

УДК 577.115.3: 616-092

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-01>

Особенности липидного метаболизма при синдроме полиорганной недостаточности: причины и следствия возникших изменений обмена

А. Н. Осипенко¹, С. А. Точило^{2,3}, А. В. Марочков^{2,3}

¹Могилевский государственный университет имени А. А. Кулешова, г. Могилев, Беларусь

²Могилевская областная клиническая больница, г. Могилев, Беларусь

³Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Беларусь

Резюме

В обзоре представлены данные различных исследователей, в том числе и авторов данной статьи, касающиеся роли нарушения обмена липидов, а также причин, их вызвавших, в формировании синдрома полиорганной недостаточности (СПОН). Приводятся сведения о вкладе интенсивного липолиза в жировых депо в развитие иммунного ответа, а также в формирование острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и острого повреждения почек. Характеризуется вклад интенсивного липолиза в процесс изменения состава жирных кислот плазмы крови. Показано значение интенсификации окислительного метаболизма арахидоновой кислоты крови в развитии расстройств кровообращения и возникновении системного воспаления. Описано изменение липидного метаболизма эритроцитарных мембран и его влияние на гемодинамику. Охарактеризована связь между нарушением липидного метаболизма, расстройством функции клеточных мембран и их последствиями, включая развитие некротических процессов в тканях. Обращается особое внимание на значение снижения содержания общего холестерина, а также холестерина липопротеинов высокой, низкой и очень низкой плотности в формировании СПОН, в частности, описываются предлагаемые пути влияния дефицита холестерина на прогрессирование органной дисфункции. Приводятся данные об изменении содержания модифицированных липопротеинов, а также фосфолипидов и триглицеридов в плазме крови при СПОН. Отмечается наличие и вероятная роль дефицита плазмалогенов плазмы крови в органных нарушениях при СПОН. Рассматривается вопрос о функционально-метаболической роли дисфункции пероксисом и митохондрий в патогенезе СПОН. Приведено обоснование важности контроля показателей липидного метаболизма при оценке тяжести состояния пациентов с наличием СПОН.

Ключевые слова: липиды, метаболизм, синдром полиорганной недостаточности, сепсис

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочитали и одобрили финальную версию для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Осипенко АН, Точило СА, Марочков АВ. Особенности липидного метаболизма при синдроме полиорганной недостаточности: причины и следствия возникших изменений обмена. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(3):7–16. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-01>

Features of lipid metabolism in multiple organ dysfunction syndrome: causes and consequences of the resulting metabolic changes

Alexander N. Osipenko¹, Siarhei A. Tachyla^{2,3}, Alexey V. Marochkov^{2,3}

¹Mogilev State A. Kuleshov University, Mogilev, Belarus

²Mogilev Regional Clinical Hospital, Mogilev, Belarus

³Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

Abstract

The review presents data from various researchers, including the authors of this article, regarding the role of lipid metabolism disorders, as well as the causes that caused them in the formation of multiple organ dysfunction syndrome (MODS). Information is provided on the contribution of intense lipolysis in fat depots to the development of the immune response, as well as the formation of acute respiratory distress syndrome and acute kidney injury. The contribution of intense lipolysis to the process of changing the composition of fatty acids in blood plasma is characterized. The impor-

tance of intensifying the oxidative metabolism of arachidonic acid in the blood in the development of circulatory disorders and the occurrence of systemic inflammation is shown. Changes in lipid metabolism of erythrocyte membranes and its effect on hemodynamics are described. The relevance between disorders of lipid metabolism, dysfunction of cell membranes and their consequences, including the development of necrotic processes in tissues, has been characterized. Particular attention is paid to the importance of reducing the content of total cholesterol, as well as high-, low- and very low-density lipoprotein cholesterol in the formation of MODS, in particular, the proposed ways of influencing cholesterol deficiency on the progression of organ dysfunction are described. Data are provided on changes in the content of modified lipoproteins, as well as phospholipids and triglycerides in the blood plasma during MODS. The presence and probable role of plasma plasmalogen deficiency in organ disorders in MODS is noted. The problem of functional and metabolic role of peroxisome and mitochondria dysfunction in the pathogenesis of MODS is considered. The rationale for the importance of monitoring lipid metabolism parameters when assessing the severity of the condition of patients with MODS is provided.

Keywords: *lipids, metabolism, multiple organ dysfunction syndrome, sepsis*

Author contributions. All authors made significant contributions to the search and analytical work and preparation of the article; read and approved the final version before publication.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: *Osipenko AN, Tachyla SA, Marochkov AV. Features of lipid metabolism in multiple organ dysfunction syndrome: causes and consequences of the resulting metabolic changes. Health and Ecology Issues. 2024;21(3):7–16. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-01>*

Введение

Синдром полиорганной недостаточности представляет собой тяжелую неспецифическую стресс-реакцию организма, которая характеризуется недостаточностью двух и более функциональных систем, универсальным поражением всех органов, тканей организма, агрессивными медиаторами критического состояния с временным преобладанием симптомов той или иной органной недостаточности [1]. Основными причинами СПОН являются септическая инфекция, тяжелая травма, глубокая ишемия, шок, обширные ожоги, тяжелый панкреатит, объемное хирургическое вмешательство [2].

При развитии СПОН отмечаются существенные изменения липидного метаболизма [4–6]. Эти изменения, а также причины, их вызвавшие, могут приводить к расстройству органной функции. Кроме того, сдвиги в липидном составе плазмы крови могут оказаться важным диагностическим инструментом для оценки состояния пациентов, а также указывать на конкретные патологические изменения в организме при СПОН [5, 6]. Изучение таких изменений может способствовать разработке новых способов терапии СПОН, дополняющих уже существующие и основанных на более глубоком понимании патогенеза этого синдрома.

Физиологическое и патологическое значение липолиза при СПОН

Синдром полиорганной недостаточности сопровождается ростом катаболических реакций, повышающих вклад эндогенных источников жиров, белков и углеводов в метаболизм. Одним

из важных элементов увеличения катаболизма является рост активности липолиза в жировых депо организма [6, 7]. При этом триглицериды (ТГ) распадаются на свободные жирные кислоты (СЖК), которые поступают в кровоток и затем используются другими тканями в качестве важнейших энергетических субстратов [6–9]. Их использование тканями и органами позволяет организму компенсировать возросшие энергетические затраты, вызванные функциональным напряжением систем организма, ответственных за жизнеобеспечение, восстановление и компенсацию функций, регенерацию тканей, поддержание воспаления и иммунных реакций [7].

Ранее авторами данной статьи было показано [10], что высокая активность липолиза депонированных нейтральных жиров на фоне СПОН приводит к полуторакратному увеличению долей пальмитолеиновой ($C_{16:1}$) и олеиновой ($C_{18:1}$) мононенасыщенных жирных кислот (МНЖК) в составе жирных кислот плазмы крови. Это происходит на фоне снижения в плазме крови процентного содержания полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Мононенасыщенные жирные кислоты, в основном за счет олеиновой ($C_{18:1}$) кислоты, количественно преобладают в жировой ткани (составляют около половины от общей суммы жирных кислот) и при липолизе в большем количестве, нежели иные жирные кислоты, поступают в кровоток. В результате чего, как свидетельствуют полученные нами данные [10–12], их процентное содержание в плазме крови повышается одновременно с ростом активности липолиза. Таким образом, по доле МНЖК в общей сумме жирных кислот плазмы крови можно оценивать интен-

сивность липолиза и проводить диагностику синдрома гиперметаболизма у пациентов в тяжелом состоянии. При этом более выраженному усилению липолиза будет сопутствовать более существенный рост доли МНЖК [10–12].

Возросшее при интенсивном липолизе поступление СЖК из жировых депо должно сопровождаться их повышенным окислением. Для этого необходимы соответствующие уровни доставки кислорода к тканям и его утилизации клетками. Снижение периферического кровотока, а также общее снижение функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем при СПОН, вызывая тканевую гипоксию, не позволяют в полной мере использовать поступающие в кровоток СЖК для покрытия затрат энергии. В результате, несмотря на рост липолиза при СПОН, в клетках наблюдается нарушение β -окисления жирных кислот, а недостаточность кислородного пути окисления энергетических субстратов при СПОН компенсируется усилением анаэробного метаболизма. Таким образом, терапия описанных метаболических нарушений возможна лишь с одновременным устранением кислородного дефицита в тканях. Снижение уровня β -окисления жирных кислот также связывают с уменьшением активности пути биохимических превращений, вызываемых стимуляцией рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами α (PPAR – peroxisome proliferator-activated receptors) [6, 7]. Считается, что экспрессия PPAR- α регулирует процессы внутриклеточного синтеза и окисления ЖК в митохондриях и пероксисомах, поддерживая оптимальный уровень потребления энергии клеткой [13–40].

В условиях недостаточного окисления СЖК происходит их накопление в виде нейтральных липидов. Например, при сепсисе выявлено накопление жиров в печени, почках и сердечной мышце. Кроме того, накопление поступающих в клетки СЖК приводит к развитию липотоксичности (повреждению клеток в результате накопления промежуточных продуктов липидообразования в тканях, отличных от жировой) [7].

Важность интенсивного липолиза также состоит в том, что он, приводя к высвобождению СЖК в кровоток, может оказывать влияние на воспалительный процесс. От того, какие жирные кислоты иммунные клетки используют для обеспечения своих метаболических потребностей, зависит их функциональная активность. В своей статье А. Hosseinzadeh и соавт. [14] показали, что высвобождающаяся при интенсивном липолизе олеиновая ($C_{18:1}$) кислота может благоприятствовать иммунному ответу, усиливая дифференцировку лимфоцитов в активирующие макрофаги

Т-хелперы типа Th1 и продуцирующие провоспалительные цитокины Т-хелперы типа Th17. Содержащаяся в жировых депо в достаточных количествах насыщенная пальмитиновая ($C_{16:0}$) жирная кислота усиливает воспаление, способствуя активации ядерного фактора транскрипции «каппа-би» (NF- κ B – nuclear factor kappa-B), контролирующего экспрессию генов иммунного ответа и продукции провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и интерлейкина 6. Она также способствует формированию Th1 и Th17 субпопуляций Т-хелперов [14]. Также действие жирных кислот на процессы метаболизма и воспаления обусловлено активацией и других факторов транскрипции, например, таких как рецепторы PPAR и белок, связывающий регуляторный элемент стерола (SREBP – sterol regulatory element-binding protein) [15].

Кроме влияния на иммунный ответ СЖК могут оказывать прямое антибактериальное действие, способствуя повышению сопротивляемости организма к инфекции. В своей статье А. P. Desbois и V. J. Smith [16] отмечают, что антибактериальные свойства СЖК, по-видимому, реализуются путем их дестабилизирующего влияния на клеточную мембрану бактерий с нарушением функционирования ее электрон-транспортной цепи процесса окислительного фосфорилирования.

Имеются данные о том, что СЖК вовлечены в патогенез ОРДС. Y. M. Arabi и соавт. [9] установили, что у пациентов в критическом состоянии, имевших высокие уровни СЖК, наблюдается более выраженная гипоксемия по сравнению с пациентами с нормальными уровнями СЖК. Считается, что СЖК увеличивают проницаемость аэрогематического барьера и тем самым способствуют альвеолярному отеку [9]. Такой эффект СЖК может быть связан с тем, что они, проникая в сурфактант, основу которого составляют фосфолипиды, нарушают его свойства. По данным F. Saitta с соавт. [17], ненасыщенные олеиновая ($C_{18:1}$), линолевая ($C_{18:2}$) и докозагексаеновая ($C_{22:6}$) СЖК (в их цис-конфигурации) оказывают дестабилизирующее воздействие на состоящие из фосфолипидов липосомы. Величина этого действия возрастает с увеличением числа двойных связей в молекуле жирной кислоты.

По данным А. Kamijo с соавт. [18], высокие уровни СЖК в плазме крови также приводят к повреждению канальцевого аппарата и интерстициальной ткани почек. При этом Y. M. Arabi и соавт. [9] пришли к выводу, что пациенты с более высокими значениями СЖК чаще нуждаются в заместительной почечной терапии.

Роль липидов в нарушении кровообращения и изменении мембран эритроцитов при СПОН

Считается, что одной из причин гипотонии при СПОН является нарушение метаболизма ПНЖК, характеризующееся ростом образования тромбоксана A_2 и простогландина I_2 из ω -6 арахидоновой ($C_{20:4}$) ПНЖК в условиях системного воспаления. Нарушение в образовании указанных эйкозаноидов также способствует развитию патологических изменений микроциркуляции, нарушению реологии крови и расстройствам гемокоагуляции по типу ДВС-синдрома [4, 6].

Интенсивный липолиз и насыщение кровотока МНЖК также может негативным образом сказаться на функции сосудов и процессах коагуляции крови. Введение определенной жирной кислоты в среду с культивируемыми эндотелиальными клетками приводит к ее аккумулярованию в липидах этих клеток [19]. При этом если жирные кислоты не подходят для синтеза эйкозаноидов, то их образование эндотелиоцитами снижается. Таким образом, рост относительного содержания МНЖК в плазме крови, приводя к аналогичному увеличению в клетках эндотелия, может вызывать изменения в продукции эйкозаноидов эндотелиоцитами.

Одной из причин расстройства микроциркуляции на фоне критических состояний является изменение структурно-функциональных свойств мембран эритроцитов. В своей работе Ю. П. Орлов [20] сделал вывод, что расстройства микроциркуляторного русла, лежащие в основе развития органных дисфункций при критических состояниях, во многом связаны с внутрисосудистым гемолизом эритроцитов. Помимо внутрисосудистого гемолиза, способствующего развитию анемии критических состояний, также отмечается рост агрегации эритроцитов, снижение их осмотической устойчивости и деформируемости [20, 21]. Подобные изменения эритроцитов вызывают ухудшение реологии крови в микрососудах. По мнению S. Dinkla с соавт. [21], на свойства эритроцитарных мембран при сепсисе и СПОН значительное влияние оказывает изменение их липидного состава. Связано это изменение с увеличенной активностью в плазме крови секреторной фосфолипазы A_2 (ФЛ A_2). Данные авторы показали, что инкубация эритроцитов здоровых людей в плазме крови пациентов с сепсисом в отличие от инкубации в плазме крови людей без патологии вызывает активный гидролиз фосфатидилхолина (ФХ) эритроцитов и образование из него лизофосфатидилхолина (лизоФХ). Кроме того, в наших исследованиях [22] было установлено, что в составе эритроцитов при СПОН про-

исходит снижение доли линолевой ($C_{18:2}$) ПНЖК, которая в этих клетках в основном содержится в составе ФХ. Под действием лизофосфолипазы D и лизофосфатидилхолинацилтрансферазы из лизоФХ образуется фактор, активирующий тромбоциты (ФАТ), в образовании которого также участвуют нейтрофилы, базофилы, тромбоциты и эндотелиоциты. В организме лизоФХ также быстро трансформируется в лизофосфатидную кислоту, способную запускать процессы эриптоза, индуцируя переход фосфатидилсерина с внутреннего на наружный липидный монослой мембраны эритроцитов [21, 23]. Высокое образование лизофосфатидной кислоты и ФАТ вызывает тромбогенные сдвиги в системе гемокоагуляции [23], также ФАТ вызывает вазодилатацию, способствуя развитию шока. Нами также было установлено [22], что на фоне активного поступления мононенасыщенных СЖК в кровоток при СПОН происходит увеличение доли пальмитолеиновой ($C_{16:1}$) МНЖК в эритроцитарных мембранах. Этот факт необходимо учитывать в свете данных о дестабилизирующем действии на клеточные мембраны ненасыщенных СЖК.

Роль метаболизма липидов в воспалении и клеточной гибели при СПОН

Накопление эндотоксинов и провоспалительных цитокинов в кровотоке приводит к росту фосфолипазной, циклооксигеназной и липооксигеназной активности, что вызывает повышение образования эйкозаноидов (простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов) и фактора активации тромбоцитов. При этом под действием ФЛ A_2 активно образуется арахидоновая ($C_{20:4}$) кислота, принадлежащая к классу ω -6 ПНЖК, становится предшественником обладающих преимущественно провоспалительными свойствами простагландинов 2-й серии (таких как простагландин E_2) и лейкотриенов 4-й серии (таких как лейкотриен B_4), а также активирующего агрегацию тромбоцитов тромбоксана A_2 . Из свободной эйкозапентаеновой ($C_{20:5}$) кислоты, относящейся к классу ω -3 ПНЖК, образуются обладающие преимущественно противовоспалительным действием простагландины 3-й серии и лейкотриены 5-й серии, а также тромбоксан A_3 , который обладает антиагрегационным по отношению к тромбоцитам действием. На начальных этапах септического процесса происходит активный выброс свободной арахидоновой ($C_{20:4}$) ПНЖК из клеточных мембран, что, прежде всего, ведет к бурному образованию провоспалительных простагландинов и лейкотриенов. При этом применение ω -3 эйкозапентаеновой ($C_{20:5}$) и докозагексаеновой ($C_{22:6}$), ω -6 γ -линоленовой ($C_{18:3}$) кислот положительно влияет на состояние пациентов с сепси-

сом и СПОН. Эти ПНЖК подавляют активность и продукцию интерлейкина 1-бета и ФНО- α , а также снижают инфильтрацию нейтрофилов [4, 6].

Стимулируют развитие воспалительного процесса, образуются в организме при проникновении патоген-ассоциированных молекулярных паттернов окисленные фосфолипиды, которые запускают молекулярные механизмы, приводящие к ингибированию действия противовоспалительного интерлейкина 10 [24]. Способствует повышению содержания медиаторов воспаления в кровотоке и дальнейшему усилению воспалительных реакций некротическая гибель клеток [8]. При этом важную роль в клеточной гибели и воспалении играет накопление кальция, поступающего в цитозоль через поврежденные клеточные мембраны. Высокое содержание ионизированного цитозольного кальция вызывает активацию кальцийзависимых фосфолипаз и протеаз с развитием процессов мембранодеструкции. Так, увеличение активности кальцийзависимой ФЛ A_2 ведет к распаду диацилглицерофосфолипидов мембран с образованием лизоглицерофосфолипидов и оказывающих мембранодеструктивное действие СЖК. При этом образующаяся арахидоновая ($C_{20:4}$) СЖК (одна из основных ПНЖК, высвобождающихся при действии ФЛ A_2 на фосфолипиды) может переходить в провоспалительные простагландины [4, 6, 8]. Кальций-зависимому фосфолиполизу также подвергаются мембраны митохондрий, что приводит к нарушению функционирования ее дыхательной цепи с активизацией свободнорадикального повреждения мембранных липидов и развитием дефицита АТФ [8, 25]. Следует также отметить, что высокая активность ФЛ A_2 вызывает деструкцию сурфактанта, повреждение легких и играет важную роль в развитии ОРДС [26].

Липопротеины, холестерин, триглицериды и плазмалогены при СПОН

Вследствие выхода в кровь различных гидролитических ферментов при нарушении целостности клеточных мембран, а также в результате повышенной продукции в организме свободных радикалов при СПОН происходит повышенная модификация (в том числе окислительная) липопротеинов плазмы крови. Модифицированные липопротеины могут транспортировать в ткани афизиологические липиды, инициируя с их участием патологические реакции. Изменения в составе липидов плазмы крови также могут отражаться на составе мембранных липидов и, как следствие, приводить к нарушению функционального состояния клеток. На состав и свойства липопротеинов крови влияет патологический характер функционирования печени, синтезиру-

ющей для нужд организма различные липиды и образующей липопротеины [5, 6]. Учитывая, что печень является ключевым органом в катаболизме хиломикронов, высокий уровень которых вызывает липемию, следовательно изменение печеночного метаболизма может являться одной из причин наблюдающегося при СПОН хилеза.

На фоне СПОН в плазме крови наблюдается понижение уровня фосфолипидов [6], а также существенное снижение содержания общего холестерина (ХС) [27, 28]. При этом уровень ХС в плазме крови отрицательно коррелирует с содержанием в ней маркеров острой фазы воспаления, таких как С-реактивный белок [27, 29]. Кроме того, падение уровня общего ХС плазмы крови ниже 2,6 ммоль/л или снижение его уровня в процессе лечения связано с заметным увеличением летальности при СПОН [30]. Снижение уровня общего ХС плазмы крови также сопряжено с риском развития СПОН после проведения абдоминальных хирургических вмешательств [3].

При сепсисе отмечается снижение в плазме крови уровня ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а также ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), при этом снижение уровня ХС ЛПВП более выражено, чем снижение ХС ЛПНП [27, 31]. Следовательно, развитие сепсиса сопряжено с нарушением обратного транспорта ХС (переноса ХС из периферических тканей в печень), так как ЛПВП играют ведущую роль в его осуществлении [27]. В работе M. Cirstea с соавт. [31] показано, что снижение уровня ХС ЛПВП является ранним прогностическим маркером развития органной дисфункции и смерти у пациентов с подозрением на сепсис. Предполагается, что ухудшение обратного транспорта ХС может снижать эффективность нейтрализации и выведения бактериальных эндотоксинов из кровотока, так как ХС и переносящие его липопротеины плазмы крови обладают свойством связывать липополисахарид (ЛПС) бактерий [27]. Такое связывание возможно благодаря наличию в молекуле ЛПС липидной части, называемой липид А и вызывающей значительные токсические эффекты в организме.

Показано, что ХС влияет на физические свойства двойного липидного слоя клеточных мембран и функциональную активность мембранных белков и тем самым во многом обуславливает протекание различных мембранных процессов. Кроме того, в мембранах клеток ХС совместно со сфингомиелином аккумулируется в липидных рафтах. Рафты представляют собой мембранные домены, в которых сосредоточено значительное количество рецепторов, а также белков-переносчиков и каналов. Все эти белковые молекулы обеспечивают восприятие клеткой различных

химических сигналов (включая адренэргические вещества), а также обеспечивают поддержание внутриклеточного гомеостаза. Таким образом, критическое снижение уровня ХС в плазме крови может способствовать нарушению функционирования клеточных мембран и расстройству функционального состояния клеток [27].

У ряда пациентов с сепсисом и СПОН развивается относительная недостаточность коры надпочечников (уровень кортизола заметно не увеличивается в ответ на дальнейший стресс) [27, 32]. При этом у пациентов в критическом состоянии с высокими концентрациями кортизола в плазме летальность ниже, чем у пациентов с низкими значениями кортизола, у которых по причине недостаточного вазопрессорного и кардиостимулирующего эффекта гормонов надпочечников чаще отмечается снижение сердечного выброса в сочетании с гиподинамическим типом кровообращения [32]. Учитывая, что кортизол является производным ХС, необходимы исследования активности образования этого гормона в зависимости от содержания ХС в плазме крови при СПОН. Hofmaenner D.A. и соавт. [27] высказали мнение, что снижение уровня ХС в крови при сепсисе приводит к нарушению синтеза его производных, в том числе кортизола, половых гормонов, витамина D и желчных кислот. При этом нарушение синтеза витамина D из ХС может приводить к нарушению кальций-фосфорного обмена. Кроме того, указывается, что изменение содержания окисленного холестерина может влиять на иммунный ответ. Причина снижения ХС при сепсисе и СПОН в настоящее время остается дискутируемой. В качестве вероятных путей развития гипохолестеринемии называются снижение синтеза ХС в печени, расстройство его транспорта в кровотоке, а также усиление выведения из организма [27].

Интенсивный липолиз способствует формированию наблюдающейся при СПОН гипертриглицеридемии. Это связано с тем, что в печени возрастает этерификация СЖК с образованием ТГ и повышенной продукцией липопротеинов очень низкой плотности. При этом гипертриглицеридемия способствует повышению свертываемости крови, что может негативно сказываться на развитии тромботических осложнений. Гиперпродукция цитокинов, наблюдающаяся при СПОН, подавляя активность липопротеинлипазы (прежде всего в жировой ткани и скелетной мускулатуре), также способствует снижению утилизации ТГ тканями и увеличению их содержания в кровотоке [6, 7]. Однако повышенное образование в печени ТГ из свободных жирных кислот крови может снижать описанные негативные действия СЖК.

Нами было установлено [10, 33], что особенностью СПОН является значительное снижение содержания плазмалогенов в плазме крови. Эти фосфолипиды [34] являются важной составляющей сурфактанта. Поэтому снижение активности их синтеза может способствовать развитию ОРДС. Кроме того, плазмалогены являются важным компонентом клеточных мембран, особенно мембран нервных клеток. Считается, что дефицит плазмалогенов в клеточных мембранах делает их уязвимыми к действию активных форм кислорода (АФК). Плазмалогены также являются важным компонентом липидных рафтов [34]. Снижение содержания плазмалогенов в головном мозге отмечается при таких заболеваниях, связанных с поражением нервной системы и расстройством ментального статуса, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и синдром Дауна. При этом следует учитывать, что плазмалогены в мозге содержат значительное количество докозагексаеновой ($C_{22:6}$) кислоты, которая крайне важна для нормального функционирования этого органа [34].

Функционально-метаболическая роль пероксисом и митохондрий в развитии СПОН

Дефицит плазмалогенов в плазме крови является важным признаком снижения функциональной активности пероксисом, которая определяет содержание этих соединений в тканях. В этих органеллах проходят важнейшие этапы синтеза плазмалогенов [34]. На основании установленного дефицита плазмалогенов на фоне СПОН мы сделали вывод о дисфункции этих органелл при данном синдроме [10, 33]. Максимальное количество пероксисом наблюдается в клетках печени, что связано с первостепенной ролью этого органа в процессах детоксикации [35]. В печени пероксисомы потребляют около 20 % всего поступающего кислорода, однако в отличие от митохондрий, в которых поглощенный кислород преимущественно переходит в перекись водорода [35]. Образование перекиси водорода в пероксисомах происходит в результате действия супероксиддисмутазы на генерируемый в этих органеллах супероксидный радикал. Продуцирующиеся в пероксисомах АФК используются для окисления проникающих в кровотоки токсинов, нейтрализуя их вредное действие. Недостаточная функция печени по обезвреживанию токсинов способствует увеличению их содержания в кровотоке [35]. Таким образом, пероксисомальная дисфункция может быть одной из причин нарушения процессов детоксикации при СПОН.

В настоящее время доказана первостепенная роль пероксисом в регуляции активности и продолжительности воспалительных процессов. Благодаря тому, что пероксисомальные оксидазы активно окисляют различные простагландины, лейкотриены и тромбоксаны, пероксисомы являются важнейшими органеллами, инактивирующими провоспалительные эйкозаноиды и тем самым снижающими активность системных воспалительных реакций [36, 37]. Нарушение функциональной активности пероксисом при критических состояниях может приводить к продлению и усилению воспаления, способствуя формированию неконтролируемого гиперовоспалительного процесса.

Развитие окислительного стресса во многом обусловлено нарушением соотношения генерации и нейтрализации АФК в пероксисомах и митохондриях. При этом защита клеток от токсического действия образующейся в организме перекиси водорода во многом обеспечивается пероксисомальными каталазами [35]. Таким образом, наступающая при СПОН дисфункция пероксисом и снижение их каталазной активности может быть одной из причин активации свободнорадикального окисления при СПОН.

Дисфункция пероксисом также может объяснить выявляющийся при СПОН дефицит ХС в плазме крови, так как активность его синтеза в печени зависит в том числе от функциональной активности этих органелл [38]. При участии пероксисом в организме также образуется значительное количество докозагексаеновой (C_{22:6}) ПНЖК, обладающей противовоспалительными свойствами, а также необходимой для клеточных мембран, особенно мембран нервных клеток [34].

Пероксисомы являются адаптательными органеллами, их количество и размеры изменяются в ответ на изменение параметров внутренней среды [35, 39]. Вызывают пролиферацию пероксисом рецепторы PPAR, которые преимущественно экспрессируются в тканях с высоким уровнем окисления жирных кислот (печени, сердце, скелетных мышцах, почках, сосудистой стенке) и вызывают усиление окисления жирных кислот [13]. Данный эффект связан с тем, что пероксисомальные ферменты катализируют окисление жирных кислот [35]. Поэтому дисфункция пероксисом может быть одной из причин ограничения окисления жирных кислот в тканях и увеличения оборота ТГ в кровотоке при СПОН.

Считается, что PPAR, помимо участия в процессах внутриклеточного синтеза и окисления ЖК в митохондриях и пероксисомах [13], также участвуют в ингибировании воспалительного процесса. Препараты, являющиеся агонистами или индуцирующие синтез PPAR- α и PPAR- γ

(например, фибраты, тиазолидиндионы, ибупрофен), способны снижать воспалительный ответ [13]. В то же время показано, что ЛПС обладают способностью сокращать экспрессию PPAR- α . У пациентов с септическим шоком описано значительное снижение экспрессии генов, принадлежащих к зависимому от PPAR- α сигнальному пути [7]. Кроме того, трансгенные мыши, в организме которых образуется больше PPAR- γ , и мыши, получающие агонист PPAR- γ , характеризуются лучшей выживаемостью на фоне введения эндотоксинов. Следует также отметить, что у этих мышей наблюдается повышение уровня гамма-коактиватора рецептора, активируемого пролифератором пероксисом – 1-альфа (PGC-1 α – peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha), который выступает в качестве главного фактора в активации биогенеза митохондрий, стимулируя их активность. При этом экспрессия PGC-1 α снижается под действием ЛПС. Таким образом, действие ЛПС может не только вызывать системный воспалительный процесс, но и способствовать угнетению тканевого дыхания. При этом необходимо отметить, что на фоне СПОН в условиях дефицита кислорода и воспаления возникают расстройства процессов тканевого дыхания, связанные со снижением функции митохондрий, результатом чего становится недостаточная продукция молекул АТФ и нарушение энергетического обеспечения пластических процессов в организме [7, 25]. Последнее также может вызвать снижение содержания ХС в плазме крови, так как биосинтез ХС – крайне энергозатратный процесс [27].

Митохондриальная дисфункция также может стать причиной развития вторичных органических повреждений. Например, если в условиях гипоксии развиваются повреждения митохондрий, то происходит запуск механизмов клеточной гибели [25, 40]. Для предупреждения подобных негативных процессов в клетках запускаются реакции адаптации к гипоксии [40]. В частности, запускается синтез белкового фактора, индуцируемый гипоксией 1-альфа (HIF-1 – Hypoxia-inducible factor 1-alpha), который вызывает транскрипцию генов, стимулирующих ангиогенез и эритропоэз, способствуя увеличению доставки кислорода в гипоксические области. Кроме того, по мнению J. W. Lee с соавт. [40], с целью экономии кислорода может происходить снижение уровня его утилизации тканями. Вполне вероятно, что в этих условиях может происходить снижение функции пероксисом как важных потребителей кислорода в клетках. Это может позволить компенсировать дефицит энергии, возникающий в клетках в условиях недостатка кислорода. Побочным эффектом такой адаптации будет нарушение детоксикации,

усугубление воспалительного процесса и другие описанные выше нарушения. Наличие подобного механизма может подтверждаться увеличением объемной плотности пероксисом при повышении концентрации кислорода в окружающей среде [39], а также взаимным функциональным влиянием этих органелл друг на друга, их совместным участием в ряде метаболических процессов и общностью первых этапов биогенеза [37].

Заключение

При СПОН существенно возрастает активность липолиза в жировых депо, что, с одной стороны, позволяет компенсировать энергетические затраты организма, а с другой – может способствовать развитию иммунного ответа, формированию дисфункции эндотелия, нарушению азрогематического барьера и повреждению канальцевого аппарата почек. Стресс-реакция, обуславливающая рост липолиза, также может стать одной из причин вторичных органных повреждений. Увеличение интенсивности липолиза в жировых депо сопровождается ростом процентного содержания мононенасыщенных жирных кислот в плазме крови, который может являться критерием оценки активности липолитического процесса. Интенсивный липолиз в жировых депо приводит к повышенному образованию липопротеинов очень низкой плотности и формированию гипертриглицеридемии, которая может способствовать развитию тромботических осложнений. Развитие СПОН также сопровождается снижением уровня общего холестерина плазмы крови, что может

отрицательно сказаться на функциях клеточных мембран, способствовать развитию надпочечниковой недостаточности с формированием гиподинамического типа кровообращения, а также может иметь ряд других негативных последствий. Расстройству гемодинамики также может способствовать нарушение структурно-функциональных свойств мембран эритроцитов, связанное с гидролизом мембранного фосфатидилхолина, и аккумуляция СЖК в эритроцитарных мембранах, а также активация каскада арахидоновой ($C_{20:4}$) кислоты. При этом образование провоспалительных простагландинов в результате интенсификации окислительного метаболизма арахидоновой ($C_{20:4}$) кислоты играет крайне важную роль в развитии системного воспаления, приводя к вторичным органным повреждениям.

В плазме крови у пациентов со СПОН также отмечается низкий уровень таких важных для клеточных мембран (особенно для мембран нервных клеток) и сурфактанта фосфолипидов, как плазмалогены. Данное снижение является одним из важнейших признаков пероксисомальной дисфункции, которая может играть существенную роль в развитии СПОН, так как пероксисомы необходимы для нормального метаболизма липидов, обезвреживания токсинов, регуляции воспаления и окислительного стресса. Учитывая, что пероксисомы в клетках утилизируют значительное количество кислорода, можно предположить, что их дисфункция отчасти обусловлена перераспределением кислорода в пользу митохондрий в условиях гипоксии тканей.

Список литературы / References

- Алимова Х.П., Алибекова М.Б. Полиорганная недостаточность: проблемы и современные методы лечения. *Вестник экстренной медицины*. 2019;12(1):75-80.
- Alimova HP, Alibekova MB. Multiple organ failure: problems and modern methods of treatment. *The Bulletin of Emergency Medicine*. 2019;12(1):75-80. (In Russ.)
- Семенов В.М., Щастный А.Т., Горбачев В.В., Дмитраченко Т.И., Мартов В.Ю., Егоров С.К. и др. Сепсис: пособие. Витебск: ВГМУ, 2020.
- Semenov VM, Shchastny AT, Gorbachev VV, Dmitrachenko TI, Martov VY, Egorov SK, et al. Sepsis: a manual. Vitebsk: VSMU, 2020. (In Russ.)
- Точило С.А. Предикторы развития синдрома полиорганной дисфункции у пациентов после абдоминальных хирургических вмешательств. *Новости хирургии*. 2017;25(5):494-502.
- Tachyla SA. Predictors for the development of multiple organ dysfunction syndrome in patients after abdominal surgery. *Novosti Khirurgii*. 2017;25(5):494-502. (In Russ.)
- Das UN. Infection, Inflammation, and Immunity in Sepsis. *Biomolecules*. 2023;13(9):1332. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom13091332>
- Илюкевич Г.В., Канус И.И., Хулуп Г.Я. Особенности нарушения метаболизма липидов и возможность их коррекции у больных с распространенным перитонитом. *Вестник интенсивной терапии*. 2002;(3):83-87.
- Ilyukevich GV, Kanus II, Khulup GY. Features of lipid metabolism disorders and the possibility of their correction in patients with widespread peritonitis. *Annals of Critical Care*. 2002;(3):83-87. (In Russ.)
- Власов А.П., Трофимов В.А., Аширов Р.З. Роль нарушений липидного гомеостаза в патогенезе перитонита. Саранск: Изд-во Мордов. ун-та, 2000.
- Vlasov AP, Trofimov VA, Ashirov RZ. The role of lipid homeostasis disorders in the pathogenesis of peritonitis. Saransk: Mordovian University Publishing House, 2000. (In Russ.)
- Wasyluk W, Zwolak A. Metabolic Alterations in Sepsis. *J Clin Med*. 2021;10(11):2412. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10112412>
- Kozlov AV, Grillari J. Pathogenesis of Multiple Organ Failure: The Impact of Systemic Damage to Plasma Membranes. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:806462. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.806462>
- Arabi YM, Tamimi W, Jones G, Jawdat D, Tamim H, Al-Dorzi HM, et al. Free Fatty Acids' Level and Nutrition in Critically Ill Patients and Association with Outcomes: A Prospective Sub-Study of PermiT Trial. *Nutrients*. 2019;11(2):384. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11020384>
- Osipenko AN, Marochkov AV. Blood plasma plasmalogen and fatty acids in multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Shock*. 2017;20(2):40-45.
- Tachyla S, Osipenko A, Tupitsyna O. Assessment of lipolysis activity by the composition of plasma fatty acids. *Intensive Care Medicine Experimental*. 2020;8(Suppl. 2):321-322.
- Osipenko AN, Orlov DA, Akulich NV. Changes in the fatty acid composition under conditions of polyneuropathy related to

- type 1 diabetes mellitus. *Neurophysiology*. 2012;44(6):487-489.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s11062-012-9323-8>
13. Christofides A, Konstantinidou E, Jani C, Boussiotis VA. The role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in immune responses. *Metabolism*. 2021;114:154338.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154338>
14. Hosseinzadeh A, Moogooei M, Mostafaei S, Rahavi H, Mansouri R, Soukhtehzari S, et al. Fatty Acids Effect on T Helper Differentiation in Vitro. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2016; 5(5-6):372-377.
DOI: <https://doi.org/10.11648/j.ijnfs.20160506.11>
15. Masi LN, Rodrigues AC, Curi R. Fatty acids regulation of inflammatory and metabolic genes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013;16(4):418-424.
DOI: <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32836236df>
16. Desbois AP, Smith VJ. Antibacterial free fatty acids: activities, mechanisms of action and biotechnological potential. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2010;85(6):1629-1642.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00253-009-2355-3>
17. Saitta F, Motta P, Barbiroli A, Signorelli M, La Rosa C, Janaszewska A, et al. Influence of Free Fatty Acids on Lipid Membrane-Nisin Interaction. *Langmuir*. 2020;36(45):13535-13544.
DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.0c02266>
18. Kamijo A, Kimura K, Sugaya T, Yamanouchi M, Hase H, Kaneko T, et al. Urinary free fatty acids bound to albumin aggravate tubulointerstitial damage. *Kidney Int*. 2002;62(5):1628-1637.
DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00618.x>
19. Kaduce TL, Spector AA, Bar RS. Linoleic acid metabolism and prostaglandin production by cultured bovine pulmonary artery endothelial cells. *Arteriosclerosis*. 1982;2(5):380-9.
DOI: <https://doi.org/10.1161/01.atv.2.5.380>
20. Орлов Ю.П. Внутрисосудистый гемолиз эритроцитов в развитии органных дисфункций при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2008;4(2):88-93.
Orlov YI. Intravascular hemolysis of red blood cells in the development of organ dysfunctions in critical conditions. *General Reanimatology*. 2008;4(2):88-93. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2008-2-88>
21. Dinkla S, van Eijk LT, Fuchs B, Schiller J, Joosten I, Brock R, et al. Inflammation-associated changes in lipid composition and the organization of the erythrocyte membrane. *BBA Clin*. 2016;5:186-92.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbacli.2016.03.007>
22. Osipenko A. Fatty acid composition of erythrocytes and blood plasma in multiple organ dysfunction syndrome. *American Journal of Bioscience and Bioengineering*. 2015;3(5):114-117.
DOI: <https://doi.org/10.11648/j.bio.20150305.25>
23. Chung SM, Bae ON, Lim KM, Noh JY, Lee MY, Jung YS, et al. Lysophosphatidic acid induces thrombogenic activity through phosphatidylserine exposure and procoagulant microvesicle generation in human erythrocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(2):414-421.
DOI: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000252898.48084.6a>
24. Di Gioia M, Poli V, Tan PJ, Spreafico R, Chu A, Cuenca AG, et al. Host-derived oxidized phospholipids initiate effector-triggered immunity fostering lethality upon microbial encounter. *bioRxiv*. 2023:2023.11.21.568047.
DOI: <https://doi.org/10.1101/2023.11.21.568047>
25. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence*. 2014;5(1):66-72.
DOI: <https://doi.org/10.4161/viru.26907>
26. Kitsioulis E, Tenopoulou M, Papadopoulos S, Lekka ME. Phospholipases A2 as biomarkers in acute respiratory distress syndrome. *Biomed J*. 2021;44(6):663-670.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bj.2021.08.005>
27. Hofmaenner DA, Kleyman A, Press A, Bauer M, Singer M. The Many Roles of Cholesterol in Sepsis: A Review. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(4):388-396.
DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.202105-1197TR>
28. Липницкий А.П., Марочков А.В., Морозов Д.П., Акулич Н.В., Жилинский Д.А., Шваленок В.В. Прогностическая ценность уровня холестерина у больных в критическом состоянии. *Здравоохранение*. 2012;(1):8-11.
Lipnitsky AL, Marochkov AV, Morozov DP, Akulich NV, Zhilinsky DA, Shvalenok VV. Prognostic value of cholesterol levels in critically ill patients. *Healthcare*. 2012;(1):8-11. (In Russ.).
29. Точило С.А., Марочков А.В., Ливинская В.А., Кизименко А.Н., Никитина Е.В. Прогностическая значимость различных биомаркеров в отношении синдрома полиорганной недостаточности у пациентов в абдоминальной хирургии. Биль, знеболення та інтенсивна терапія. 2020;91(2):87-96.
Tachyla SA, Marochkov AV, Livinskaya VA, Kizimenko AN, Nikitina EV. Prognostic value of various biomarkers for sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in abdominal surgery patients. *Pain, anesthesia and intensive care*. 2020;91(2):87-96. (In Russ.).
DOI: [https://doi.org/10.25284/2519-2078.2\(91\).2020.205604](https://doi.org/10.25284/2519-2078.2(91).2020.205604)
30. Fraunberger P, Nagel D, Walli AK, Seidel D. Serum cholesterol and mortality in patients with multiple organ failure. *Crit Care Med*. 2000;28(10):3574-3575.
DOI: <https://doi.org/10.1097/00003246-200010000-00047>
31. Cirstea M, Walley KR, Russell JA, Brunham LR, Genga KR, Boyd JH. Decreased high-density lipoprotein cholesterol level is an early prognostic marker for organ dysfunction and death in patients with suspected sepsis. *J Crit Care*. 2017;38:289-294.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.11.041>
32. Мальцева Л.А., Мосенцев Н.Ф., Лисничая В.Н., Левчук А.А. Кортикостероидная недостаточность при критических состояниях у взрослых пациентов. *Медицина неотложных состояний*. 2018;91(4):45-50.
Maltseva LA, Mosentsev NF, Lisnichaya VN, Levchuk AA. Corticosteroid deficiency in critically ill adults. *Emergency medicine*. 2018;91(4):45-50. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.4.91.2018.137855>
33. Осипенко А.Н., Марочков А.В., Акулич Н.В. Дисфункция пероксисом как одна из возможных причин развития синдрома полиорганной недостаточности. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2012;86(4-2):96-100.
Osipenko AN, Marochkov AV, Akulich NV. Dysfunction of peroxisomes as one of possible causes of development of multiple organ dysfunction syndrome. *Acta Biomedica Scientifica*. 2012;(4-2):96-100. (In Russ.).
34. Braverman NE, Moser AB. Functions of plasmalogen lipids in health and disease. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822(9):1442-1452.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.05.008>
35. Галочкин В.А., Агафонова А.В., Галочкина В.П., Черепанов Г.Г. Метаболические и регуляторные функции пероксисом (обзор). *Проблемы биологии продуктивных животных*. 2015;(1):5-24.
Galochkin VA, Agafonova AV, Galochkina VP, Cherepanov GG. Metabolic and regulatory functions of peroxisomes (review). *Problems of biology of productive animals*. 2015;(1):5-24. (In Russ.).
36. Di Cara F, Andreoletti P, Trompieri D, Vejux A, Bülow MH, Sellin J, et al. Peroxisomes in Immune Response and Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2019;20(16):3877.
DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20163877>
37. Bozelli JC, Azher S, Epanand R M. Plasmalogens and Chronic Inflammatory Diseases. *Frontiers in Physiology*. 2021;12:730829.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.730829>
38. Charles KN, Shackelford JE, Faust PL, Fliesler SJ, Stangl H, Kovacs WJ. Functional Peroxisomes Are Essential for Efficient Cholesterol Sensing and Synthesis. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:560266.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.560266>
39. Schrader M, Fahimi HD. Peroxisomes and oxidative stress. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1763:1755-1766.
40. Lee JW, Bae SH, Jeong JW, Kim SH, Kim KW. Hypoxia-inducible factor (HIF-1) alpha: its protein stability and biological functions. *Exp Mol Med*. 2004;36(1):1-12.
DOI: <https://doi.org/10.1038/emmm.2004.1>

Информация об авторах / Information about the authors

Осипенко Александр Николаевич, старший преподаватель кафедры естествознания, УО «Могилевский государственный университет имени А. А. Кулешова», Могилев, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8836-8990>

e-mail: alosipenko@yandex.ru

Точило Сергей Анатольевич, к.м.н., доцент, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, УЗ «Могилевская областная клиническая больница»; заведующий филиалом кафедр анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК и госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Могилев, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1659-5902>

e-mail: tsa80@inbox.ru

Марочков Алексей Викторович, д.м.н., профессор, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, УЗ «Могилевская областная клиническая больница»; профессор филиала кафедр анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК и госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Могилев, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5092-8315>

e-mail: marochkov@mail.ru

Alexander N. Osipenko, Senior Lecturer, Department of Natural Sciences, Mogilev State A. Kuleshov University, Mogilev, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8836-8990>

e-mail: alosipenko@yandex.ru

Siarhei A. Tachyla, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Anesthesiologist-Reanimatologist at the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Mogilev Regional Clinical Hospital, Head of the branch of Departments of Anesthesiology and Intensive Care with the course of Advanced Training and Retraining and the Department of Hospital Surgery with the course of Advanced Training and Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1659-5902>

e-mail: tsa80@inbox.ru

Alexey V. Marochkov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Anesthesiologist-Reanimatologist at the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Mogilev Regional Clinical Hospital, Professor of the branch of Departments of Anesthesiology and Intensive Care with the course of Advanced Training and Retraining and the Department of Hospital Surgery with the course of Advanced Training and Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5092-8315>

e-mail: marochkov@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Точило Сергей Анатольевич

e-mail: tsa80@inbox.ru

Siarhei A. Tachyla

e-mail: tsa80@inbox.ru

Поступила в редакцию / Received 21.12.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 20.02.2024

Принята к публикации / Revised 05.08.2024