

## БЕЛКИ ТЕПЛООВОГО ШОКА — УЧАСТНИКИ ПАТОГЕНЕЗА ОСТЕОАРТРОЗА

Максим Александрович Кабалык<sup>1\*</sup>, Борис Израилевич Гельцер<sup>1</sup>,  
Алексей Леонтьевич Осипов<sup>2</sup>, Михаил Фёдорович Фадеев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток, Россия;

<sup>2</sup>Дальневосточный федеральный медицинский университет, г. Владивосток, Россия

Поступила 20.01.2016; принята в печать 10.05.2016.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2016-744

Остеоартроз — заболевание, поражающее все ткани синовиальных суставов, приводящее к хронической боли и нередко к необходимости эндопротезирования. Высокая распространённость и отсутствие надёжных консервативных подходов накладывают значительные экономические санкции на большинство экономик мира. В настоящее время достаточно подробно изучены механизмы прогрессирования остеоартроза. Вместе с тем известные патогенетические концепции не позволяют определить надёжные таргеты консервативной терапии. Очевидна необходимость в поиске альтернативных концепций, которые помогут расширить понимание патогенеза и наметить пути решения терапевтических вопросов. Белки теплового шока (шапероны) принимают участие во внутри- и внеклеточной сигнализации при патогенезе многих заболеваний. Цель настоящего обзора — анализ современного состояния проблемы изучения роли белков теплового шока в патогенезе остеоартроза. В обзоре рассмотрены фундаментальные аспекты активации и функционирования шаперонов, приведён опыт исследований по изучению хондроцитарных белков теплового шока, затронуты вопросы реализации запрограммированной клеточной смерти, проиллюстрирована схема шаперональной активности при остеоартрозе. Освещена роль белков теплового шока с позиций репарации и альтерации, реализуемых в суставном хряще, намечены перспективы по дальнейшему уточнению их роли в патогенезе остеоартроза. Подчёркнута роль двух ключевых молекул — белка с массой 70 кДа и малой молекулы с массой 27 кДа. Белки теплового шока представляют фундаментальный и прикладной интерес с точки зрения их участия в реализации ключевых путей патогенеза и феноменов остеоартроза (окислительный, микрокристаллический, гидродинамический стрессы, старение и др.). Дальнейшее изучение белков теплового шока позволит существенно расширить знания об остеоартрозе и наметить пути таргетной терапии.

**Ключевые слова:** шаперон, белок теплового шока, остеоартроз, апоптоз, воспаление, окислительный стресс.

### HEAT SHOCK PROTEINS — PARTICIPANTS IN OSTEOARTHRITIS PATHOGENESIS

M.A. Kabalyk<sup>1</sup>, B.I. Gel'tser<sup>1</sup>, A.L. Osipov<sup>2</sup>, M.F. Fadeev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia;

<sup>2</sup>Far Eastern Federal Medical University, Vladivostok, Russia

Osteoarthritis is a disease that affects all tissues of synovial joints, resulting in chronic pain and often a need for replacement. The high prevalence and the lack of reliable conservative approaches impose significant economic sanctions on most economies in the world. Currently the mechanisms of osteoarthritis progression have been well studied. At the same time, the known pathogenetic concepts do not allow to define reliable targets of conservative treatment. There is a clear need for searching alternative concepts, which will help to expand the understanding of the pathogenesis and identify ways to address therapeutic issues. Heat shock proteins (chaperones) are involved in intra- and extracellular signaling in the pathogenesis of many diseases. The aim of this review is to analyze the current state of the problem of studying the role of heat shock proteins in the pathogenesis of osteoarthritis. The review considers the fundamental aspects of the activation and functioning of chaperones, experience of studying chondrocyte heat shock proteins is described, issues of programmed cell death mechanisms are mentioned, scheme of chaperone activity in osteoarthritis is illustrated. The role of heat shock proteins from the perspectives of reparation and alteration carried out in the articular cartilage is described, the prospects for further clarification of their role in the pathogenesis of osteoarthritis are identified. The role of two key molecules — protein with molecular weight of 70 kD and a small molecule with molecular weight of 27 kD, is emphasized. Heat shock proteins are of fundamental and applicative interest from the perspective of their participation in the key ways of osteoarthritis pathogenesis and phenomena (oxidative, microcrystalline, hydrodynamical, stress, aging, etc.). Further study of heat shock proteins will allow to significantly expand the knowledge of osteoarthritis and to identify ways of targeted therapy.

**Keywords:** chaperone, heat shock protein, osteoarthritis, apoptosis, inflammation, oxidative stress.

В свете современных представлений остеоартроз (ОА) рассматривают как полиэтиологическое и многофакторное заболевание [4]. Отличительная черта данного заболевания — высокие заболеваемость, распространённость и, как следствие, большой экономический ущерб, который наносит это заболевание [9, 11].

Логичный и последовательный шаг в изуче-

нии ОА — дальнейший поиск ключевых патогенетических звеньев, что способно помочь в разработке новых подходов к профилактике и лечению, а также лечь в основу выделения новых субтипов заболевания [1].

Концепция патогенеза ОА основывается на основных фундаментальных теориях: окислительного стресса, старения, гидродинамического воздействия, феноменов микрокристаллизации и воспаления [14, 29]. Данные концепции достаточно хорошо изучены, и нет сомнения,

что каждая из них вносит существенный вклад в развитие и прогрессирование ОА. Важно, что патогенетические каскады не существуют изолированно, а лишь доминируют в зависимости от фенотипического варианта заболевания.

Долгая история изучения различных патогенетических механизмов, реализующихся в суставном хряще и субхондральной кости при ОА, не позволила прояснить универсальные терапевтические механизмы воздействия на структуру сустава. Парадоксальной кажется ситуация сосуществования столь многих факторов патогенеза с отсутствием ключевого.

С тех пор, как в 1974 г. Тиссиересс и соавт. обнаружили и описали белки теплового шока (Hsp — от англ. heat shock proteins), стали известны многие функции данных внутриклеточных молекул, включая альтеративные, репаративные и защитные [37]. По мере роста активности изучения Hsp незаслуженно малое внимание учёных было устремлено на изучение роли шаперонов в деградации суставного хряща и субхондральной кости при ОА. Цель обзора — анализ научных данных о роли Hsp в патогенезе ОА.

Hsp представляют собой класс консервативных белков, выполняющих ряд характерных функций [3]:

- обеспечивают транспорт вновь синтезируемой полипептидной цепи к соответствующим компартментам клетки, предотвращая её преждевременное сворачивание;

- обеспечивают фолдинг многодоменных белков до нативной формы;

- защищают клетку от воздействия патологических факторов, восстанавливая повреждённые микрофиламенты и денатурированные белки различных мембран;

- выполняют сигнальную функцию, принимая участие в переносе комплексов рецептор-гормон в ядро.

Современная классификация Hsp предлагает разделять их на классы, согласно молекулярной массе. Так выделяют малые Hsp (sHsp — от англ. small heat shock proteins) с молекулярной массой менее 40 кДа и относительно крупные белки, среди которых наиболее хорошо изучены Hsp101, 100, 90, 70, 60 и 47. Принято выделять конститутивную и индуцибельную фракции Hsp, ровно как и при классификации оксида азота [3].

Свою функцию шапероны выполняют благодаря терминальной организации молекул. Большинство Hsp имеют две концевые терминали: N- и COOH-. N-концевой домен чувствует в олигомеризации Hsp [26]. При этом величина олигомеров шаперонов может превышать их молекулярный вес в десятки раз. С-домен Hsp участвует в фолдинге белков [17]. Некоторые Hsp для выполнения своих функций привлекают кошапероны, которые обеспечивают более

тесное взаимодействие между молекулами нативного белка и Hsp [3].

Фундаментальная особенность Hsp — их непосредственное участие в реализации внутриклеточной сигнализации. Благодаря этой особенности Hsp являются доказанными участниками ряда заболеваний, таких как болезнь Куру, болезнь Альцгеймера<sup>1</sup> и др. [24, 30].

В последние годы было сделано несколько попыток охарактеризовать роль шаперонов в процессах деградации суставного хряща. K.S. Rasaputra и соавт. было убедительно доказано на клеточной модели ОА, что Hsp70 препятствует воздействию факторов внешней среды и причастен к гипертрофии хондроцитов [32]. M. Yoda и соавт. в 2013 г. показали роль Hsp70 в инактивации хондроцитарных каспаз 3 и 9 внешнего пути апоптоза, индуцированных окислительным стрессом [42]. По-видимому, этим можно объяснить повышение экспрессии Hsp70 в суставном хряще и синовиальной жидкости у пациентов с ОА [31, 34]. Это даёт основание предположить, что Hsp с массой 70 кДа — участник патогенеза ОА.

Патогенетические эффекты Hsp определяются степенью их интеграции во внутриклеточную сигнализацию. Итогом тесного взаимодействия Hsp с другими молекулами-участниками патогенеза ОА становится процесс гипертрофии хондроцитов и, как следствие, усиление экспрессии агреканов и коллагена I типа. Этот феномен обусловлен тем, что sHsp27 и sHsp47 обильно экспрессируются гипертрофированными хондроцитами. В свою очередь sHsp27 является шапероном для G3-домена агрекана, а sHsp47 — для коллагена I типа [36].

Действительно, как показали исследования R. Leopardi и соавт. (2002), у здоровых людей sHsp27 остаётся неактивным, в то время как при ОА его концентрация резко увеличивается [16]. Данное обстоятельство даёт основание предположить универсальное участие шаперонов в компенсаторно-приспособительных реакциях суставного хряща в ответ на влияние патогенных факторов.

Интересными и весьма перспективными видятся результаты S. Lambrecht и соавт., которые установили, что стимуляция экспрессии Hsp70 у крыс приводила к уменьшению апоптоза хондроцитов в модели экспериментального ОА [16]. Однако механизм ингибирования апоптоза при ОА ещё предстоит уточнить, так как относительно небольшое количество исследований было посвящено этой проблеме.

Широко известны ключевые сигнальные пути, с помощью которых стрессовые факторы реализуются в хондроците, как и в любой другой клетке [11]. Общая черта внутриклеточной сигнализации — влияние какого-либо агента на мембранные рецепторы клетки, что сопро-

Примечание редакции. Альцгеймер (Aloise Alzheimer, 1864–1915), немецкий врач. В русскоязычной литературе устоялось написание «Альцгеймер».

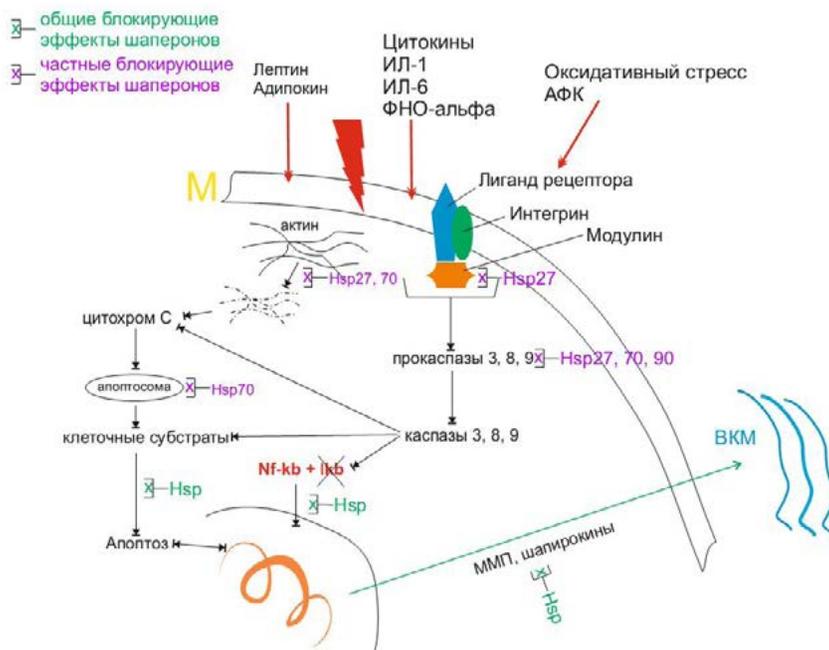


Рис. 1. Схема потенциального участия белков теплового шока во внутриклеточной сигнализации при остеоартрозе. Подробности — в тексте. ИЛ — интерлейкин; ФНО-альфа — фактор некроза опухоли  $\alpha$ ; АФК — активные формы кислорода; М — мембрана хондроцита; ВКМ — внеклеточный матрикс; MMP — матриксные металлопротеиназы

вождается активацией факторов транскрипции, каскада каспаз с последующей экспрессией генов матриксных металлопротеиназ, цитокинов-шаперокинов, дезорганизующих экстрацеллюлярный матрикс и запускающих один или несколько путей апоптоза [9, 22, 29, 40].

Ключевым сигнальным путём в патогенезе ОА признан путь нуклеарного фактора  $\text{kb}$  (NF- $\text{kb}$  — от англ. nuclear factor  $\text{kb}$ ), запускающего процессы деградации внеклеточного матрикса. Нуклеарный фактор транскрипции существует в неактивированном состоянии совместно с цитозольным ингибиторным белком I $\text{kb}$ , обеспечивающим баланс активности NF- $\text{kb}$  [40]. При взаимодействии одного из факторов стресса, например интерлейкина-1 или фактора некроза опухоли  $\alpha$ , с мембранным рецептором хондроцита происходит связывание лиганда рецептора с белком интегрином и ядерным модулином [3], что в свою очередь активирует ИКК-киназу, фосфорилирующую I $\text{kb}$ . Таким образом, лишаясь ингибирующего влияния, активируется NF- $\text{kb}$  [36]. Как предполагают, Hsp27 ингибирует экспрессию белка модулина, препятствуя активации NF- $\text{kb}$  [29]. Общая схема регуляции внутриклеточной сигнализации представлена на рис. 1.

В том случае, если каскад каспаз всё же активируется и происходит фосфорилирование внутриклеточных белков, главным образом активных микрофиламентов, начинается экспрессия ядерного генома Hsp70 и других шаперонов [20]. Усиление шаперональной активности, как показали многочисленные исследования, универсально защищает цитоскелет клетки, предот-

вращая внешний путь апоптоза [23].

Активация Hsp представляется сложным многоуровневым процессом. Выделяют несколько механизмов активации Hsp. Так, в эксперименте Bianchi и соавт. (2014) воздействие интерлейкина-1 на здоровые хондроциты активировало HSP70 [6]. Этот процесс связан с активацией интегринов и модулинов при взаимодействии цитокинов с клеточной мембраной.

С другой стороны, изменение внеклеточного матрикса неизбежно приводит к повышению внутриклеточного содержания  $\text{Ca}^{2+}$ , что активирует индуцибельную фракцию Hsp70 [8]. Этот механизм реализуется посредством экспрессии факторов транскрипции шаперонов [24]. Считают, что активация Hsp27 происходит при фосфорилировании и олигомеризации их молекул [34].

Учитывая многоуровневое участие Hsp в патогенезе ОА, есть необходимость раскрытия механизмов их активации и участия в реализации сигнальных клеточных путей, что представляется полезным с позиций перспектив патогенетического влияния при ОА в терапевтических целях.

Оксидативный стресс — универсальный механизм повреждения клеток, осуществляющийся под воздействием активных форм кислорода. Данный феномен хорошо описан с позиций патогенеза ОА [21]. Большая часть исследователей склоняются к тому, что Hsp и sHsp защищают клетку от действия активных форм кислорода [22].

Данное свойство, как предполагают, осуществляется посредством активации или стабилизации шапероном глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы — фермента, продуктом

которого является восстановленная форма никотинамиддинуклеотидфосфата (НАДФН) [30]. Повышение уровня внутриклеточного НАДФН усиливает активность глутатион-редуктазы, что в свою очередь обеспечивает увеличение содержания глутатиона.

Ранее полагали, что антиоксидантный эффект присущ исключительно Hsp27, но исследования последних лет подтвердили антиоксидантную активность и других Hsp [13]. Так, в клеточной культуре хондроцитов при воздействии  $H_2O_2$  наблюдают активацию внешнего пути апоптоза через каспазы 3 и 9. В свою очередь добавление к культуре клеток Hsp70 приводит к ингибированию данных проапоптотических протеаз [42]. Более того, последние данные Bianchi и соавт. (2014) опровергли активацию Hsp27 в культуре хондроцитов под воздействием окислительного стресса [6].

Интересно, что повышение концентрации продуктов гликолиза (метилгликокаля), наблюдаемого в раковых клетках и при сахарном диабете, приводит к депрессии Hsp27 [29], что, возможно, даёт объяснение агрессивному характеру течения дегенеративных заболеваний у пациентов с метаболическим фоном и подчёркивает необходимость выделения метаболических фенотипов в стратификации групп пациентов.

Одна из перспективных моделей развития ОА — гидродинамический стресс. Известно, что баротравма приводит к активации гидростатического активированного фактора (Hif-2 $\alpha$ ), который играет важную роль в прогрессировании ОА. Далее активируется Nf-kb, что приводит к экспрессии матричных металлопротеиназ 3, 9 и 13. Причём малое давление (5 мПа) вызывает экспрессию генов Hif-2 $\alpha$  и матричных металлопротеиназ 13 и 3 при нормальной концентрации Nf-kb и Hsp70. Повышение давления до 50 мПа приводит к полной активации Nf-kb и Hsp70 [14]. Данное обстоятельство подтверждает тесную связь основного сигнального пути и Hsp70, с одной стороны, а с другой — позволяет предположить альтернативные (множественные) пути внутриклеточной сигнализации в зависимости от действующего фактора и его силы, реализующиеся, очевидно, с участием других Hsp или в условиях их дефицита.

Один из ключевых факторов риска прогрессирования ОА — старение [7]. Первостепенным патофизиологическим механизмом в данной ситуации становится усиление проапоптотических влияний на клетку в условиях низких репаративных возможностей [27]. Действительно при ОА наблюдают снижение количества пролиферирующих хондроцитов и внеклеточного матрикса.

В условиях старения любые патологические внешние воздействия на Fas-Apo-1-рецепторы приводят к активации апоптосом, выходу цитохрома С из митохондрий, активации каспаз [11, 29]. Эти процессы осуществляются посредством нескольких сигнальных путей, включающих ERK, MAPK (JNK и p53) [11, 33].

Вместе с тем полноценная активация Hsp70 и 90 способствует угнетению митохондриального пути апоптоза [5]. После преодоления клеткой определённого числа делений она утрачивает способность адекватно активировать шаперональную деятельность. Однако нужно отметить, что доказанный факт снижения экспрессии Hsp по мере старения до настоящего времени объяснить не удалось.

Микрорекристаллизация суставного хряща, патогенез которой ещё предстоит уточнить, — доказанный участник патогенеза ОА [2]. Феномен апоптоза хондроцитов, подвергшихся патологической дифференцировке, — способ препятствия развитию микрорекристаллического стресса [37]. Появление кристаллов гидроксиапатита в межклеточном матриксе сопряжено с гипертрофической дифференцировкой хондроцитов, снижением их пролиферации в условиях множественного стресса.

Условия для гипертрофической дифференцировки хондроцитов создаёт Hsp70, который препятствует влиянию факторов внешней среды и запуску апоптоза [16]. Это обстоятельство подтверждает тот факт, что Hsp28 и 70 экспрессируются в области гипертрофированной субпопуляции хондроцитов в области ростовой пластинки хряща, в зоне кальцификации на границе с субхондральной костью [39]. Очевидно, что шапероны принимают непосредственное участие в формировании микрорекристаллизации экстрацеллюлярного матрикса за счёт угнетения апоптоза патологической популяции хондроцитов в области ростовой пластинки.

Резюмируя изложенное, нужно признать недооценённый вклад Hsp в процессы внутриклеточной сигнализации при ОА. Hsp выполняют функции адаптации и защиты от факторов внешней среды, а с другой стороны — обеспечивают поддержание гипертрофического фенотипа хондроцитов и ингибирование апоптоза, то есть являются непосредственными участниками патогенеза ОА.

Не менее важна функциональная специфичность шаперонов в процессах внутриклеточной сигнализации. Учитывая сложность патогенеза ОА, в перспективе предстоит расшифровать роль отдельных Hsp. Интересным представляется выявление у Hsp функции биомаркёров деградации суставного хряща при ОА. В связи с этим можно предположить, что нарушение функциональной активности шаперонов может приводить к развитию и прогрессированию ОА. Однако направленность сдвигов шаперональной активности при ОА ещё предстоит уточнить, что будет способствовать более детальной субтиповой дискриминации пациентов по уровню активности Hsp.

Большой интерес с практической точки зрения представляют шапероны с массой 27 и 70 кДа, которые продемонстрировали некоторые свои эффекты во внутриклеточной сигнализации при ОА и могут быть использованы для

таргетной терапии. Важность изучения данного аспекта патогенеза ОА продиктована связью Нсп со многими патогенетическими каскадами, такими как окислительный стресс, старение, феномен микрокристаллического повреждения. Терапевтический эффект может быть использован на уровне универсальной внутриклеточной регуляции по принципу ингибирования или стимулирования шаперональной активности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кабалык М.А., Дубиков А.И., Петрикеева Т.Ю. и др. Феномен микрокристаллического стресса при остеоартрозе. *Тихоокеан. мед. ж.* 2014; 1: 70–74. [Kabalik M.A., Dubikov A.I., Petrikeeva T.Y. et al. Osteoarthritis and microcrystalline stress phenomenon. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; 1: 70–74. (In Russ.)]
2. Кабалык М.А., Дубиков А.И., Петрикеева Т.Ю. Методы обнаружения кристаллов в суставном хряще: Status praesens. Часть 1. *Науч.-практ. ревматол.* 2012; 52 (3): 87–91. [Kabalik M.A., Dubikov A.I., Petrikeeva T.Y. Methods for detection of crystals in the joints: Status praesens. Part I. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2012; 52 (3): 87–91. (In Russ.)]
3. Панасенко О.О., Ким М.В., Гусев Н.Б. Структура и свойства малых белков теплового шока. *Успехи биологич. хим.* 2003; 43: 59–98. [Panashenko O.O., Kim M.V., Gusev N.B. The structure and properties of small heat shock proteins. *Uspekhi biologicheskoy khimii*. 2003; 43: 59–98. (In Russ.)]
4. Antonelli M.C., Starz T.W. Assessing for risk and progression of osteoarthritis: the nurse's role: understanding pathophysiology, epidemiology, and risk will aid nurses who are seeking to expand their role in management. *Orthop. Nurs.* 2012; 31 (2): 98–102.
5. Asea A., Kabingu E., Stevenson M.A., Calderwood S.K. HSP70 peptide-bearing and peptide-negative preparations act as chaperokines. *Cell Stress Chaperones*. 2000; 5 (5): 425–431.
6. Bianchi A., Moulin D., Hupont S. et al. Oxidative stress-induced expression of HSP70 contributes to the inhibitory effect of 15d-PGJ2 on inducible prostaglandin pathway in chondrocytes. *Free. Radic. Biol. Med.* 2014; 76: 114–126.
7. Cakir S., Hegguler S., Ozturk C. et al. Efficacy of therapeutic ultrasound for the management of knee osteoarthritis: a randomized, controlled, and double-blind study. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2014; 93 (5): 405–412.
8. Cerella C., Diederich M., Ghibelli L. The dual role of calcium as messenger and stressor in cell damage, death, and survival. *Int. J. Cell. Biol.* 2010; 2010: 1–14.
9. Charette S.J., Lavoie J.N., Lambert H., Landry J. Inhibition of Daxx-mediated apoptosis by heat shock protein 27. *Mol. Cell. Biol.* 2000; 20 (20): 7602–7612.
10. Gabay O., Clouse K.A. Epigenetics of cartilage diseases. *Joint Bone Spine*. 2015 Dec. 23. pii: S1297-319X(15)00283-3. [Epub ahead of print.]
11. Garrido C., Bruey J.M., Fromentin A. et al. HSP27 inhibits cytochrome c-dependent activation of procaspase-9. *FASEB J.* 1999; 13 (14): 2061–2070.
12. Hsu H.C., Chang W.M., Wu J.Y. et al. Folate deficiency triggered apoptosis of synoviocytes: Role of overproduction of reactive oxygen species generated via NADPH oxidase / Mitochondrial complex II and calcium perturbation. *PLoS One*. 2016; 11 (1): e0146440.
13. Huot J., Houle F., Spitz D.R., Landry J. HSP27 phosphorylation-mediated resistance against actin fragmentation and cell death induced by oxidative stress. *Cancer Res.* 1996; 56 (2): 273–279.
14. Inoue H., Arai Y., Kishida T. et al. Hydrostatic pressure influences HIF-2 alpha expression in chondrocytes. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16 (1): 1043–1050.
15. Kabalyk M., Dubikov A., Petrikeeva T. et al. Phenomenon of cartilage micro-crystallization in hip osteoarthritis and avascular necrosis of the femoral head. *Eur. J. Int. Med.* 2013; 24: 117.
16. Lambrecht S., Verbruggen G., Elewaut D., Deforce D. Differential expression of alpha B-crystallin and evidence of its role as a mediator of matrix gene expression in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2009; 60 (1): 179–188.
17. Lee G.J., Roseman A.M., Saibil H.R., Vierling E. A small heat shock protein stably binds heat-denatured model substrates and can maintain a substrate in a folding-competent state. *EMBO J.* 1997; 16 (3): 659–671.
18. Lindner R.A., Carver J.A., Ehrnsperger M. et al. Mouse Hsp25, a small shock protein. The role of its C-terminal extension in oligomerization and chaperone action. *Eur. J. Biochem.* 2000; 267 (7): 1923–1932.
19. Lindner R.A., Kapur A., Carver J.A. The interaction of the molecular chaperone, alpha-crystallin, with molten globule states of bovine alpha-lactalbumin. *J. Biol. Chem.* 1997; 272 (44): 27722–27729.
20. Lindquist S., Kim G. Heat-shock protein 104 expression is sufficient for thermotolerance in yeast. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996; 93 (11): 5301–5306.
21. Malfait A.M. Osteoarthritis year in review 2015: biology. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016; 24 (1): 21–26.
22. Mehlen P., Kretz-Remy C., Prévile X., Arrigo A.P. Human hsp27, Drosophila hsp27 and human alpha B-crystallin expression-mediated increase in glutathione is essential for the protective activity of these proteins against TNF alpha-induced cell death. *EMBO J.* 1996; 15 (11): 2695–2706.
23. Mehlen P., Mehlen A., Godet J., Arrigo A.P. Hsp27 as a switch between differentiation and apoptosis in murine embryonic stem cells. *J. Biol. Chem.* 1997; 272 (50): 31 657–31 665.
24. Mehlen P., Prévile X., Chareyron P. et al. Constitutive expression of human hsp27, Drosophila hsp27, or human alpha B-crystallin confers resistance to TNF- and oxidative stress-induced cytotoxicity in stably transfected murine L929 fibroblasts. *J. Immunol.* 1995; 154 (1): 363–374.
25. Mehlen P., Schulze-Osthoff K., Arrigo A.P. Small stress proteins as novel regulators of apoptosis. Heat shock protein 27 blocks Fas/APO-1- and staurosporine-induced cell death. *J. Biol. Chem.* 1996; 271 (28): 16 510–16 514.
26. Miron T., Vancampennolle K., Vandekerckhove J. et al. A 25 kD inhibitor of actin polymerization is a low molecular mass heat shock protein. *J. Cell. Biol.* 1991; 114 (2): 255–261.
27. Njemini R., Lambert M., Demanet C.H., Mets T. Heat shock protein 32 in human peripheral blood mononuclear cells: effect of aging and inflammation. *J. Clin. Immunol.* 2005; 25 (5): 405–417.
28. Plater M.L., Goode D., Crabbe M.J. Effects of site-directed mutations on the chaperone-like activity of alpha B-crystallin. *J. Biol. Chem.* 1996; 271 (45): 28 558–28 566.
29. Pollack M., Phaneuf S., Dirks A., Leeuwenburgh C. The role of apoptosis in the normal aging brain, skeletal muscle, and heart. *Ann. NY Acad. Sci.* 2002; 959: 93–107.
30. Prévile X., Salvemini F., Giraud S. et al. Mammalian small stress proteins protect against oxidative stress through their ability to increase glucose-6-phosphate dehydrogenase activity and by maintaining optimal cellular detoxifying machinery. *Exp. Cell. Res.* 1999; 247 (1): 61–78.
31. Rao P.V., Horwitz J., Zigler J.S.Jr. Chaperone-

like activity of alpha-crystallin. The effect of NADPH on its interaction with zeta-crystallin. *J. Biol. Chem.* 1994; 269 (18): 13 266–13 272.

32. Rasaputra K.S., Liyanage R., Lay J.O.Jr. et al. Effect of thiram on avian growth plate chondrocytes in culture. *J. Toxicol. Sci.* 2013; 38 (1): 93–101.

33. Sugden P.H., Clerk A. «Stress-responsive» mitogen-activated protein kinases (c-Jun N-terminal kinases and p38 mitogen-activated protein kinases) in the myocardium. *Circ. Res.* 1998; 83 (4): 345–352.

34. Sugiyama Y., Suzuki A., Kishikawa M. et al. Muscle develops a specific form of small heat shock protein complex composed of MKBP/HSPB2 and HSPB3 during myogenic differentiation. *J. Biol. Chem.* 2000; 275 (2): 1095–1104.

35. Suzuki T., Segami N., Nishimura M. et al. Analysis of 70 kD heat shock protein expression in patients with internal derangement of the temporomandibular joint. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2000; 29 (4): 301–304.

36. Terzuoli E., Meini S., Cucchi P. et al. Antagonism of bradykinin B2 receptor prevents inflammatory responses in human endothelial cells by quenching the NF-kb pathway activation. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e84358.

37. Tiffée J.C., Griffin J.P., Cooper L.F. Immunocalcification of stress proteins and extracellular matrix proteins in the rat tibia. *Tissue. Cell.* 2000; 32 (2): 141–147.

38. Tissieres A., Mitchell H.K., Tracy U.M. Protein synthesis in salivary glands of drosophila melanogaster. *J. Molec. Biol.* 1974; 84 (3): 389–398.

39. Vanmuylder N., Evrard L., Dourov N. Strong expression of heat shock proteins in growth plate cartilage, an immunohistochemical study of HSP28, HSP70 and HSP110. *Anat. Embryol. (Berl.)*. 1997; 195 (4): 359–362.

40. Yang R.C., Chang C.C., Sheen J.M. et al. Davallia bilabiata inhibits TNF- $\alpha$ -induced adhesion molecules and chemokines by suppressing IKK/NF-kappa B pathway in vascular endothelial cells. *Am. J. Chin. Med.* 2014; 42 (6): 1411–1429.

41. Yang X., Khosravi-Far R., Chang H.Y., Baltimore D. Daxx, a novel Fas-binding protein that activates JNK and apoptosis. *Cell.* 1997; 89 (7): 1067–1076.

42. Yoda M., Sakai T., Mitsuyama H. et al. Geranylgeranylacetone suppresses hydrogen peroxide-induced apoptosis of osteoarthritic chondrocytes. *J. Orthop. Sci.* 2011; 16 (6): 791–798.

УДК 616.22-009.11-031.5: 616-007.271-089

## ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ДВУСТОРОННИХ ПАРАЛИТИЧЕСКИХ СТЕНОЗОВ ГОРТАНИ

Азим Халидович Алиматов\*

Казанская государственная медицинская академия, г. Казань, Россия

Поступила 04.05.2016; принята в печать 10.06.2016.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2016-749

Срединные стенозы гортани, возникающие вследствие пареза или паралича голосовых складок, — наиболее тяжёлая патология в плане инвалидизации, сложности лечения и дальнейшей реабилитации. На фоне высокой хирургической активности на близлежащих к гортани органах наблюдается увеличение числа пациентов с данной патологией. Описаны основные хирургические подходы в лечении двусторонних паралитических стенозов гортани. Выделено два основных варианта оперативных вмешательств: статические — направленные на механическое расширение просвета дыхательных путей, динамические (функциональные) — направленные на восстановление подвижности голосовой складки. При рассмотрении вариантов, направленных на механическое расширение просвета гортани, традиционно используют хирургический метод. Большинство авторов для расширения просвета гортани пошли путём удаления её анатомических образований — голосовых складок, черпаловидных хрящей или и тех, и других одновременно. Однако при этих методах возможны рубцовые изменения при нарушении целостности слизистой оболочки с рецидивом стеноза, прорезывание лигатур с возвратом голосовых складок в исходное положение при латерофиксации. В ряде оперативных методик отмечают высокую травматичность, техническую сложность исполнения, а также нарушение защитной функции гортани. Из динамических методов описаны нейропластика с попыткой восстановления иннервации мышц гортани путём ушивания перерезанной части нерва «конец в конец» и «конец в бок»; миопластика, где для восстановления подвижности голосовых складок использовали близлежащие мышцы шеи; нейромышечная пластика, когда реиннервацию производили с помощью нервно-мышечного лоскута. Методы функциональны, однако имеют свои недостатки. Показана необходимость дальнейшего поиска эффективных методов лечения.

**Ключевые слова:** паралич голосовых складок, срединный стеноз гортани, хирургические способы лечения.

### METHODS OF SURGICAL TREATMENT OF BILATERAL PARALYTIC LARYNGEAL STENOSIS

A.Ch. Alimov

Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

Median stenosis of the larynx, occurring due to paresis or paralysis of the vocal cords, is the most severe pathology in terms of disablement, the treatment complexity and further rehabilitation. Amid the high surgical activity on the organs surrounding larynx, an increase in patients with this pathology is observed. The main surgical approaches in the treatment of bilateral paralytic laryngeal stenosis are described. Two main variants of surgical interventions are emphasized: static — aimed at mechanical expansion of airway lumen, dynamic (functional) — aimed at vocal cord mobility restoration. In considering options aimed at the mechanical expansion of the laryngeal lumen, surgical technique is conventionally used. Most of the authors used removal of the anatomical structures of the larynx to expand its lumen — the vocal cords, arytenoid cartilage, or both at the same time. However, when using these methods, there are possibility of cicatricial changes in violation of the mucosal integrity with recurrent stenosis, eruption of ligatures