

# Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 2(32)

2024 г.

## Учредитель

Государственное учреждение  
«Республиканский научно-  
практический центр  
радиационной медицины  
и экологии человека»

## Журнал включен в

Перечень научных изданий  
Республики Беларусь  
для опубликования  
диссертационных исследований  
по медицинской и биологической  
отраслям науки  
(31.12.2009, протокол 25/1)

## Журнал зарегистрирован

Министерством информации  
Республики Беларусь,  
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 27.09.24  
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.  
Гарнитура «Times New Roman».  
Печать цифровая. Тираж 120 экз.  
Усл. печ. л. 21,25. Уч.-изд. л. 12,94.  
Зак. 524.

Издатель ГУ «Республиканский  
научно-практический центр  
радиационной медицины  
и экологии человека»  
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в  
КУП «Редакция газеты  
«Гомельская праўда»  
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

## Главный редактор,

### председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., профессор)

### Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор, зам. гл. редактора),  
В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н.,  
профессор), К.Н. Буздакин (к.т.н., доцент), Н.Г. Власова (д.б.н.,  
профессор, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент),  
И.В. Веякин (к.б.н., доцент), Н.Н. Веякина (к.б.н., отв.  
секретарь), А.В. Воропаева (к.б.н., доцент), Д.И. Гавриленко  
(к.м.н.), М.О. Досина (к.б.н., доцент), А.В. Жарикова (к.м.н.),  
С.В. Зыблева (д.м.н., доцент), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор),  
А.В. Коротаяев (к.м.н., доцент), А.Н. Лызилов (д.м.н., профессор),  
А.В. Макарич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор),  
В.М. Мицура (д.м.н., доцент), Я.Л. Навменова (к.м.н.,  
доцент), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н.,  
профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица  
(к.м.н.), А.С. Подгорная (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент),  
И.П. Ромашевская (к.м.н.), А.П. Саливончик (к.б.н.), А.Е. Силин  
(к.б.н., доцент), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), И.О. Стома  
(д.м.н., профессор), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец  
(к.м.н., доцент)

### Редакционный совет

А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), О.В. Алейникова  
(д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск), С.С. Алексанин (д.м.н.,  
профессор, Санкт-Петербург), Е.Л. Богдан (Минск),  
Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва),  
А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов  
(д.м.н., академик РАМН, Москва), В.И. Жарко (Минск),  
К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов  
(д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Е.Н. Кроткова (к.м.н.,  
доцент, Минск), Н.Г. Кручинский (д.м.н., профессор, Пинск),  
Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (Минск),  
В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), А.Л. Усс  
(д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (д.м.н., профессор,  
Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

### Технический редактор

С.Н. Никонович

### Корректор

Н.Н. Юрченко

Адрес редакции 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,  
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала  
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97  
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: [mbp@rcrm.by](mailto:mbp@rcrm.by)

© Государственное учреждение  
«Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека», 2024

№ 2(32)

2024

# Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

## **Founder**

Republican Research Centre  
for Radiation Medicine  
and Human Ecology

Journal registration  
by the Ministry of information  
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre  
for Radiation Medicine  
and Human Ecology

**ISSN 2074-2088**

**Обзоры и проблемные статьи**

**А.В. Рожко, С.В. Зыблева, А.В. Жарикова,  
В.М. Мицура, Н.Н. Багинская**

Роль государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» в системе здравоохранения и перспективы его развития

7

**Э.В. Вист, А.В. Бойко, М.М. Селицкий**

Воспаление как движущая сила нейродегенерации. Основы персонализированной диагностики и лечения (обзор литературы)

15

**Ж.М. Козич, В.Н. Мартинков, Н.Н. Климович,  
Т.В. Руденкова, С.А. Костюк,  
Н.В. Сердюкова**

Новые подходы в диагностике и терапии множественной миеломы (обзор литературы)

23

**Н.И. Тимофеева, Е.Г. Жук**

Оценка жесткости паренхимы почечного аллотрансплантата сдвиговой волновой соноэластографией (обзор литературы)

29

**Медико-биологические проблемы**

**Т.Э. Владимирская, И.Э. Адзериho,  
А.М. Устемчук**

Оценка эндотелиального апоптоза в легочных артериях крыс с монокроталин-индуцированной легочной артериальной гипертензией

37

**Н.Г. Власова, К.Н. Буздалькин, Л.Н. Эвентова,  
А.Н. Матарас, Г.Н. Евтушкова,  
Д.Б. Куликович**

Реконструкция индивидуализированных доз внутреннего облучения в условиях неопределенности и неполных данных СИЧ-измерений

44

**Д.Б. Куликович**

Сравнительный анализ методов реконструкции индивидуализированных доз внешнего облучения населения, проживающего на радиоактивно-загрязненной территории

50

**Reviews and problem articles**

**A.V. Rozhko, S.V. Zybleva, A.V. Zharikova,  
V.M. Mitsura, N.N. Baginskaya**

The role of state institution «Republican research center for radiation medicine and human ecology» in the healthcare system and its development prospects

**E.V. Vist, A.V. Boika, M.M. Sialitski**

Inflammation as a driving force of neurodegeneration. Fundamentals of personalized diagnostics and treatment

**Zh.M. Kozich, V.N. Martinkov, N.N. Klimovich,  
T.V. Rudenkova, S.A. Kostyuk,  
N.V. Serdyukova**

New approaches in the diagnosis and treatment of multiple myeloma (review)

**N.I. Timofeeva, E.G. Zhuk**

Shear wave ultrasound elastography in assessing the stiffness of the renal allograft parenchyma (literature review)

**Medical-biological problems**

**T.Ye. Vladimirskaja, I.Ye. Adzeriho,  
A.M. Ustemchuk**

Assessment of endothelial apoptosis in the pulmonary arteries of rats with monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension

**N.G. Vlasova, K.N. Buzdalkin, L.N. Eventova,  
A.N. Mataras, G.N. Yevtushkova,  
D.B. Kulikovich**

Reconstruction of individualized radiation doses under conditions of uncertainty and incomplete of whole-body  $\gamma$ -spectrum analyzer measurement data

**D.B. Kulikovich**

Comparative analysis of methods for reconstruction of individualized external exposure doses to population living in a radioactively contaminated territory

- Е.В. Мартищенко, Н.Д. Пузан, Г.З. Гутцева, И.А. Чешик**  
 Результаты опроса респондентов Гомельской и Витебской областей относительно наиболее часто используемых в повседневной жизни устройств (видов связи) 58
- Е.К. Нилова, К.Н. Буздалкин**  
 Методология экспресс-оценки радиационной обстановки с применением мобильной лаборатории 65
- Т.В. Переволоцкая, А.Н. Переволоцкий**  
 Оценка радиационной обстановки и внешнего облучения работников лесного хозяйства при проведении работ в I и II зонах радиоактивного загрязнения 73
- Д.В. Чарнаштан, Ю.В. Бондарева, Ф.Н. Карпенко, М.П. Потапнев, Н.В. Чуешова, Н.Н. Веялкина, Н.Г. Мальцева, Э.А. Надыров, Д.А. Зиновкин, В.И. Николаев**  
 Доклиническая оценка эффективности интрамедуллярной биокompозитной костной пластики в ранние сроки после имплантации бесцементного бедренного компонента эндопротеза тазобедренного сустава у лабораторных крыс 79
- Н.В. Чуешова, В.М. Щемелев, Е.А. Щурова, И.А. Чешик**  
 Антиоксидантная система печени крыс-самцов на разных этапах онтогенеза в условиях хронического воздействия электромагнитного поля низкой интенсивности 87

### ***Клиническая медицина***

- А.Ю. Захарко, А.С. Подгорная, О.В. Мурашко, М.Ю. Жандаров, А.Р. Ромбальская**  
 Анализ случаев гладкомышечных опухолей матки с неопределенным злокачественным потенциалом (STUMP) в ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека» 95

### ***Clinical medicine***

- A.Yu. Zaharko, A.S. Podgornaya, O.V. Murashko, M.Yu. Zhandarov, A.R. Rombalskaya**  
 Analysis of cases of smooth muscle tumors of the uterus with uncertain malignant potential (STUMP) at the SI «Republican research center for radiation medicine and human ecology»

<b>С.Л. Зыблев, А.Е. Силин, В.Н. Мартинков, С.В. Зыблева, А.В. Величко, Б.О. Кабешев</b>		<b>S.L. Zyblev, A.E. Silin, V.N. Martinkov, S.V. Zybleva, A.V. Velichko, B.O. Kabeshev</b>	
Динамика уровня такролимуса у реципиентов почечного трансплантата	100	Dynamics of tacrolimus levels in renal transplant recipients	
<b>С.А. Иванов, О.Г. Хоров, А.М. Юрковский, А.С. Богомаз</b>		<b>S.A. Ivanov, O.G. Khorov, A.M. Yurkovsky, A.S. Bogomaz</b>	
Замещение дефектов наружного носа с использованием хрящевых аллогraftов: послеоперационные осложнения и косметические результаты	105	Nasal defect reconstruction using cartilage allografts: postoperative complications and cosmetic outcomes	
<b>Т.Х. Нгуен, Д.Ш. Нгуен, В.Д. Чан, Ф.К. Дао, Т.Б.Л. Нгуен, М.Т. Нгуен</b>		<b>T.H. Nguen, D.Sh. Nguen, V.D. Chan, F.K. Dao, T.B.L. Nguen, M.T. Nguen</b>	
Распространенность респираторных симптомов у рабочих промышленных предприятий	111	Prevalence of respiratory symptoms in industrial workers	
<b>И.А. Новикова, К.С. Макеева, Е.Ф. Мицура</b>		<b>I.A. Novikova, K.S. Makeyeva, E.F. Mitsura</b>	
Параметры функциональной активности нейтрофилов у детей с наследственным сфероцитозом	121	Parameters of neutrophil functional activity in children with hereditary spherocytosis	
<b>Э.А. Повелица, О.В. Пархоменко, В.А. Рожко, В.А. Доманцевич, А.В. Доманцевич, А.А. Чулков, А.М. Шестерня, О.Г. Жариков</b>		<b>E.A. Povelitsa, O.V. Parhomenko, V.A. Rohko, V.A. Domantsevich, A.V. Domantsevich, A.A. Chulkov, A.M. Shesternya, O.G. Zharikov</b>	
Хирургическое лечение андрогенитальных проявлений варикозной болезни малого таза	127	Surgical treatment of androgenital manifestations of pelvic vein disease	
<b>Э.А. Повелица, О.В. Пархоменко, В.А. Рожко, В.А. Доманцевич, А.М. Шестерня</b>		<b>E.A. Povelitsa, O.V. Parhomenko, V.A. Rozhko, V.A. Domantsevich, A.M. Shesternya</b>	
Микрохирургическая флебэктомия вен семенного канатика с использованием системы визуализации 3d NGENUITY	136	Microsurgical phlebectomy of the spermatic cord veins using the 3d NGENUITY visualization system	
<b>Е.В. Родина, Д.И. Гавриленко, Н.И. Корженевская, О.А. Романива, А.П. Саливончик, Н.Г. Кадочкина, С.Н. Коржева, Е.В. Семеняго, Е.П. Науменко</b>		<b>A.V. Rodzina, D.I. Haurlyenka, N.I. Karzhaneuskaya, A.A. Romaniva, A.P. Salivontchik, N.G. Kadotchkina, S.N. Korzhava, Ye.V. Semeniah, A.P. Naumenka</b>	
Структурно-функциональные изменения сердца у пациентов, перенесших ИНФЕКЦИЮ COVID-19	142	Structural and functional cardiac changes in patients with COVID-19 infection	
<b>А.А. Чулков, З.А. Дундаров, А.В. Величко, Б.О. Кабешев, Э.А. Повелица, Я.Л. Навменова, Ю.И. Ярец</b>		<b>A.A. Chulkov, Z.A. Dundarov, A.V. Velichko, B.O. Kabeshev, E.A. Povelitsa, Ya.L. Navmenova, Yu.I. Yarets</b>	
Клинико-лабораторная оценка функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у пациентов после унилатеральной адреналэктомии	148	Clinical and laboratory evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients after unilateral adrenalectomy	

**Обмен опытом****Experience exchange****А.В. Жарикова, Н.В. Лысенкова**

Мультидисциплинарный подход — залог успешности лечения пациентов с хронической мигренью

154

**А.С. Подгорная, А.Ю. Захарко, О.В. Мурашко, В.Н. Калачев**

ACUM — редкая мюллеровая патология (клинический случай)

161

**Н.В. Холупко, Я.Л. Навменова, Е.С. Махлина, А.В. Коротаев, А.В. Рожко**

Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз: клинический случай

167

**A.V. Zharikova, N.V. Lysenkova**

Multidisciplinary approach is the key to successful treatment of patients with chronic migraine

**A.S. Podgornaya, A.Yu. Zakharko, O.V. Murashko, V.N. Kalachev**

ACUM — rare mullerian pathology (clinical case)

**N.V. Kholupko, Ya.L. Navmenova, E.S. Makhlina, A.V. Korotaev, A.V. Rozhko**

Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a clinical case

**ВОСПАЛЕНИЕ КАК ДВИЖУЩАЯ СИЛА НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ.  
ОСНОВЫ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ ДИАГНОСТИКИ  
И ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

*ИПКП кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный  
медицинский университет», г. Минск, Беларусь*

ЦНС интегрирует эфферентные сигналы соматической и вегетативной частей. При этом ЦНС получает информацию с периферии о воспалении и инфекции. Цитокины, хемокины и ассоциированные с повреждением растворимые медиаторы системного воспаления могут попасть в ЦНС через кровеносную и/или лимфатическую системы, проникнуть непосредственно через околожелудочковые структуры, посредством повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера и нарушить здоровое функционирование нейронов и глии, приводя к нарушению гомеостаза мозга. Это может привести к дебюту нейродегенеративного заболевания или ухудшить его клинические симптомы. В данной публикации мы приводим современные международные научные данные, свидетельствующие о связи между нейродегенеративным процессом и иммунными нарушениями. Кроме указания на иммуноопосредованные пути нейродегенерации, приводятся новые потенциально значимые иммуномодулирующие мишени для разработки возможной эффективной терапии данной группы заболеваний.

**Ключевые слова:** воспаление, нейродегенеративный процесс, патогенез, апоптоз, болезнь Альцгеймера

Нервная и иммунная системы эволюционно развивались параллельно от ранних двусторонне-симметричных (лат. *Bilateria*) организмов, у которых впервые сосуществовали врожденный иммунитет и центральная нервная система (ЦНС), до челюстных позвоночных и появления адаптивного иммунитета. Один из актуальных вопросов, находящихся в стадии активных научных исследований последних лет, касается формирования восприимчивости к воспалительным стимулам в нервной системе. Недавно были выявлены гены и молекулярные факторы, делающие грызунов и людей склонными к нейродегенерации из-за воспаления. Так мышиный штамм DBA/2J обладает естественным тревожным поведением. В ответ на введение низких доз липополисахарида (ЛПС, 1 мг/кг) у мышей DBA/2J развивается повышенная

тревожность и повышенная экспрессия гипоталамической мРНК воспалительных генов *Il1b*, *Il6*, *tnf* и *Nos2* по сравнению с поведенчески нормальными штаммами [1], что позволяет предположить, что эмоциональный стресс играет роль в синергетическом усилении системного воспалительного стимула. Снижение когнитивных функций, вызванное сепсисом, может усугубляться у людей с восприимчивым мозгом [2]. Интересно, что у пациентов с болезнью Альцгеймера (БА), находящихся в амбулаторных условиях, даже легкие воспалительные состояния могут привести к снижению когнитивных способностей и прогрессированию заболевания [3]. Аналогичным образом в мышинной модели БА в течение 24 ч после системного введения ЛПС индуцировались церебральные ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, за которыми следовали изме-

нения изоформ пептида-предшественника  $\beta$ -амилоида (APP), аналогичные тем, что наблюдались у пациентов с БА [4]. У мышей, инфицированных скреппи, развиваются более тяжелые когнитивные и моторные расстройства в течение более длительных периодов времени, а однократное воспаление, по-видимому, ускоряет развитие признаков нейродегенерации [5]. Более того, при прионной болезни нейродегенерация, происходящая в ответ на системное воспаление, пропорциональна бремени ранее существовавшей нейродегенерации. В крысиной модели паркинсонического синдрома, индуцированного токсином 6-гидрокси-дофамином болезни Паркинсона (БП), стойкое системное воспаление, вызванное IL-1 $\beta$ , приводило к уменьшению числа нейронов и увеличению активированной микроглии в черной субстанции [6].

Результаты научных исследований свидетельствуют о том, что системное воспаление нарушает работу нейронных сетей [7; 8]. При этом преимущественно страдают длинные межмодульные связи, образованные аксональными волоконными трактами в белом веществе [8; 9], которые характеризуются высокими энергетическими «затратами на проводку» [8]. Чтобы обеспечить их энергией мозг полагается на постоянное стабильное снабжение энергией. Недавние исследования показали, что лактат, полученный из олигодендроцитов, является основным энергетическим субстратом поддержания аксонов [10]. Последовательное нарушение метаболизма этого соединения в олигодендроцитах и нейронах вызывает нейродегенерацию [11]. Системное воспаление также создает серьезные проблемы для энергетического снабжения мозга. Поступление питательных веществ через кровеносные сосуды может быть нарушено из-за сосудистых заболеваний, связанных с системным воспалением. При тяжелом сепсисе диссеминированное внутрисосудистое свертывание приводит к диффузному внутрисосудистому образованию тромбов и кровоизлияниям. Инфаркты или кровоизлияния, возникающие в ходе

длинных соединительных путей, приводят к отключению отдаленных участков мозга и снижению эффективности нейронных сетей. Эти изменения могут способствовать поражению белого вещества, наблюдаемому в МРТ-исследованиях пациентов с острым сепсисом [12] и выживших после сепсиса [13; 14].

Митохондриальная дисфункция является еще одним осложнением сепсиса, влияющим на функционирование нервной системы. Несмотря на нормальную или даже повышенную доступность кислорода в тканях, его использование резко снижается у пациентов в критическом состоянии, что приводит к полиорганной недостаточности и смерти. Митохондриальная дисфункция головного мозга была показана на моделях сепсиса у грызунов [15] и рассматривается как физиологическая защитная реакция тканей. Тем не менее, митохондриальная дисфункция может сохраняться у людей, перенесших сепсис [16]. Причиной митохондриальной дисфункции может быть сочетание индукции активных форм кислорода (АФК, англ. Reactive oxygen species) во время сепсиса и нарушения митохондриального обновления [17]. В совокупности сложная взаимосвязь между фокальной гипоперфузией и снижением утилизации кислорода приводит к сложному острому и хроническому фенотипу, называемому септико-ассоциированной энцефалопатией [18].

Другой частой сосудистой патологией является ауто-антителоассоциированный антифосфолипидный синдром [19; 20]. У таких пациентов часто наблюдается в том числе и когнитивный дефицит [21]. А МРТ-исследования выявляют диффузные инфаркты и поражения белого вещества [22].

В случае инфекционных заболеваний головного мозга полное уничтожение некоторых вторгшихся патогенов может быть достигнуто только ценой непоправимого повреждения нервной ткани. Для его предотвращения иммунная система установила активные механизмы толерантности к патогену [23]. Примерами патоген-

нов, склонных к такому сосуществованию с организмом человека, является вирус простого герпеса I типа или *Cryptococcus gattii*. Растет число доказательств того, что не только иммунная толерантность, но и разрешение на протекание нейровоспалительных реакций является жестко регулируемым активным иммунологическим процессом [24]. В совокупности это свидетельствует о тонких сбалансированных взаимодействиях между различными ветвями иммунной системы.

Апоптоз и гибель клеток постоянно происходят в физиологических условиях по всему организму человека, и клеточный мусор очищается иммунными клетками в основном без индукции хронического воспаления [25]. Однако при системном воспалении апоптоз стрессовых клеток может еще больше усугубить основную патологию [26]. Активаторы апоптоза приводят к прямой или косвенной активации каспаз. Интересно, что каспазы являются не только классическими исполнителями апоптоза: воспалительные каспазы имеют решающее значение для активации врожденной иммунной системы через инфламмасому [27]. При БА инфламماسома NLRP3 была описана как сенсор  $\beta$ -амилоида [28]. Новые данные расширяют функции классических апоптотических каспаз, связывая нейровоспаление с нейродегенерацией. Активация микроглиальной каспазы-8, -3 и -7 может приводить к нейродегенерации [29]. Наконец, недавние данные, полученные на почвенной нематоды *Caenorhabditis elegans*, показали защитные эффекты медиаторов внутреннего пути апоптоза против АФК [30], что свидетельствует о сложной связи между воспалением и активацией апоптоза.

Кроме этого периферические макрофаги, а также микроглия головного мозга могут секретировать компоненты инфламماسомы (каспазу-1, IL-1 $\beta$  и IL-18) в микровезикулах, а присутствие экстравезикулярных индукторов воспаления (например, астроцитарной АТФ) является достаточным для индуцирования дополнительной

воспалительной нейротоксичности [31]. Несмотря на то, что микровезикулы обнаруживаются в спинномозговой жидкости у лиц здоровой контрольной группы, нагрузка микровезикулами при рецидивирующей ремиттирующей рассеянной склерозе, оптическом нейромиелите (НМО), инфекциях головного мозга и опухолях головного мозга значительно увеличивается, а при рассеянном склерозе (РС) — коррелирует с активностью заболевания [32]. Недавние данные свидетельствуют о том, что микровезикулы также играют решающую роль при когнитивных нарушениях в спектре БА. Микровезикулы, высвобождаемые активированной микроглией, участвуют в нейродегенеративном процессе БА, способствуя образованию высоко нейротоксичных растворимых форм  $\beta$ -амилоида [33]. Таким образом микровезикулы, продуцируемые периферическими миелоидными клетками, а также иммунными клетками мозга, обеспечивают связь между воспалением и нейродегенерацией и, соответственно, являются новыми и потенциально важными биомаркерами нейровоспалительных заболеваний.

В отношении головного мозга описаны различные триггеры апоптоза. Апоптоз нейронов может быть непосредственно индуцирован АФК, провоспалительными цитокинами или активированными иммунными клетками. Поврежденные митохондрии являются основным источником АФК [34] и медиаторами апоптоза [35]. И наоборот, инактивация АФК оказывает антиапоптотическое действие [36]. Воспалительный цитокин TNF $\alpha$  [37] и лиганд, индуцирующий апоптоз, связанный с фактором некроза опухоли (TRAIL) [38], непосредственно индуцируют апоптоз нейронов. Кроме того, было показано, что интрацеребровентрикулярный ввод ФНО $\alpha$  вызывает симптомы, похожие на депрессию [39]. Цитокиновая опосредованная индукция апоптоза также наблюдалась при добавлении IL-1 $\beta$  [37]. Источниками цитокинов при системном воспалении являются резидентные клетки головного

мозга, парасосудистые или периферические иммунные клетки [40]. Кроме того, активированные иммунные клетки могут непосредственно индуцировать гибель нейрональных клеток посредством секреции нейротоксических факторов [41], а также через активацию циклооксигеназы/простагландина E2 (ЦОГ/ПГЕ2) [42]. Фактически, блокирование пути ЦОГ/ПГЕ2 путем экспериментального удаления простагландинового рецептора EP2 увеличивает митохондриальную деградацию  $\beta$ -амилоида, потенциально открывая новый терапевтический путь для БА [43].

Периферические иммунные клетки могут проникать в ГЭБ в условиях системного воспаления [44] и способствовать патологии головного мозга. Было показано, что цитотоксические Т-клетки являются непосредственно нейротоксичными при аутоиммунных и связанных со старением нейродегенеративных заболеваниях ЦНС [45]. Показана совместная локализация Т-клеток с нейронами и нейрон-специфическая цитотоксичность Т-клеток *in vivo* и *in vitro* [46]. Антитела к мозгу, полученные из В-клеток, были идентифицированы как драйверы патологии головного мозга при различных заболеваниях.

В последнее десятилетие обнаружено все большее количество антимозговых антител, которые могут влиять на когнитивные функции и поведение [47]. Для многих из этих недавно обнаруженных антител их частота при заболеваниях и участие в патогенезе еще не определены. Хотя антимозговые антитела могут присутствовать примерно у 5% здоровых людей [47], интактный ГЭБ ограничивает их поступление в мозг. Но при патологических состояниях антитела могут проникать в ГЭБ с помощью различных механизмов, включая местное и системное воспаление или антиген-опосредованный эндоцитоз [47]. Кроме того, фенестрированные эндотелиальные клетки околожелудочковых структур, у которых отсутствует плотное соединение ГЭБ, могут способствовать проникновению антител в паренхиму головного моз-

га [48]. Антитела также могут вырабатываться интратекально В-клетками, которые мигрируют в ЦНС. Однако лишь немногие антитела являются непосредственно нейротоксичными. Так, опухоль-ассоциированные аутоантитела, вызывающие паранеопластические неврологические расстройства, являются наиболее ярким примером. Эти антитела перекрестно реагируют на нейрональные антигены, экспрессируемые на раковых клетках, ведут к гибели нейрональных клеток после связывания антител с нейрональными антигенами. Такие пациенты часто обращаются за медицинской помощью с тяжелыми психоневрологическими симптомами. Быстрое удаление паранеопластических антител и хирургическое удаление опухоли может предотвратить дальнейшую гибель нейрональных клеток и обратить вспять неврологическую патологию.

Было показано, что антитела в мозге вызывают нейропсихиатрическую патологию при различных заболеваниях, представляющих новые терапевтические возможности. Эти многообещающие результаты исследований антимозговых антител при системных воспалительных заболеваниях стимулировали поиск антител к мозгу при воспалительных заболеваниях головного мозга. Но, несмотря на подтверждение демиелинизации при РС, опосредованной антителами посредством гистопатологических исследований, все попытки идентифицировать какие-то одни патогенные антитела к антигенам ЦНС или инфекционным агентам были неудовлетворительными.

Еще одним механизмом, потенциально связывающим системное воспаление и нейродегенерацию, является нарушение нейрогенеза — центрального механизма, необходимого для поддержания нейронов и адаптивной пластичности в здоровом и больном мозге [49]. Медиаторы воспаления оказывают различное влияние на нейрогенез. Нарушение нейрогенеза было показано при нейродегенеративных заболеваниях (БА [50]) и нервно-психических

расстройствах (депрессия [51]). Интересно, что одобренные препараты для лечения БА [52] и лечение хроническими антидепрессантами [53] индуцируют нейрогенез. Воспаление и активация микроглии пагубны для нейрогенеза, который может быть восстановлен противовоспалительным лечением [54].

Основываясь на вышеприведенных данных, можно предположить, что у ряда пациентов нервно-психические симптомы обусловлены хроническим воспалением и последующим изменением гомеостаза нейронов/нейронных сетей. Таким образом, в этих случаях может быть обоснованное назначение иммуномодулирующей терапии.

Терапевтический потенциал глюкокортикоидов, цитостатиков, плазмозфереза, моноклональных антител, биомедицинских клеточных продуктов и других методов влияния на иммунную систему нуждается в пристальном научном изучении. Одной из главных задач, стоящих перед таким видом лечения, является применение четких и доступных клинико-лабораторно-инструментальных критериев для дифференцированного назначения эффективного вида терапии. Требуют дальнейшего изучения механизмы инициации, реализации и аннигиляции иммунных нарушений при различных этиологических факторах (инфекционных, онкологических, физических и т.п.) в зависимости от генотипа пациента. При разработке дизайна исследований пристальное внимание следует уделять времени и скорости развития психо-неврологической симптоматики, а также зонам приложения иммунной агрессии на нервную систему. Можно предвидеть, что при высокой скорости развития клинической симптоматики, обусловленной повреждением тел и последующей гибелью нейронов, не стоит ожидать значимого положительного результата. С другой стороны, регресс патологической симптоматики должен быть более явным при повреждениях проводящих путей.

### **Заключение**

В последние годы активно изучаются изменения в ЦНС, происходящие на различных уровнях (клеточный, молекулярный и др.) при воспалении. Иммунная и нервная системы длительно эволюционировали, создавая сложный двунаправленный модулирующий диалог. Устойчивое локальное и/или системное воспаление является общей чертой многих заболеваний, присутствует у ряда пациентов после перенесенных острых инфекционных состояний, сопровождается развитием неврологической и/или психической симптоматики. Воспаление, возникающее в восприимчивом головном мозге (например, у пациентов с БА), может привести к еще большему нарушению качества жизни и прогрессированию заболевания. Идентификация иммунных лекарственных мишеней обещает предотвратить инвалидность и улучшить качество жизни пациентов с нейродегенеративными заболеваниями.

**Заявление о конфликте интересов.** Авторы заявляют, что исследование проводилось в отсутствие каких-либо коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

### **Библиографический список**

1. Microglia are polarized to M1 type in high-anxiety inbred mice in response to lipopolysaccharide challenge / Z. Li [et al.] // *Brain Behav. Immun.* – 2014. – Vol.38. – P. 237-248. doi:10.1016/j.bbi.2014.02.008
2. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis / T.J. Iwashyna [et al.] // *JAMA.* – 2010. – Vol. 304. – P. 1787-1794. doi:10.1001/jama.2010.1553
3. Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease / C. Holmes [et al.] // *Neurology* 2009. – Vol. 73. – P. 768-774. doi:10.1212/WNL.0b013e3181b6bb95
4. Inflammatory processes induce beta-amyloid precursor protein changes in mouse brain / B. Brugg [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1995. – Vol. 92. – P. 3032-3035. doi:10.1073/pnas.92.7.3032
5. Systemic inflammation induces acute behavioral and cognitive changes and accelerates neurode-

- generative disease / C. Cunningham [et al.] // *Biol. Psychiatry* 2009. – Vol. 65. – P. 304-312. doi:10.1016/j.biopsych.2008.07.024
6. Central and systemic IL-1 exacerbates neurodegeneration and motor symptoms in a model of Parkinson's disease / M.C. Pott Godoy [et al.] // *Brain* 2008. – Vol.131(Pt 7). – P. 1880-1894. doi:10.1093/brain/awn101
7. A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs / S. Achard [et al.] // *J. Neurosci.* 2006. – Vol. 26. – P. 63-72. doi:10.1523/JNEUROSCI.3874-05.2006
8. Bullmore, E. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems / E. Bullmore, O. Sporns // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2009. – Vol. 10. – P. 186-198. doi:10.1038/nrn2575
9. Mapping the human connectome / A.W. Toga [et al.] // *Neurosurgery.* – 2012. – Vol. 71. – P. 1-5. doi:10.1227/NEU.0b013e318258e9ff
10. Glycolytic oligodendrocytes maintain myelin and long-term axonal integrity / U. Fünfschilling [et al.] // *Nature.* – 2012. – Vol. 485. – P. 517-521. doi:10.1038/nature11007
11. Oligodendroglia metabolically support axons and contribute to neurodegeneration / Y. Lee [et al.] // *Nature.* – 2012. – Vol. 487. – P. 443-448. doi:10.1038/nature11314
12. Brain lesions in septic shock: a magnetic resonance imaging study / T. Sharshar [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2007. – Vol. 33. – P. 798-806. doi:10.1007/s00134-007-0598-y
13. The relationship between delirium duration, white matter integrity, and cognitive impairment in intensive care unit survivors as determined by diffusion tensor imaging: the VISIONS prospective cohort magnetic resonance imaging study / A. Morandi [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 40 – P. 2182-2189. doi:10.1097/CCM.0b013e318250acdc
14. Persistent cognitive impairment, hippocampal atrophy and EEG changes in sepsis survivors / A. Semmler [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* – 2013. – Vol. 84. – P. 62-69. doi:10.1136/jnnp-2012-302883
15. Sepsis induces brain mitochondrial dysfunction / J.C. d'Avila [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 36. – P. 1925-1932. doi:10.1097/CCM.0b013e3181760c4b
16. Alterations in inflammatory mediators, oxidative stress parameters and energetic metabolism in the brain of sepsis survivor rats / C.M. Comim [et al.] // *Neurochem. Res.* – 2011. – Vol. 36. – P. 304-311. doi:10.1007/s11064-010-0320-2
17. Singer, M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure / M. Singer // *Virulence.* – 2014. – Vol. 5. – P. 66-72. doi:10.4161/viru.26907
18. Understanding brain dysfunction in sepsis / R. Sonnevile [et al.] // *Ann. Intensive Care.* – 2013. – Vol. 3. – P. 15. doi:10.1186/2110-5820-3-15
19. Ben Salem, C. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome / C. Ben Salem / *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368. – P. 2334. doi:10.1056/NEJM1304515
20. Million, M. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome / M. Million, D. Raoult // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368. – P. 2335. doi:10.1056/NEJM1300484
21. Cognitive deficits in patients with antiphospholipid syndrome: association with clinical, laboratory, and brain magnetic resonance imaging findings / M.G. Tektonidou [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 166. – P. 2278-2284. doi:10.1001/archinte.166.20.2278
22. Cerebral changes in SLE with or without antiphospholipid syndrome. A case-control MRI study / S.I. Valdés-Ferrer [et al.] // *J. Neuroimaging.* – 2008. – Vol. 18. – P. 62-65. doi:10.1111/j.1552-6569.2007.00183.x
23. Medzhitov, R. Disease tolerance as a defense strategy / R. Medzhitov, D.S. Schneider, M.P. Soares // *Science.* – 2012. – Vol. 335. – P. 936-941. doi:10.1126/science.1214935
24. The resolution of neuroinflammation in neurodegeneration: leukocyte recruitment via the choroid plexus. / M. Schwartz, K. Baruch // *EMBO J.* – 2014. – Vol. 33. – P. 7-22. doi:10.1002/embj.201386609
25. Immunogenic and tolerogenic cell death / D.R. Green [et al.] // *Nat. Rev. Immunol.* – 2009. – Vol. 9. – P. 353-363. doi:10.1038/nri2545
26. Zitvogel, L. Decoding cell death signals in inflammation and immunity / L. Zitvogel, O. Kepp, G. Kroemer // *Cell.* – 2010. – Vol. 140. – P. 798-804. doi:10.1016/j.cell.2010.02.015
27. Inflammatory caspases: linking an intracellular innate immune system to autoinflammatory diseases / F. Martinon, J. Tschopp // *Cell.* – 2004. – Vol. 117. P. 561-574. doi:10.1016/j.cell.2004.05.004
28. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice / M.T. Heneka [et al.] // *Nature.* – 2013. – Vol. 493. – P. 674-678. doi:10.1038/nature11729
29. Caspase signalling controls microglia activation and neurotoxicity / M.A. Burguillos [et al.] // *Nature.* – 2011. – Vol. 472. – P. 319-324. doi:10.1038/nature09788
30. Yee, C. The intrinsic apoptosis pathway mediates the pro-longevity response to mitochondrial ROS in *C. elegans* / C. Yee, W. Yang, S. Hekimi // *Cell.* – 2014. – Vol. 157. – P. 897-909. doi:10.1016/j.cell.2014.02.055
31. IL-18 associates to microvesicles shed from human macrophages by a LPS/TLR-4 independent mechanism in response to P2X receptor stimulation / S. Gulinelli [et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 2012. –

- Vol. 42. – P. 3334-3345. doi:10.1002/eji.201142268
32. Myeloid microvesicles are a marker and therapeutic target for neuroinflammation / C. Verderio [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2012. – Vol. 72. – P. 610-624. doi:10.1002/ana.23627
33. Microglia convert aggregated amyloid- $\beta$  into neurotoxic forms through the shedding of microvesicles / P. Joshi [et al.] // *Cell Death Differ.* – 2014. – Vol. 21. – P. 582-593. doi:10.1038/cdd.2013.180
34. Rego, A.C. Mitochondrial dysfunction and reactive oxygen species in excitotoxicity and apoptosis: implications for the pathogenesis of neurodegenerative diseases / A.C. Rego, C.R. Oliveira // *Neurochem. Res.* – 2003. – Vol. 28. – P. 1563-1574. doi:10.1023/A:1025682611389
35. Green, D.R. The pathophysiology of mitochondrial cell death / D.R. Green, G. Kroemer // *Science.* – 2004. – Vol. 305. – P. 626-629. doi:10.1126/science.1099320
36. Greenlund, L. J. Superoxide dismutase delays neuronal apoptosis: a role for reactive oxygen species in programmed neuronal death / L.J. Greenlund, T.L. Deckwerth, E.M.Jr. Johnson // *Neuron* 1995. – Vol. 14. – P. 303-315. doi:10.1016/0896-6273(95)90287-2
37. Microglia-derived proinflammatory cytokines tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-1 $\beta$  induce Purkinje neuronal apoptosis via their receptors in hypoxic neonatal rat brain / C. Kaur [et al.] // *Brain Struct. Funct.* – 2014. – Vol. 219. – P. 151-170. doi:10.1007/s00429-012-0491-5
38. Neuronal damage in autoimmune neuroinflammation mediated by the death ligand TRAIL. / O. Aktas [et al.] // *Neuron.* – 2005. – Vol. 46. – P. 421-432. doi:10.1016/j.neuron.2005.03.018
39. Depressive-like behavior induced by tumor necrosis factor- $\alpha$  in mice / M.P. Kaster [et al.] // *Neuropharmacology.* – 2012. – Vol. 62. – P. 419-426. doi:10.1016/j.neuropharm.2011.08.018
40. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain / R. Dantzer [et al.] // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2008. – Vol. 9. – P. 46-56. doi:10.1038/nrn2297
41. Block, M.L. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms / M.L. Block, L. Zecca, J.S. Hong // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2007. – Vol. 8. – P. 57-69. doi:10.1038/nrn2038
42. Deletion of the prostaglandin E2 EP2 receptor reduces oxidative damage and amyloid burden in a model of Alzheimer's disease / X. Liang [et al.] // *J. Neurosci.* 2005. – Vol. 25. – P. 10180-10187. doi:10.1523/JNEUROSCI.3591-05.2005
43. Prostaglandin signaling suppresses beneficial microglial function in Alzheimer's disease models / J.U. Johansson [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2015. – Vol. 125. – P. 350-364. doi:10.1172/JCI77487
44. Schmitt, C. Brain leukocyte infiltration initiated by peripheral inflammation or experimental autoimmune encephalomyelitis occurs through pathways connected to the CSF-filled compartments of the forebrain and midbrain / C. Schmitt, N. Strazielle, J.F. Ghersi-Egea // *J. Neuroinflammation.* – 2012. – Vol. 9. – P. 187. doi:10.1186/1742-2094-9-187
45. Cytotoxic T lymphocytes in autoimmune and degenerative CNS diseases / H. Neumann [et al.] // *Trends Neurosci.* – 2002. – Vol. 25. – P. 313-319. doi:10.1016/S0166-2236(02)02154-9
46. Direct impact of T cells on neurons revealed by two-photon microscopy in living brain tissue. / R. Nitsch [et al.] // *J. Neurosci.* – 2004. – Vol. 24. – P. 2458-2464. doi:10.1523/JNEUROSCI.4703-03.2004
47. Brain-reactive antibodies and disease / B. Diamond [et al.] // *Annu. Rev. Immunol.* – 2013. – Vol. 31. – P. 345-385. doi:10.1146/annurev-immunol-020711-075041
48. Neuromyelitis optica unique area postrema lesions: nausea, vomiting, and pathogenic implications / B.F. Popescu [et al.] // *Neurology.* – 2011. – Vol. 76. – P. 1229-1237. doi:10.1212/WNL.0b013e318214332c
49. Evidence for stroke-induced neurogenesis in the human brain / K. Jin [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2006. – Vol. 103. – P. 13198-13202. doi:10.1073/pnas.0601164103
50. Lazarov, O. Neurogenesis and Alzheimer's disease: at the crossroads / O. Lazarov, R.A. Marr // *Exp. Neurol.* – 2010. – Vol. 223. – P. 267-281. doi:10.1016/j.expneurol.2009.08.009
51. Sahay, A. Adult hippocampal neurogenesis in depression / A. Sahay, R. Hen // *Nat. Neurosci.* – 2007. – Vol. 10. – P. 1110-1115. doi:10.1038/nn1969
52. Donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor, enhances adult hippocampal neurogenesis / S. Kotani [et al.] // *Chem. Biol. Interact.* – 2008. – Vol. 175. – P. 227-230. doi:10.1016/j.cbi.2008.04.004
53. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants / L. Santarelli [et al.] // *Science.* – 2003. – Vol. 301. – P. 805-809. doi:10.1126/science.1083328
54. Monje, M.L. Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis / M.L. Monje, H. Toda, T.D. Palmer // *Science.* – 2003. – Vol. 302. – P. 1760-1765. doi:10.1126/science.1088417

**E.V. Vist, A.V. Boika, M.M. Sialitski**

**INFLAMMATION AS A DRIVING FORCE OF NEURODEGENERATION.  
FUNDAMENTALS OF PERSONALIZED DIAGNOSTICS AND TREATMENT**

The CNS integrates efferent signals from the somatic and autonomic parts. Also the CNS also receives information from the periphery about inflammation and infection. Cytokines, chemokines and damage-associated soluble mediators of systemic inflammation can also enter the CNS via the blood and/or lymphatic systems. At the same time these substances can penetrate directly through periventricular structures, as well as by increasing the permeability of the blood-brain barrier and disrupt the healthy functioning of neurons and glia, leading to a violation of brain homeostasis. This can lead to the onset of a neurodegenerative disease or worsen its clinical symptoms. In this publication, we present current international scientific data indicating a link between the neurodegenerative process and immune disorders. In addition to identifying immune-mediated pathways of neurodegeneration, new, potentially significant, immunomodulatory targets are presented for the development of possible effective therapy for this group of diseases.

**Key words:** *inflammation, neurodegeneration, pathogenesis, apoptosis, Alzheimer's disease*

*Поступила 11.09.2024*