Государственной премии БССР и НАН Беларуси, заслуженный деятель науки Республики Беларусь, основоположник современной научной школы по физиотерапии и курортологии Владимир Сергеевич Улащик.

В. С. Улащик родился 3 февраля 1943 г. в крестьянской семье на Минщине. После окончания в 1959 г. средней школы поступил в Минский государственный медицинский институт (МГМИ), который успешно окончил в 1965 г.

Знакомство с выдающимся педагогом, заслуженным работником высшей школы, кандидатом химических наук, доцентом В. А. Бандариным предопределило его дальнейшую научную деятельность. Еще будучи студентом, В. С. Улащик выполнил ряд серьезных исследований, неоднократно отмечался на всесоюзных студенческих конференциях и смотрах. В 1964 г. за работу «Материалы изучения барьерно-защитной и экскреторной функции кожи» он был награжден золотой медалью Всесоюзного смотра научных студенческих работ.

Профессиональную научно-педагогическую деятельность В. С. Улащик начал на кафедре общей химии МГМИ, где за короткий срок стал квалифицированным педагогом, успешно совмещая преподавательскую деятельность с проведением научных исследований и учебой на химическом факультете.

После защиты в 1968 г. кандидатской диссертации был направлен на работу в Белорусский научно-исследовательский институт неврологии, нейрохирургии и физиотерапии, где прошел путь от младшего научного сотрудника до руководителя созданного по его инициативе отдела физических методов лечения, ставшего центром подготовки научных и педагогических кадров в области физиотерапии и курортологии.

В этот период под руководством В. С. Улащика были изучены научные основы лекарственного электрофореза, впервые были исследованы и описаны математически количественные закономерности электрофореза лекарств, обоснованы расчетный и табличный методы его дозирования, разработан ряд новых эффективных методик. Эти результаты были обобщены им в докторской диссертации, которую он успешно защитил в 1974 г. в Центральном НИИ курортологии и физиотерапии (г. Москва).

В 1977 г. Владимир Сергеевич был избран заведующим кафедрой физиотерапии в Белорусском государственном институте усовершенствования врачей (ныне Белорусская медицинская академия последипломного образования), которой руководил более 25 лет.

Работая на кафедре, Владимир Сергеевич активно занимался научно-исследовательской работой, что принесло ему широкую известность и обогатило медицинскую науку и практику оригинальными методами исследований и эффективными способами лечения, открытиями

и изобретениями. Им были разработаны теоретические основы физиотерапии и физической реабилитации, проведены исследования механизмов действия и терапевтической эффективности магнитных и электромагнитных полей, лазерных излучений, низкочастотного ультразвука, пунктурной физиотерапии и др. Большое значение для клинической медицины стали теоретические работы и экспериментально-клинические исследования по обоснованию новых направлений в физиотерапии – магнитостимуляции, биоуправляемой физиотерапии и гемофизиотерапии, которые получили сегодня широкое распространение.

В. С. Улащиком с соавторами была открыта неизвестная ранее закономерность изменения собственных акустических колебаний головного мозга, заключающаяся в том, что при внешнем воздействии на организм человека мозг совершает в инфразвуковом диапазоне частот колебания, которые модулируют его биопотенциалы (открытие № 395). Это открытие явилось базой для разработки ряда новых диагностических приемов и методов транскраниальной электро- и магнитотерапии, а также соответствующей аппаратуры.

В. С. Улащик внес достойный вклад в развитие и перестройку современного здравоохранения, физиотерапевтической помощи и санаторно-курортного дела в Республике Беларусь. С 1983 по 1991 г. Владимир Сергеевич, работая сначала заместителем министра – начальником IV Главного управления, а с 1986 г. – министром здравоохранения БССР, способствовал организационному управлению и совершенствованию отрасли, улучшению медицинского обслуживания населения и состояния сельского здравоохранения и значительно обновил материально-техническую базу. Это позволило активно внедрять новые диагностические технологии, повышать эффективность медицинской науки, расширять строительство и реконструкцию лечебно-профилактических и санаторно-курортных учреждений.

Значительное место в научной деятельности В. С. Улащика занимали разработки физиологических, биофизических аспектов действия методов физиотерапии и их использования в реабилитации, спорте и спортивной медицине. Возглавляя Институт физиологии НАН Беларуси, Владимир Сергеевич совместно с сотрудниками и учениками начал разработку новой аппаратуры для физиотерапии, изучал физиологические механизмы воздействия на организм физических факторов, продолжил внедрять в медицинскую практику оптимальные методы физиотерапии различных заболеваний и аппараты для их практического применения.

В последние годы Владимиром Сергеевичем были проведены исследования по магнитной гипертермии опухолей, сочетанным физиотерапевтическим методам, транскраниальной магнитостимуляции и ее клиническому использованию.

Созданный им коллектив высококвалифицированных научных сотрудников и преподавателей получил широкое признание научной общественности в республике и за ее пределами. Под руководством В. С. Улащика защищено 15 докторских и 55 кандидатских диссертаций.

Как ученый, Владимир Сергеевич обладал высоким творческим потенциалом и необычной работоспособностью, широким диапазоном знаний. Им опубликовано свыше 850 научных работ, 69 монографий, получено более 250 изобретений и рационализаторских предложений.

Будучи человеком с активной жизненной позицией, В. С. Улащик принимал деятельное участие в общественной и политической жизни страны. Он неоднократно избирался депутатом Верховного Совета БССР, Минского городского Совета народных депутатов, являлся главным специалистом Министерства здравоохранения Республики Беларусь, почетным членом и доктором ряда университетов и общественных академий, зарубежных обществ по физической медицине и реабилитации, членом экспертного совета ВАК, комиссии по вопросам помилования при Президенте Республики Беларусь, председателем Республиканской комиссии по аттестации санаторно-курортных учреждений и др. В. С. Улащик был главным редактором журналов «Здравоохранение» и «Новости медико-биологических наук», членом редколлегии различных отечественных и зарубежных журналов.

Результаты научной и научно-организационной деятельности В. С. Улащика получили высокую оценку государства. Он являлся заслуженным деятелем науки Республики Беларусь, лауреатом Государственной премии БССР и Премии НАН Беларуси, награжден почетными грамотами Верховного Совета БССР, НАН Беларуси, знаками «Отличник здравоохранения СССР», «Отличник здравоохранения Республики Беларусь», «Отличник печати Республики Беларусь».

Плодотворная жизнь В. С. Улащика оборвалась, когда он был полон новых замыслов и планов. До последних дней Владимир Сергеевич трудился, делился опытом со своими учениками, единомышленниками, для которых он был всегда доброжелательным наставником, чутким, отзывчивым человеком.

В. С. Улащика всегда отличали такие качества, как открытость, умение объединять людей, настраивая их на коллективную работу, доверие и требовательность, деловитость и доступность в общении. Имя Владимира Сергеевича Улащика навсегда останется в истории науки, а светлая память о нем – в сердцах учеников, коллег, всех тех, кому выпало счастье работать рядом с этим замечательным ученым, педагогом и человеком.

Отделение медицинских наук, редколлегия