

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ПАРАТИРЕОИДНОЙ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Представлены современные взгляды на трансплантацию паращитовидной железы в лечении гипопаратиреоза. Рассмотрены показания и противопоказания к пересадке, способы и разновидности трансплантации, проблемы отторжения трансплантата и иммуносупрессивной терапии.

Ключевые слова: гипопаратиреоз, аллотрансплантация, иммуносупрессия.

V. YA. Khryshchanovich, S. I. Tretyak, E. D. Mikhelis

THE TRENDS AND PERSPECTIVES OF PARATHYROID ALLOTRANSPLANTATION NOWADAYS

The article presents the modern views on the parathyroid transplantation in management of hypoparathyroidism. Indications and contraindications for transplantation, methods of transplantation, problems of transplant rejection and immunosuppressive therapy were reviewed.

Key words: hypoparathyroidism, allotransplantation, immunosuppression.

Паращитовидная железа, несмотря на весьма небольшой размер, является очень важным для организма анатомическим образованием, которого осуществляется регуляция фосфорно-кальциевого гомеостаза, процессов костеобразования и костной резорбции, мышечных сокращений. Паращитовидная железа, как эндокринный орган внутренней секреции, оказывает непосредственное влияние на функционирование почек и щитовидной железы, метаболизм витамина Д. В связи с этим, проблема, как гиперфункции, так и гипофункции паращитовидных желез по-прежнему представляется достаточно актуальной для современной медицины.

По мнению большинства авторов, гипопаратиреоз представляет собой наиболее сложную

проблему среди всех эндокринопатий, требующих проведения хронической заместительной терапии [12]. Чаще всего недостаточность паращитовидных желез является следствием обширных хирургических вмешательств на щитовидной железе [8]. До настоящего времени основным терапевтическим подходом в лечении дефицитарных гормонопатий остается заместительная медикаментозная терапия, однако стандартные методы лечения препаратами кальция и витамина Д далеко не всегда обеспечивают эффективную компенсацию гипопаратиреоза, а в ряде случаев вызывают побочные эффекты и осложнения: кальциноз органов и тканей, кальцийурию и почечную дисфункцию, парестезии, Д-гипервитаминоз [12, 13]. Поэтому существует настоятельная необходимость в поиске

наиболее физиологичных и безопасных методов компенсации паратиреоидной гипофункции, одним из которых может стать аллотрансплантация.

Исторические аспекты

История развития хирургии паращитовидных желез имеет 4 этапа и очень тесно переплетается с историей всей мировой хирургии: 1) анатомо-топографические исследования; 2) изучение функции; 3) серологические и иммунологические исследования; 4) современный этап [18]. В 1887 году студент шведского университета I. Sandström обнаружил некое железистое образование в щитовидной железе собаки, которое также было выявлено у кошек, кроликов, коров, лошадей в разном количестве – от 4 до 6 [22]. В своей монографии он впервые описал форму, цвет, топографию желез и предложил название «glandulae parathyreoidae». В последующем результаты секционных исследований щитовидных желез человека подтвердили предположение I. Sandström [22]. В 1879 году A. Wolfer описал развитие тетании у пациента после тотальной тиреоидэктомии, выполненной T. Billroth [18], однако связывал это с тиреопривной интоксикацией головного мозга. Впервые взаимосвязь между тетанией и удалением паращитовидных желез была установлена E. Gley в 1891 году в экспериментальных исследованиях на кроликах и крысах [18]. G. Vassale, F. Generali, наблюдая тетанию у животных после тиреоидэктомии и паратиреоидэктомии, выдвинули теорию о дезинтоксикационной роли паращитовидных желез, которая господствовала последующие 25 лет [18]. Кроме того, авторы были первыми в мире хирургами, которые при выполнении операций на щитовидной железе стремились максимально бережно относиться к паращитовидным железам с целью их сохранения.

Серия патолого-анатомических исследований пациентов, страдавших заболеваниями костной системы и, в частности, остеопорозом, позволила J. Erdheim обнаружить увеличение размеров паращитовидных желез в большинстве наблюдений, на основании чего автор сделал вывод о взаимосвязи костной патологии и паратиреоидной дисфункции [18]. Патологоанатом клиники «John Hopkins» W. MacCallum привел описание опухоли паращитовидной железы, а также наблюдал купирование явлений пара-

тиреопривной тетании у экспериментальных животных после введения экстракта паращитовидной железы или раствора кальция [15, 16]. Совместно с C. Voegtlin автор установил роль гипокальциемии как причины судорожного синдрома вследствие гипофункции паращитовидных желез. Впервые в клинической практике W. Halsted применил кальция хлорид и экстракт паратиреоидной ткани для лечения пациентов с тетанией [18, 22].

Первая попытка аутотрансплантации паращитовидных желез у экспериментальных животных с послеоперационной тетанией была произведена в 1892 году учеником T. Billroth – A. Eiselsberg [18, 22]. Длительность функционирования аутотрансплантата составила 1 месяц на фоне его неоваскуляризации (по данным гистологического исследования). В 1907 году H. Pfeiffer, O. Mayer впервые получили положительный результат клинической аутотрансплантации ткани паращитовидных желез [18].

Следующий этап развития паратиреоидной хирургии был связан с открытием J. Collip кальций-регулирующего гормона, который автор назвал «паратгормон» [18], после чего диагностические возможности выявления заболеваний паращитовидной железы существенно расширились, а также были детально изучены механизмы регуляции и пути обмена кальция в организме. В настоящее время прогресс в области хирургического лечения паратиреоидной патологии связан с внедрением трансплантационных технологий – как ауто-, так и алло- и ксенотрансплантации; изучением иммунного ответа организма и методов иммуноальтерации трансплантата. Первые попытки паратиреоидной аллотрансплантации были предприняты через 20 лет после обнаружения паращитовидных желез, при этом неудовлетворительные результаты подобных пересадок авторы связывали с развитием в большинстве случаев иммунного и воспалительного ответа, которые приводили к фиброзной трансформации аллогraftа [18].

Паратиреоидная аллотрансплантация с иммуносупрессией

Основными задачами, стоящими перед исследователями, по-прежнему являются предупреждение реакции отторжения, обеспечение адекватного питания и функциональной активности аллотрансплантата с последующей «до-

ставкой» паратормона к клеткам-мишеням. Началом решения указанных проблем явились разработка методов АВО- и HLA-типирования пар донор-реципиент и применение иммуносупрессивной терапии в посттрансплантационном периоде, которая, однако, не всегда позволяла избежать реакции отторжения и нередко приводила к дисфункции аллографта и развитию тяжелых побочных эффектов [20]. В то же время, С. Groth et al. [9] описали случай стабильного функционирования паратиреоидного аллотрансплантата в течение 21 месяца у пациента, постоянно получающего иммуносупрессию после трансплантации почки. По мнению авторов, иммуносупрессированные пациенты с гипопаратиреозом после органной трансплантации являются «перспективными» реципиентами паратиреоидного аллографта с большой вероятностью его длительного функционирования.

Q. Zeng et al. [24] представил 12 клинических наблюдений паратиреоидной аллотрансплантации на фоне минимальных доз иммуносупрессантов с функционированием трансплантата в течение 2 лет. E. Alfrey et al. [17] показали возможность 13-летнего функционирования аллотрансплантата паращитовидной железы и донорской почки на фоне иммуносупрессивной терапии и обязательной АВО- и HLA-совместимости.

Подход, предложенный A. Bloom et al. [7], заключался в предварительном культивировании паратироцитов, редукции МНС-позитивных клеток II класса путем обработки культуры моноклональными антителами, 3-дневном курсе иммуносупрессии циклоспорином накануне трансплантации и позволил увеличить сроки функционирования аллографта до 5 лет у экспериментальных животных (крыс). Другим иммунопротективным подходом является методика SITE, которая предполагает локальное применение иммуносупрессантов в месте нахождения аллографта, тем самым не оказывая системного воздействия на иммунную систему реципиента [20].

Паратиреоидная аллотрансплантация без иммуносупрессии

С целью исключения иммуносупрессии в посттрансплантационном периоде H. Sollinger et al. [5] разработали методику «interim host system» или, так называемую, «систему временного хозяина», суть которой заключается в пересадке донорской паратиреоидной ткани под капсулу

почки мышей на срок от 16 до 120 дней. За этот период происходит элиминация клеток, экспрессирующих на своей поверхности МНС-антигены I и II классов, принимающие участие в реакции отторжения, после чего аллотрансплантат имплантируют в организм «окончательного» реципиента. Срок функционирования аллографта при применении указанной методики составил 15 месяцев. T. Tolloczko et al. [3] предложили использовать паратиреоидный аллографт, полученный от иммуносупрессированного донора (после трансплантации почки), что позволило достичь более длительного (18 месяцев) периода выживания трансплантата без иммуносупрессии реципиента.

С. Yao et al. [21] разработали концепцию, согласно которой микроокружение некоторых органов (головной мозг, передняя камера глаза) выполняет иммунорегулирующую функцию, что способствует удлинению сроков функционирования аллографта без применения иммуносупрессии. Вместе с тем, после аллотрансплантации паратироцитов в боковые желудочки мозга крыс секреторная активность трансплантата ограничивалась 3 месяцами.

Весьма перспективными направлениями паратиреоидной аллотрансплантации являются криоконсервация паратироцитов и их иммуноизоляция (микроинкапсуляция) [11, 23]. Другие авторы [1] ратуют за использование «свежей» ткани паращитовидных желез, в которой, по их мнению, сохраняются необходимое микроокружение и взаимосвязи между клетками, что может пролонгировать сроки выживания аллографта.

Технология альгинатной микроинкапсуляции при аллотрансплантации паратироцитов впервые была применена С. Hasse в 1983 году [19]. Каждому из двух пациентов с послеоперационным гипопаратиреозом авторы имплантировали 20 микросфер с тканью паращитовидной железы в мышцы предплечья, срок функционирования аллографта составил 3 месяца [10]. По данным С. Hasse, альгинатная микросфера является надежным барьером для молекул размером более 150 кДа, препятствует проникновению иммунокомпетентных клеток, иммуноглобулинов, компонентов комплемента, и, вместе с тем, обеспечивает нутритивную поддержку трансплантата и свободную диффузию паратормона в кровь. Иммунные механизмы отторжения основаны на активации субпопуляций Т-лимфоцитов,

в том числе CD8+, в то время как, механическая изоляция клеток в микросфере предотвращает взаимодействие между инкапсулированной тканью и иммунной системой реципиента.

Клинические наблюдения

Большинство исследований в области паратиреоидной аллотрансплантации все еще находятся в рамках научного эксперимента и можно с уверенностью утверждать, что накопленный к настоящему времени мировой клинический опыт ограничивается десятками наблюдений, которые систематизированы в настоящей статье.

Т. Kunori et al. [14] представили результаты лечения 18-летнего пациента с послеоперационным гипопаратиреозом после субтотальной тиреоидэктомии. Консервативная терапия с использованием ежедневных внутривенных инъекций кальция хлорида, таблетированных форм витамина D₃ оказалась неэффективной: показатели кальциемии не превышали 1,25–1,5 ммоль/л, имели место постинъекционные инфекционные осложнения, что послужило основанием для выбора альтернативного метода лечения. Первая аллотрансплантация была проведена через 100 суток после операции на щитовидной железе, донором паратиреоидного трансплантата стала 33 лет с первичным гиперпаратиреозом. Результаты типирования не выявили совпадений по HLA-антигенам. Предтрансплантационная подготовка нативной донорской ткани заключалась в ее измельчении с последующей имплантацией в мышцы левого плеча. После операции на фоне приема витамина D₃ и двукратного введения 250 мг метилпреднизолона уровень сывороточного кальция кратковременно увеличился до 2,05 ммоль/л и после снижения до 1,75 ммоль/л через 40 дней была выполнена повторная аллотрансплантация криоконсервированной ткани 35-летней пациентки после гемитиреоидэктомии без применения иммуносупрессии. HLA-типирование выявило совпадение по 1 антигену. В связи с неудовлетворительным результатом пересадки (уровень кальция 1,75 ммоль/л) на 10 сутки была проведена третья трансплантация по аналогичной методике, для чего использовали криоконсервированную ткань первого донора после ее культивирования. Концентрация сывороточного кальция увеличилась до 2,25 ммоль/л и сохранялась на протяжении

30 суток на фоне суточного приема малых доз витамина D₃ и 4 г кальция.

С. Groth et al. [9] изучили историю болезни 46-летнего мужчины с поликистозом почек и хроническим гемодиализом, через четыре года после которого появились боли в костях и спонтанные переломы ребер, гиперкальциемия до 2,9–3,05 ммоль/л. Подтвержденная ультразвукографически паратиреоидная гиперплазия явилась показанием к удалению 3х парашитовидных желез, в результате чего нормализовались показатели кальция. Через два года была проведена аллотрансплантация трупной почки и назначена иммуносупрессивная терапия: азатиоприн, циклофосфамид, преднизолон и антилимфоцитарный глобулин. В ближайшее время после операции на фоне нормализации функции почек и развившегося апаратиреоза сывороточный кальций снизился до субнормальных значений (1,5–1,8 ммоль/л). Пероральная терапия кальций содержащими препаратами и витамином D оказалась не эффективной и пациенту было назначено парентеральное введение солевых растворов кальция. Указанные обстоятельства явились основанием для выполнения паратиреоидной аллотрансплантации через 52 дня после трансплантации почки. Четыре фрагмента (150 мг) ткани парашитовидной железы, взятые у донора с вторичным гиперпаратиреозом, были имплантированы в большую грудную мышцу пациента. ABO-фенотип группы крови реципиента – II(A), донора – I(O). Нормализация сывороточного кальция наступила через 40 суток после трансплантации (2,25 ммоль/л), в течение которых пациент нуждался в пероральном приеме кальция и витамина D, еще через 20 суток заместительная терапия была отменена. Длительность функционирования аллографта составила 6 месяцев.

В наблюдении P. Cabane et al. [1] 44-летней женщине с диагнозом «узловой зоб» выполнялась резекция щитовидной железы, однако, результаты гистологического исследования подтвердили злокачественный характер заболевания, в связи с чем, через 2 месяца после первой операции была выполнена тотальная тиреоидэктомия. В раннем послеоперационном периоде концентрация сывороточных кальция и паратгормона снизилась до 1,37 ммоль/л и 0,1 пг/мл соответственно. Ежедневная пероральная терапия 12–16 г кальция и 2 мкг кальцитриола эффекта не имела, что потребовало назначения

внутривенных инъекций солей кальция, на фоне которых показатели кальциемии нормализовались, однако, было отмечено развитие катер-ассоциированного сепсиса (контаминация *Enterococcus spp.*). Тяжесть состояния пациентки и потребность во внутривенной заместительной терапии явились показанием для выполнения аллотрансплантации микроинкапсулированных (2–3 мм в диаметре) и предварительно криоконсервированных паратироцитов, полученных от донора с вторичным гиперпаратиреозом. Под местной анестезией 23 микросферы имплантировали в мышцы левого предплечья. Иммуносупрессивная терапия не применялась. Через сутки после трансплантации показатели сывороточного кальция и паратормона составили 2,4 ммоль/л и 5 пг/мл соответственно, что позволило отказаться от внутривенных инъекций кальция. На 4 сутки на фоне перорального приема 6 г кальция/сутки уровень кальциемии составил 1,9 ммоль/л, паратормона – 5 пг/мл, а через 3 месяца достиг 5,6 пг/мл. Секреторная активность аллотрансплантата сохранялась на протяжении 21 месяца, после чего концентрация паратормона снизилась до 3 пг/мл, что потребовало возобновления парентерального введения кальция.

S. Flechner et al. [2] представили случай лечения 36-летнего мужчины, которому выполнялись трансплантация донорской почки и тотальная паратиреоидэктомия по поводу терминальной стадии хронической болезни почек (исход хронического гломерулонефрита) и третичного гиперпаратиреоза. В послеоперационном периоде применялась иммуносупрессия: 3 мг такролимуса, 500 мг мофетила микофенолата, 5 мг преднизолон в сутки. Через 2 недели пациент был госпитализирован с жалобами на слабость в ногах и затруднение при ходьбе, острую боль в левом коленном суставе, тремор рук. При поступлении концентрация общего кальция сыворотки крови составила 0,65 ммоль/л, паратормона – 5 пг/мл, на ЭКГ – удлинение интервала Q-T, в связи с чем, была назначена заместительная терапия: 7 г кальция внутрь и 5 г – внутривенно, 2 мкг кальцитриола/сутки. Общее состояние пациента заметно улучшилось – исчез тремор рук, уменьшилась мышечная слабость, однако, передвижение по-прежнему было затруднено. На фоне проводимой терапии уровень общего сывороточного кальция составил

1,4 ммоль/л, ионизированного – 0,82 ммоль/л, паратормона – 6 пг/мл. Неэффективность консервативного лечения послужила основанием для выполнения аллотрансплантации криоконсервированной (в течение 12 месяцев) ткани паращитовидной железы, которая была получена от 40-летнего донора с третичным гиперпаратиреозом. Перед трансплантацией проводили ABO- и HLA-типирование. В течение 3 месяцев после паратиреоидной аллотрансплантации до-за иммуносупрессантов была в 2 раза выше исходной. Через 14 суток после пересадки в левую плечелучевую мышцу купировались мышечная слабость в ногах, боль в левом коленном суставе, тремор рук, а через 30 суток пациент мог самостоятельно передвигаться. На фоне перорального приема 0,5 г кальция карбоната и 0,5–2 мкг кальцитриола концентрация общего кальция сыворотки крови составила 1,4–2,0 ммоль/л, ионизированного – 0,7–1,0 ммоль/л, паратормона – 10–15 пг/мл. Несмотря на клиническое улучшение, через 3 месяца после операции концентрация паратормона снизилась до < 10 пг/мл, что потребовало выполнения повторной трансплантации паратиреоидной ткани, полученной от того же донора, в левую плечелучевую мышцу (рядом с первым аллографтом). Через 44 недели после реаллотрансплантации сывороточные показатели общего кальция и паратормона увеличились до 2,3 ммоль/л и 15 пг/мл соответственно. Сроки функционирования трансплантата составили 11 месяцев.

H. Sollinger et al. [5] предложили принципиально новую методику аллотрансплантации без применения иммуносупрессии, суть которой заключается в использовании так называемой «системы временного хозяина» (interim host system). На первом этапе авторы производили забор паратиреоидной ткани от трупа или живого донора с гиперпаратиреозом, которую облучали дозой 1000 рад (10 Гр), затем быстро пересаживали под капсулу почки Balb/c-мышей на срок от 16 до 130 дней, что позволяло достичь элиминации «мобильных» клеток (passenger cells: макрофаги, дендритные клетки, лимфоциты) из аллографта. Заключительным этапом явилась пересадка аллографта двум 38- и 49-летним пациенткам с послеоперационным гипопаратиреозом (совместимым по ABO-системе с донором), тяжелые приступы тетании у которых купирова-

лись большими дозами кальция содержащих лекарственных средств. Иммуносупрессивная терапия в обоих случаях не применялась. В послеоперационном периоде на протяжении 15 месяцев концентрация паратгормона и сывороточного кальция постепенно увеличивалась, однако, авторы публикации не приводят конкретных цифровых значений указанных показателей.

C. Hasse et al. [19] описали два случая успешной клинической аллотрансплантации культивированных паратирицитов у пациенток 52 и 55 лет с послеоперационным гипопаратиреозом после субтотальной билатеральной резекции щитовидной железы по поводу многоузлового зоба. Клиническая картина заболевания выражалась в тяжелой тетании, боли в костях, эпизодах депрессии, ухудшении зрения. На фоне заместительной терапии при внутривенном введении 8 г кальция/сутки и пероральном приеме витамина Д уровень сывороточного кальция находился в пределах 1,5–1,6 ммоль/л, концентрация паратгормона не определялась. Учитывая неэффективность медикаментозной терапии, было принято решение о выполнении аллотрансплантации измельченной и микроинкапсулированной паратиреоидной ткани, полученной от донора с вторичным гиперпаратиреозом, после HLA-типирования и определения ABO-совместимости. После двухдневного культивирования 20 микрокапсул имплантировали в мышцы предплечья без иммуносупрессии. Через 12 недель после операции показатели сывороточных кальция и паратгормона составили 2,1 ммоль/л и 30 пг/мл соответственно при уменьшении объема суточной заместительной терапии до 0,6 г кальция и 0,25 мкг кальцитриола.

I. Nawrot et al. [4] представили результаты лечения 85 пациентов с послеоперационным гипопаратиреозом, которым выполнялась внутримышечная аллотрансплантация культивированных и криоконсервированных паратирицитов, полученных от доноров с вторичным и третичным гиперпаратиреозом. Длительность культивирования паратиреоидной ткани составила 6 недель, перед трансплантацией у реципиентов отмечалась гипокальциемия, уровень паратгормона в крови не определялся. Для одной пересадки авторы использовали $20\text{--}30 \times 10^6$ клеток, иммуносупрессия не применялась. Средняя длительность функционирования аллографта составила

6,4 месяцев, в 25 случаях потребовалась ретрансплантация паратирицитов.

В клиническом наблюдении G. Anton et al. [6] у 45-летнего мужчины, перенесшего тотальную фаринго-ларинго-эзофагоэктомию по поводу гипофарингеальной карциномы, развился гипопаратиреоз тяжелой степени тяжести, который потребовал внутривенного введения и перорального приема больших доз кальция и витамина Д. Консервативная терапия в течение 10 недель не принесла должного эффекта, что явилось основанием для выполнения паратиреоидной аллотрансплантации. Авторами была использована оригинальная методика приготовления аллографта, суть которой заключалась в максимальном измельчении аденоматозной донорской ткани с удалением элементов стромы и обработке трансплантата магнитными микросферами, покрытыми антителами к антигенам I и II классов гистосовместимости, что привело к элиминации антиген-представляющих клеток. Пересадку осуществляли подкожно в область предплечья, после которой реципиент получал небольшие дозы иммуносупрессантов. Если до трансплантации уровень паратгормона находился в пределах 5 пг/мл, то через 11 недель было отмечено его увеличение до 15 пг/мл, что позволило отказаться от внутривенных инъекций кальция и уменьшить объем пероральной терапии.

Таким образом, перманентный гипопаратиреоз развивается у 1–2,5% пациентов, перенесших операции на щитовидной железе или других органах шеи, и характеризуется гипокальциемией, низким содержанием сывороточного паратгормона и наличием клинических симптомов в течение 6 и более месяцев. Традиционное лечение гипопаратиреоза предполагает пожизненный прием «препаратов-посредников» – кальция и витамина Д, а не паратгормона, чем объясняется недостаточная эффективность медикаментозной терапии. В связи с этим, ведется поиск новых эффективных методов лечения гипопаратиреоза, в том числе с использованием трансплантационных технологий.

Паратиреоидная аллотрансплантация является потенциально перспективным методом лечения гипопаратиреоза, однако, главной проблемой по-прежнему остается реакция отторжения. Длительная иммуносупрессивная терапия позволяет продлить сроки функциональной ак-

тивности аллотрансплантата, но, в то же время, может вызывать целый ряд побочных эффектов и осложнений, и ее применение вряд ли оправдано в случае трансплантационного лечения гипопаратиреоза. С целью снижения иммунной агрессии в отношении паратиреоидного аллогraftа в настоящее время активно разрабатываются иммунопротективные подходы, в основе которых лежит пересадка в иммунопривилегированные зоны (передняя камера глаза, головной мозг, семенники), ко-трансплантация (клетки Сертоли), краткосрочная иммуносупрессия, элиминация антиген-представляющих клеток в культуре и обработка моноклональными антителами, криоконсервация трансплантата, микро- и макроинкапсуляция, использование «системы временного хозяина» или аллогraftа от иммуносупрессированного донора.

Литература

1. *Allotransplant of microencapsulated parathyroid tissue in severe postsurgical hypoparathyroidism: A case report* / P. Cabane [et al.] // *Transp. Proc.* – 2009. – Vol. 41. – P. 3879–3883.
2. *Allotransplantation of cryopreserved parathyroid tissue for severe hypocalcemia in a renal transplant patient* / S. Flechner [et al.] // *Am. J. Transpl.* – 2010. – Vol. 10. – P. 2061–2065.
3. *Allotransplantation of cultured human parathyroid cells: present status and perspectives* / T. Toloczko [et al.] // *Transp. Proc.* – 1997. – Vol. 29. – P. 998–1000.
4. *Allotransplantation of cultured parathyroid progenitor cells without immunosuppression: clinical results* / I. Nawrot [et al.] // *Transplantation.* – 2007. – Vol. 83. – P. 734–740.
5. *Allotransplantation of human parathyroid cells without immunosuppression* / H. Sollinger [et al.] // *Transplantation.* – 1983. – Vol. 36 (6). – P. 599–602.
6. *Allotransplantation of parathyroid cells* / G. Anton [et al.] // *The Lancet.* – 1995. – Vol. 345. – P. 124.
7. *Bloom, A.D. Indefinite survival of rat parathyroid allografts without postoperative immunosuppression* / A. D. Bloom, S. G. Economou, H. M. Hebel // *Surgery.* – 1986. – Vol. 100, № 6. – P. 1032–1038.
8. *Completion thyroidectomy: effect of timing on clinical complications and oncologic outcome in patients with differentiated thyroid cancer* / G. Glockzin [et al.] // *World J. Surg.* – 2012. – Vol. 36. – P. 1168–1173.
9. *Groth, C. Survival of a homologous parathyroid implant in immunosuppressed patient* / C. Groth, W. Hammond, S. Cascardo [et al.] // *The Lancet.* – 1973. – P. 1082–1085.
10. *Hasse, C. Successful allotransplantation of microencapsulated parathyroids in rats* / C. Hasse, J. Schrezenmeir, B. Stinner // *World J. Surg.* – 1994. – Vol. 18. – P. 630–634.
11. *History, challenges and perspectives of cell microencapsulation* / G. Orive [et al.] // *Trends Biotechnol.* – 2004. – Vol. 22 (2). – P. 87–92.
12. *Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research* / J. P. Bilezikian [et al.] // *J. Bone Min. Res.* – 2011. – Vol. 26, № 10. – P. 2317–2337.
13. *Khan, M. Medical management of postsurgical hypoparathyroidism* / M. Khan, S. Waguespack, M. Hu [et al.] // *Endocr. Pract.* – 2011. – Vol. 1. – P. 18–25.
14. *Kunori, T. Improvement of post-operative hypocalcemia by repeated allotransplantation of parathyroid tissue without anti-rejection therapy* / T. Kunori, T. Tsuchiya, J. Itoh // *Tohoku J. Exp. Med.* – 1991. – Vol. 165. – P. 33–40.
15. *MacCallum, W. On the relation of the parathyroid to calcium metabolism and the nature of tetany* / W. MacCallum, C. Voegtlin // *Bull Johns Hopkins Hosp.* – 1908. – Vol. 19. – P. 91–92.
16. *MacCallum, W. The physiology and the pathology of the parathyroid glands* / W. MacCallum // *Bull. Johns Hopkins Hosp.* – 1905. – Vol. 16. – P. 87–89.
17. *Normocalcemia thirteen years after successful parathyroid allografting in a recipient of a renal transplant* / E. J. Alfrey [et al.] // *Surgery.* – 1992. – Vol. 111. – P. 234.
18. *Organ, C. Jr. The history of parathyroid surgery, 1850–1996: The excelsior surgical society 1998 Edward D Churchill Lecture* / C. Jr. Organ // *J. Am. Coll. Surg.* – 2000. – Vol. 191 (3). – P. 284–299.
19. *Parathyroid allotransplantation without immunosuppression* / C. Hasse [et al.] // *The Lancet.* – 1997. – Vol. 350. – P. 1296–1297.
20. *Parathyroid Transplantation* / S. Wells [et al.] // *World J. Surg.* – 1977. – Vol. 1. – P. 747–756.
21. *Successful intracerebroventricular allotransplantation of parathyroid tissue in rats without immunosuppression* / C. Yao [et al.] // *Transplantation.* – 1993. – Vol. 55 (2). – P. 251–253.
22. *The history of the parathyroid glands* / I.-D. Kafezis [et al.] // *Hormones.* – 2011. – Vol. 10 (1). – P. 80–85.
23. *Uludag, H. Technology of mammalian cell encapsulation* / H. Uludag, P. De Vos, P. Tresco // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2000. – Vol. 42. – P. 29.
24. *Zeng, Q. Allotransplantation of parathyroid glands to treat intractable hypoparathyroidism* / Q. Zeng // *Surgery.* – 1986. – Vol. 99. – P. 131–132.

Поступила 19.03.2015 г.