

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

БСМ

ISSN: 1682-0363 (Print)
ISSN: 1819-3684 (Online)

БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ

BULLETIN OF SIBERIAN MEDICINE

BSM



Том 15

№ 2. 2016

БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал
Выходит 5 раз в год

Том 15, № 2, 2016

ISSN: 1682-0363 (Print)
ISSN: 1819-3684 (Online)

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ:

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный
медицинский университет»
Минздрава России

Журнал основан в 2001 году

Зарегистрирован в Министерстве РФ
по делам печати, телерадиовещания
и средств массовых коммуникаций
Свидетельство регистрации ПИ № 77-7366
от 26.03.2001 г.

*Журнал входит в Перечень ведущих
рецензируемых научных журналов и изданий,
выпускаемых в РФ, в которых должны быть
опубликованы основные научные результаты
диссертаций на соискание ученой степени
доктора и кандидата наук*

*Журнал включен в систему Российского
индекса научного цитирования (РИНЦ)
и в международную справочную систему
по периодическим и продолжающимся
изданиям «Ulrich's International
Periodicals Directory»*

Подписной индекс 46319

Редакция:

634050, г. Томск, пр. Ленина, 107.

Тел.: (382-2)-51-41-53.

<http://bulletin.tomsk.ru>

E-mail: bulletin@bulletin.tomsk.ru

Издательство СибГМУ.

634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

Редактор Е.Е. Степанова

Электронная верстка, дизайн обложки
А.Д. Кривцова

Отпечатано в ООО «Литбюро»,
634029, г. Томск, ул. Никитина, 56, оф. 2.

Подписано в печать 15.03.2016 г.

Формат 60 × 84/8. Печать офсетная.

Бумага мелованная. Гарнитура «Мысль».

Печ. л. 17,75. Усл. печ. л. 17,0.

Тираж 500 экз. Заказ № 168.

При перепечатке ссылка на
«Бюллетень сибирской медицины» обязательна

Ответственность за достоверность информации,
содержащейся в рекламных материалах,
несут рекламодатели

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

В.В. Новицкий, академик РАН

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

А.М. Огородова, член-корреспондент РАН

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

В.В. Калюжин, профессор, д-р мед. наук

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

М.В. Завьялова, профессор, д-р мед. наук

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

В.М. Алифиров, профессор, д-р мед. наук (Томск)

А.И. Афтanas, академик РАН (Новосибирск)

А.Н. Байков, профессор, д-р мед. наук (Томск)

А.А. Баранов, академик РАН (Москва)

А.И. Венгеровский, профессор, д-р мед. наук (Томск)

Е.Г. Григорьев, член-корреспондент РАН (Иркутск)

А.М. Дыгай, академик РАН (Томск)

А.В. Капилевич, профессор, д-р мед. наук (Томск)

С.И. Карась, профессор, д-р мед. наук (Томск)

Р.С. Карпов, академик РАН (Томск)

В.И. Киселёв, член-корреспондент РАН (Барнаул)

Н.А. Корнетов, профессор, д-р мед. наук (Томск)

С.В. Логвинов, профессор, д-р мед. наук (Томск)

А.Д. Макацария, член-корреспондент РАН (Москва)

А.С. Намазова-Баранова, член-корреспондент РАН (Москва)

С.А. Некрылов, профессор, д-р ист. наук (Томск)

В.П. Пузырёв, академик РАН (Томск)

В.Ю. Серебров, профессор, д-р мед. наук (Томск)

В.И. Стародубов, академик РАН (Москва)

А.Т. Тепляков, профессор, д-р мед. наук (Томск)

В.А. Ткачук, академик РАН (Москва)

В.А. Труфакин, академик РАН (Новосибирск)

О.И. Уразова, профессор, д-р мед. наук (Томск)

О.С. Фёдорова, профессор, д-р мед. наук (Томск)

И.А. Хлусов, профессор, д-р мед. наук (Томск)

Е.Л. Чойнзонов, академик РАН (Томск)

А.Г. Чучалин, академик РАН (Москва)

А.В. Шабров, академик РАН (Санкт-Петербург)

В.А. Шкурупий, академик РАН (Новосибирск)

Г.С. Якобсон, академик РАН (Новосибирск)

М.С. Юсубов, профессор, д-р хим. наук (Томск)

A. Antsaklis, профессор (Греция)

F. Chervenak, профессор (США)

C. Dadak, профессор (Австрия)

Y. Dekhtyar, профессор (Латвия)

M. Epple, профессор (Германия)

D. Gailani, профессор (США)

H. Hahn, профессор (Германия)

A. Kurjak, профессор (Хорватия)

S. Orlov, профессор (Канада)

M. Poyurovsky, профессор (Израиль)

V. Zhdankin, профессор (США)

BULLETIN OF SIBERIAN MEDICINE

Peer-reviewed scientific-practical journal
Issued five times yearly

Volume 15, No. 2, 2016

ISSN: 1682-0363 (Print)
ISSN: 1819-3684 (Online)

FOUNDER AND PUBLISHER:

Siberian State Medical University,
the Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Registered with the Ministry of the Russian Federation
for Affairs of the Press,
Television and Radio Broadcasting and Mass
Communication Media
Certificate of registration PI No. 77-7366
dated to 26.03.2001

*Bulletin of Siberian Medicine is included in
the List of peer-reviewed scientific journals and
publications*

*issued in the Russian Federation,
which should publish main scientific results
of doctor's and candidate's theses*

*Bulletin of Siberian Medicine is included in
the Russian Science Citation Index (RSCI) system
and in the Ulrich's International
Periodicals Directory
Subscription code: 46319*

Editorial Board Office:

107, Lenina Pr., Tomsk 634050, Russian Federation
Telephone: +7-(382-2)-51-41-53.
<http://bulletin.tomsk.ru>
E-mail: bulletin@bulletin.tomsk.ru

Editorial Board of the Siberian State Medical University.
2 Moskovskii Trakt, Tomsk 634050, Russia.

Editor E.E. Stepanova
Electronic makeup, covering design
L.D. Krivtsova

Printed in Litburo LLC,
of. 2, 56, Nikitina St., Tomsk 634029, Russian Federation

Signed to print 15.03.2016
Format 60 X 84/8. Offset print.
Coated paper. Mysl' font.

Pass-through copyright.
Advertising providers are liable for the truthfulness of
information in advertising materials.

© Siberian State Medical University, 2016

EDITOR-IN-CHIEF

V.V. Novitsky, *Academician of RAS*

VICE EDITOR-IN-CHIEF

L.M. Ogorodova, *Associate Member of RAS*

SCIENCE EDITOR

V.V. Kalyuzhin, *Professor*

EXECUTIVE EDITOR

M.V. Zav'yalova, *Professor*

EDITORIAL COMMITTEE:

V.M. Alifirova, *Professor (Tomsk)*
L.I. Aftanas, *Academician of RAS (Novosibirsk)*
A.N. Baikov, *Professor (Tomsk)*
A.A. Baranov, *Academician of RAS (Moscow)*
A.I. Vengerovsky, *Professor (Tomsk)*
Ye.G. Grigoriyev, *Associate Member of RAS (Irkutsk)*
A.M. Dygai, *Academician of RAS (Tomsk)*
L.V. Kapilevich, *Professor (Tomsk)*
S.I. Karas, *Professor (Tomsk)*
R.S. Karpov, *Academician of RAS (Tomsk)*
V.I. Kiselyov, *Associate Member of RAS (Barnaul)*
A.N. Kornetov, *Associate Professor (Tomsk)*
S.V. Logvinov, *Professor (Tomsk)*
A.D. Makatsaria, *Associate Member of RAS (Moscow)*
L.S. Namazova-Baranova, *Associate Member of RAS (Moscow)*
S.A. Nekrylov, *Professor (Tomsk)*
V.P. Puzyryov, *Academician of RAS (Tomsk)*
V.Yu. Serebrov, *Professor (Tomsk)*
V.I. Starodubov, *Academician of RAS (Moscow)*
A.T. Teplyakov, *Professor (Tomsk)*
V.A. Tkachuk, *Academician of RAS (Moscow)*
V.A. Trufakin, *Academician of RAS (Novosibirsk)*
O.I. Urazova, *Professor (Tomsk)*
O.S. Fyodorova, *Professor (Tomsk)*
I.A. Khlusov, *Professor (Tomsk)*
Ye.L. Choinzonov, *Academician of RAS (Tomsk)*
A.G. Chuchalin, *Academician of RAS (Moscow)*
A.V. Shabrov, *Academician of RAS (St. Petersburg)*
V.A. Shkurupiy, *Academician of RAS (Novosibirsk)*
G.S. Jakobson, *Academician of RAS (Novosibirsk)*
M.S. Yusubov, *Professor (Tomsk)*
A. Antsaklis, *Professor (Greece)*
F. Chervenak, *Professor (USA)*
C. Dadak, *Professor (Austria)*
Y. Dekbtyar, *Professor (Latvia)*
M. Epple, *Professor (Germany)*
D. Gailani, *Professor (USA)*
H. Habn, *Professor (Germany)*
A. Kurjak, *Professor (Croatia)*
S. Orlov, *Professor (Canada)*
M. Poyurovsky, *Professor (Israel)*
V. Zhdankin, *Professor (USA)*



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Авдеева Е.Ю., Сапрыкина Э.В., Слизовский Г.В.,
Краснов Е.А., Степанов М.Ю., Пехенько В.Г.
Биохимическое исследование активности экстрактов
Saussurea controversa DC. и *Filipendula ulmaria* (L.)
Maxim. при экспериментальном остеомиелите..... 5
- Боков А.Е., Млявых С.Г., Алейник А.Я., Булкин А.А.,
Растеряева М.В.
Факторы риска нарушения стабильности транспедику-
лярной фиксации у пациентов с дегенеративной пато-
логией поясничного отдела позвоночника..... 13
- Демина А.В., Терновой В.А., Карташов М.Ю., Локтев В.Б.
Эпидемиологическое расследование вспышки сероз-
ных менингитов в Новосибирской области..... 20
- Зарипова Т.Н., Антипова И.И., Смирнова И.Н.
Циркадный профиль артериального давления у боль-
ных бронхиальной астмой при коморбидной гиперто-
нической болезни..... 28
- Калаева Г.Ю., Хохлова О.И., Деев И.А.
Способ скрининга дисплазии соединительной ткани у
подростков..... 35
- Кемоклидзе К.Г., Александров Ю.К., Тюмина Н.А.,
Пухов Д.Э.
Сканирующая электронная микроскопия надпочечни-
ка крысы после воздействия хирургическим лазером..... 45
- Куркин В.А., Куркина А.В., Зайцева Е.Н.,
Дубищев А.В., Афанасьева П.В.
Диуретическая активность препаратов на основе цвет-
ков календулы лекарственной..... 51
- Микилев Ф.Ф., Корнетова Е.Г., Лобачева О.А.,
Корнетов А.Н., Семке А.В.
Психометрическая оценка симптомов и клиническая
динамика шизофрении в зависимости от конституцио-
нально-морфологического типа больных..... 58
- Скворцов А.В., Медведев М.А., Студницкий В.Б.,
Ковалёв И.В., Погудин Ю.А., Гусакова С.В.,
Антонов О.И., Бирулина Ю.Г.
Роль Na^+ , K^+ , 2CL^- -котранспорта и калиевой проводи-
мости в осуществлении эффектов монооксида углеро-
да в гладких мышцах висцеральных органов..... 65

ORIGINAL ARTICLES

- Avdeeva E.Yu., Saprykina E.V., Slizovsky G.V.,
Krasnov E.A., Pechenko V.G.
Study of biochemical activity of extracts of *Saussurea*
controversa DC. and *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. in
experimental osteomyelitis
- Bokov A.E., Mlyavykh S.G., Aleynik A.Ya.,
Bulkin A.A. Rasteryaeva M.V.
Risk factors of pedicle fixation instability
at patients with degenerative lumbar spine pathology
- Demina A.V., Ternovoi V.A., Kartashov M.Yu., Loktev V.B.
Molecular-epidemiological investigation of the outbreak
of aseptic meningitis in Novosibirsk Region
- Zaripova T.N., Antipova I.I., Smirnova I.N.
Circadian arterial tension profile in the patients with
bronchial asthma and comorbid hypertensive disease
- Kalaeva G.Y., Khokhlova O.I., Deev I.A.
Screening method of the dysplasia of the connective
tissue in adolescents
- Kemoklidze K.G., Alexandrov Yu.K., Tiulina N.A.,
Pukhov D.E.
Scanning electron microscopy of the rat adrenal gland
after surgical laser exposure
- Kurkin V.A., Kurkina A.V., Zaitceva E.N.,
Dubishchev A.V., Afanasyeva P.V.
Investigation of diuretic activity of phytopreparations of
Calendula officinalis L. flowers
- Mikilev F.F., Kornetova E.G., Lobacheva O.A.,
Kornetov A.N., Semke A.V.
Psychometric evaluation of symptoms and clinical dy-
namics of schizophrenia in depending on constitutional-
ly-morphological type of the patients
- Skvortsov A.V., Medvedev M.A., Studnitsky V.B.,
Kovalev I.V., Pogudin Y.A., Gusakova S.V., Antonov O.I.,
Birulina J.G.
Role of Na^+ , K^+ , 2CL^- -cotransporter and potassium
conductivity in the realization of the effect of carbon
monoxide in the smooth muscle of visceral organs

Филиппова Е.О., Кривошеина О.И., Запускалов И.В. Локальное применение аутологичных моноклеаров крови в лечении эндотелиально-эпителиальной дис- трофии роговицы	70
Шейкин В.В., Шелихова Е.А., Москвитина Е.Н., Осипов А.Н., Ермаков В.В., Чучалин В.С., Мелентьева А.Н. Технологические основы создания имплантатов с фар- мацевтической композицией ципрофлоксацина и их антимикробная активность в экспериментах <i>in vitro</i>	76

<i>Filippova E.O., Krivosheina O.I., Zapuskalov I.V.</i> The local application of autologous mononuclear blood cells for the endothelial epithelial corneal dystrophy experimental treatment
<i>Shaykin V.V., Shelikhova Y.A., Moskvitina E.N., Osipov A.N., Yermakov V.V., Chuchalin V.S., Melenteva A.N.</i> Technological basis for the creation of implants with a pharmaceutical composition of ciprofloxacin and their antimicrobial activity in experiments <i>in vitro</i>

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

REVIEW AND LECTURES

След О.Н., Мерзлякин Н.В., След Н.Ю., Попов А.Е., Менде- леева Л.Я., Космаченко С.П., Тумаков И.О. Хирургическое лечение хронического кистозного пан- креатита.....	85
Сысолятин П.Г., Сысолятин С.П., Байдик О.Д., Ильенок О.В. История развития хирургии височно-нижнечелюстно- го сустава.....	98
Тигунцев В.В., Иванова С.А., Серебров В.Ю., Бухарева М.Б. Малые некодирующие РНК как перспективные биомаркеры: биогенез и терапевтические стратегии	112

<i>Sled O.N., Merzlikin N.V., Sled N.Yu., Popov A.E., Mendeleeva L.Ja., Kosmachenko S.P., Tumakov I.O.</i> Surgical treatment of chronic pancreatic cysts
<i>Sysolyatin P.G., Sysolyatin S.P., Baydik O.D., Il'enok O.V.</i> History of surgery temporomandibular join
<i>Tiguntsev V.V., Ivanova S.A., Serebrov V.Yu., Bubareva M.B.</i> Small noncoding RNA as perspective biomarkers: biogen- esis and therapeutic strategies

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Щаденко С.В., Топольницкий Е.Б. Применение метода 3D-визуализации и моделирова- ния в торакальной онкологии	127
---	-----

<i>Shchadenko S.V., Topolnitskiy E.B.</i> Case of successful application of method for 3D-visualiza- tion and modeling in thoracic oncology

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 134

INFORMATION FOR CONTRIBUTORS

УДК 616.71-018.46-002-021.6:615.322.015.4:[582.711+582.998.1]

DOI 10.20538/1682-0363-2016-2-5-12

БИОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТОВ *SAUSSUREA CONTROVERSA* DC. И *FILIPENDULA ULMARIA* (L.) MAXIM. ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТЕОМИЕЛИТЕ

Авдеева Е.Ю.¹, Сапрыкина Э.В.¹, Слизовский Г.В.¹, Краснов Е.А.¹,
Степанов М.Ю.¹, Пехенько В.Г.²

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² Институт физики прочности и материаловедения (ИФПМ) СО РАН, г. Томск

РЕЗЮМЕ

Цель. Исследовать влияние сухих экстрактов *Saussurea controversa* DC. и *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. при экспериментальном остеомиелите на фоне применения цефазолина у крыс.

Материал и методы. После курсового введения экстрактов в дозе 100 мг/кг на фоне антибиотикотерапии наблюдается локализация воспалительного процесса, тогда как у животных, получавших только цефазолин, воспаление приобретает разлитой характер. В условиях комплексной терапии в сыворотке крови достоверно снижается содержание диеновых конъюгатов, а в мышечной ткани зоны поражения – ТБК-активных продуктов, общих липидов и лизофосфатидилхолина в отличие от монотерапии цефазолином. При применении экстрактов *S. controversa* нормализуется уровень диацилглицеридов и фосфатидилхолина, а при применении экстракта *F. ulmaria* – свободного холестерина в мышечной ткани зоны поражения в сравнении с группой животных, леченных только цефазолином.

Результаты. Применение водно-этанольного экстракта *S. controversa* на фоне антибиотикотерапии способствует снижению активности кислой и щелочной фосфатаз в сыворотке крови, что может влиять на усиление репаративных процессов в костной ткани.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *Saussurea controversa* DC., *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., сухие экстракты, экспериментальный остеомиелит, биохимические исследования.

Введение

Диагностика и лечение остеомиелита представляет собой актуальную проблему. Часто течение заболевания сопровождается развитием тяжелых форм, септических осложнений, переходом в хроническую форму с нарушением функции конечности и ее деформации [1, 2]. Несмотря на то что остеомиелит начинается как локальный воспалительный процесс, он приводит к поражению паренхиматозных органов и сопровождается развитием метаболических расстройств [3, 4]. Уже в первые дни заболевания выявляются изменения в липидном спектре крови и угнетение белоксинтезирующей функции печени [5]. В ре-

зультате изучения процессов липопероксидации при остром остеомиелите отмечено, что степень мембранодеструктивных процессов определяет тяжесть течения заболевания и зависит от антиоксидантной защиты организма [6, 7]. Исследователи выявили, что в острой стадии заболевания происходит достоверное изменение показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы, а в динамике комплексной патогенетической терапии – их нормализация [8].

Ранее нами выявлена положительная динамика в развитии остеомиелита у крыс при применении экстрактов сосюреи спорной (*Saussurea controversa* DC.) и лабазника вязолистного (*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.) [9]. Цель настоящего исследования – изучить влияние экстрактов сосюреи

✉ Авдеева Елена Юрьевна, e-mail: elenaavdeev@yandex.ru

спорной и лабазника вязолистного на активность кислой и щелочной фосфатаз, процессы перекисного окисления липидов и липидный спектр в сыворотке крови и мышечной ткани зоны поражения в комплексной терапии экспериментального остеомиелита.

Материал и методы

В качестве объектов исследования использовали надземные части *S. controversa* и *F. ulmaria*, собранные в июле 2013 г. (фаза цветения) в местах естественного произрастания в Иркутской (с. Кочергат) и Томской (с. Межениновка) областях. Воздушно-сухой растительный материал с влажностью $(6,3 \pm 0,1)\%$ измельчали и просеивали через сито с диаметром отверстий 2–4 мм. Экстракты растений получали путем обработки сырья 70%-м (*F. ulmaria*), 40%-м водным этанолом и водой (*S. controversa*) трижды при температуре 80 °C на водяной бане с обратным холодильником в течение 30 мин. Извлечения объединяли, фильтровали и концентрировали под вакуумом досуха при температуре не выше 50 °C. Выход сухого остатка составлял для *F. ulmaria* 32%, а для экстрактов *S. controversa*, полученных при обработке 40%-м этанолом и водой, соответственно 30 и 37%.

Эксперименты выполняли на 36 белых крысах-самках линии Вистар массой 280–300 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище. При проведении экспериментов руководствовались принципами, изложенными в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинской декларации.

Крыс распределяли на шесть групп: интактные (1); с экспериментальным остеомиелитом, нелеченные (2); с экспериментальным остеомиелитом, леченные антибиотиком широкого спектра цефазолином (3); с экспериментальным остеомиелитом, леченные водным экстрактом *S. controversa* и антибиотиком (4); с экспериментальным остеомиелитом, леченные экстрактом *S. controversa* на 40%-м этаноле и антибиотиком (5); с экспериментальным остеомиелитом, леченные экстрактом *F. ulmaria* на 70%-м этаноле и антибиотиком (6).

Для развития заболевания крыс 2–6 групп предварительно сенсибилизировали путем внутрибрюшинного введения ослабленной нагреванием культуры слабовирулентного золотистого стафилококка. Сенсибилизацию проводили трехкратно с постепенным увеличением дозы через каждые 3 сут (1, 2, 3 млн бактериальных тел). Затем в стерильных условиях под наркозом (золетил, 10 мг/кг) через дистальный метафиз правой бедренной кости в костно-мозговой канал

вводили 6 млн бактериальных тел активного стафилококка [10].

Экстракты *S. controversa* и *F. ulmaria* вводили животным соответствующих групп в желудок в виде водной суспензии в дозе 100 мг/кг на 2-е сут после проведения операции в течение 14 сут. Животным 3–6 групп внутримышечно вводили антибиотик цефалоспориновой группы цефазолин («Рузфарма», Россия) в дозе 50 мг/кг в течение 5 сут.

На 15-е сут животных выводили из эксперимента при использовании CO_2 -асфиксии.

Для изучения отдельных биохимических механизмов в сыворотке крови и окружающей мышечной ткани пораженной конечности исследовали показатели ПОЛ – содержание диеновых конъюгатов (ДК) [11], ТБК-активных продуктов (ТБК-АП) [12], активность каталазы [13] и антирадикальную активность (АРА) [14].

В сыворотке крови и мышечной ткани зоны поражения определяли общие липиды (ОЛ), общие фосфолипиды (ОФЛ) [15,16] – в липидном экстракте, полученном методом Folch and all [17]. Кроме того, в мышечной ткани исследовали фракционный состав ОЛ и ОФЛ методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (Чехия) с достоверными образцами нейтральных липидов и фосфолипидов в системах растворителей гептан – эфир – этилацетат (80 : 20 : 1,5) и хлороформ – метанол – аммиак (65 : 25 : 5) соответственно, с последующей детекцией 2%-м этанольным раствором фосфорно-молибденовой кислоты (105 °C, 5–10 мин). Затем пластинки сканировали и обрабатывали в программе Chromolizer V.1,0 Alpha.

Активность кислой (КФ) и щелочной фосфатазы (ЩФ), показатели повреждения костной ткани определяли в сыворотке крови с помощью диагностических наборов фирмы «Ольвекс диагностика» (Россия).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ статистического анализа Statistica 8.0. Для оценки значимости отличий между выборками использовали непараметрический критерий Манна – Уитни с вычислением среднего арифметического значения M и его стандартной ошибки m . Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Известно, что воздействие патогенных факторов, вызывающих альтерацию, приводит к нарушению оптимального соотношения функциональной активности прооксидантных и антиоксидантных систем, что сопровождается увеличением

интенсивности свободнорадикального окисления мембранных фосфолипидов [18]. Проведенные нами биохимические исследования показали, что во второй группе животных, не получавших лечения после развития остеомиелита, в сыворотке крови и мышечной ткани зоны поражения конечности установлена интенсификация процессов ПОЛ. Уровень ДК увеличивался на 8% в сыворотке и 24% в мышечной ткани зоны поражения по сравнению со здоровой группой крыс (группа 1). При этом более существенно повышалось содержание ТБК-АП, обладающих выраженной цитотоксичностью: свыше 67% и 141% соответственно. В то же время уровень АРА имел тенденцию к снижению. Наряду с этим активность антиоксидантного фермента каталазы, входящего в систему антиокислительной защиты, статистически достоверно повысилась, однако активация данного энзима была не достаточна для обеспечения снижения инициации ПОЛ. На этом фоне у животных в группе 2 отмечалось достоверное увеличение количества ЩФ, указывающей на состояние костного метаболизма. Уровень ее повысился более, чем на 31%, а высвобождение лизосомального фермента КФ, потенцирующего радикал-индуцируемые клеточные повреждения, — на 21%, что дает возможность предположить наличие остеомиелитической деструкции костной ткани. Клиническая картина также подтвердила последнее предположение. На 2-е сут после проведения операции у животных 2–6 групп наблюдали малоподвижность, щадящее положение конечности, которые сохранялись на протяжении всего эксперимента в группе 2. К 10-м сут у всех крыс группы 2 появились боль при пальпации, увеличение коленного сустава в 2–3 раза по сравнению со здоровой конечностью, симптомы разлитого воспаления окружающих тканей.

У животных группы 3 после терапии цефазолином выявлено снижение концентрации ТБК-АП более, чем на 31% в сыворотке крови и ДК — на 25% в мышечной ткани зоны поражения в сравнении с группой 2. В этих же условиях активность ЩФ уменьшилась на 18%. Однако уровень ДК и КФ в сыворотке крови продолжал оставаться повышенным как при сравнении с группой 1, так и с группой 2, не получавшей лечения. Кроме того, к 10-м сут эксперимента у пяти животных группы 3 отмечали расхождение краев раны, серозное, а затем гнойное отделяемое.

При применении водного экстракта *S. controversa* на фоне антибиотикотерапии (группа 4) наблюдали снижение процессов ПОЛ. Содержание ДК уменьшилось на 25% в сыворотке крови по

сравнению с нелеченными животными и на 32% по сравнению с животными, получавшими только антибиотикотерапию. Еще в большей степени снизилось содержание ТБК-активных продуктов (более, чем на 50% в сыворотке крови) в сравнении с группой 2. Уровень ДК и ТБК-АП в мышечной ткани зоны поражения приблизился к величинам, полученным в интактной группе. В группе 4 отмечалась тенденция к повышению активности ЩФ и КФ, что возможно связано с некоторой воспалительной реакцией в фазу репаративной регенерации. В то же время к 10-м сут эксперимента у четырех животных в группе 4 воспаление локализовалось в виде инкапсулированных абсцессов в области правой бедренной кости, а у двух рана затягивалась.

Наиболее положительная динамика в исследуемых показателях выявлена в группе 5 после терапии остеомиелита экстрактом *S. controversa* на 40%-м этаноле в комплексе с антибиотиком. Так содержание ДК уменьшилось как в сыворотке крови (на 32%), так и в мышечной ткани зоны поражения (на 28%) в сравнении с группой 2. Уровень ТБК-активных продуктов в сыворотке крови уменьшился на 45% в сравнении с группой 2 и существенно не отличался от полученного в интактной группе крыс, в мышечной ткани количество их имело лишь тенденцию к повышению. Активность ферментов каталазы, ЩФ, КФ находилась в пределах величин, характерных для здоровых животных. При этом необходимо подчеркнуть, что активность ЩФ и КФ имела самые низкие величины при сопоставлении с другими группами крыс. Улучшение наблюдали и в клинической картине животных группы 5, где у двух животных образовались абсцессы, а у четырех происходило заживление раны.

В группе 6 после применения экстракта *F. ulmaria* на фоне антибиотикотерапии выявлена в основном аналогичная направленность изменений в изученных показателях. При этом содержание ДК снизилось на 43% в сыворотке крови и на 26% в мышечной ткани зоны поражения в сравнении с группой 2 (табл. 1). Уровень ТБК-АП в сыворотке крови снизился на 33%, а в мышечной ткани имел тенденцию к снижению. Достоверно уменьшилась активность ЩФ (более, чем на 21%). К 10-м сут эксперимента в группе 6 рана заживала у четырех животных, у одного формировался абсцесс, и у одного животного наблюдалось расхождение краев раны.

Как видно из табл. 1, развитие остеомиелитического процесса сопровождалось интенсификацией процессов ПОЛ, снижением антирадикальной защиты, повышением уровня сывороточных

Т а б л и ц а 1

Показатели ПОЛ в сыворотке крови и мышечной ткани зоны поражения после терапии экспериментального остеомиелита ($M \pm m$)								
Группа	ДК		ТБК-АП, ммоль/л		Каталаза, мкм/сек·мл	АРА, %	ЩФ, МЕ/л	КФ, нмоль/сек·л
	в сыворотке крови, УЕ/мл	в ткани, УЕ/г	в сыворотке крови	в ткани	в сыворотке крови			
1	2,34 ± 0,29	10,00 ± 0,27	0,34 ± 0,04	1,33 ± 0,50	0,29 ± 0,04	107,47 ± 5,42	118,74 ± 8,44	156,50 ± 21,74
2	2,53 ± 0,18 ¹	12,37 ± 0,50 ¹	0,57 ± 0,09 ¹	3,21 ± 0,90 ¹	0,36 ± 0,03 ¹	96,36 ± 5,74	156,23 ± 8,93 ¹	190,0 ± 5,89 ¹
3	2,7 ± 0,26 ¹	9,30 ± 0,71 ²	0,39 ± 0,09	3,98 ± 0,73 ¹	0,31 ± 0,09	97,54 ± 3,33	127,60 ± 5,30 ²	206,75 ± 16,43 ¹
4	1,90 ± 0,16 ^{2,3}	10,07 ± 0,87 ²	0,28 ± 0,08 ²	2,02 ± 0,77	0,29 ± 0,09	100,62 ± 0,58	147,60 ± 9,92	200,00 ± 19,22
5	1,72 ± 0,15 ^{2,3}	8,85 ± 0,76 ²	0,3 ± 0,09 ²	3,03 ± 0,69	0,31 ± 0,06	102,65 ± 6,23	122,02 ± 5,16 ²	164,7 ± 14,12 ^{2,3}
6	1,45 ± 0,09 ^{2,3}	9,10 ± 0,62 ²	0,38 ± 0,03 ²	2,60 ± 0,82	0,29 ± 0,07	104,61 ± 8,46	123,20 ± 9,90 ²	–

П р и м е ч а н и е. Здесь и в табл. 2–4: $n = 6$; $p \leq 0,05$ в сравнении с группами 1, 2, 3 соответственно.

ферментов, характеризующих состояние костного метаболизма. Применение антибиотикотерапии в некоторой степени способствовало улучшению данных показателей, но в то же время сохранялся высокий уровень ДК, начальных продуктов процессов липопероксидации в сыворотке крови и ТБК-АП в мышечной ткани зоны поражения. При применении экстрактов исследуемых растений наряду с антибиотиком достоверно снизилась концентрация ДК в сыворотке крови, а ТБК-АП имела тенденцию к снижению по сравнению с группой 3. Достоверное уменьшение активности ЩФ и КФ по сравнению с группами 2 и 3 соответственно при применении экстракта *S. controversa* на 40%-м этаноле, возможно, указывает на благоприятную динамику в этих условиях и, вероятно, содержащиеся в нем биологически активные вещества, в частности флавонолгликозиды, способствовали репаративным процессам в костной ткани. Как известно, флавоноиды являются мощным ингибитором синтеза лейкотриенов и активных радикалов кислорода.

Активирование свободнорадикальных процессов при воспалении влечет за собой повреждение клеточных мембран, в результате чего могут изменяться структура, состав и функции мембранных липидов. К тому же окисленные формы фосфолипидов играют важную роль в развитии многих патологических процессов [19].

Результаты исследований показали, что в сыворотке крови животных с экспериментальным остеомиелитом в группе 2 существенно (на 85%) увеличилось содержание ОФЛ (табл. 2). В то время как в группе 3 наблюдали достоверное снижение этого показателя. При применении водного экстракта *S. controversa* на фоне антибиотикотерапии (группа 4) уровень ОФЛ в сыворотке крови уменьшился на 41%, а в условиях применения экстракта *F. ulmaria* – на 45%. При этом существенного изменения ОЛ в сыворотке крови животных не наблюдали.

Т а б л и ц а 2

Липидный спектр сыворотки крови крыс после терапии экспериментального остеомиелита ($M \pm m$), г/л		
Группа	ОЛ	ОФЛ
1	4,10 ± 0,61	0,79 ± 0,13
2	3,9 ± 0,51	1,46 ± 0,18 ¹
3	3,90 ± 0,51	0,47 ± 0,06 ²
4	4,5 ± 0,82	0,86 ± 0,12 ²
5	4,26 ± 0,72	1,10 ± 0,10
6	4,01 ± 0,58	0,80 ± 0,07 ²

В то же время при исследовании липидных показателей в мышечной ткани зоны поражения получены несколько иные результаты. У крыс в группе 2 после развития остеомиелита содержание ОЛ увеличивалось более, чем на 74% по сравнению с интактными животными. Указанные сдвиги обусловлены в основном накоплением количества диацилглицеридов (ДАГ), которые преобладали над уровнем триацилглицеридов (ТАГ), что может свидетельствовать о деструктивных процессах мышечной ткани зоны поражения.

У животных с остеомиелитом после терапии цефазолином (группа 3) концентрация ОЛ несколько снизилась при сопоставлении с крысами, не получавшими лечения (группа 2), но осталась высокой по сравнению с интактными животными из-за повышения ДАГ на фоне снижения уровня ТАГ. Уровень свободного холестерина (СХ) у животных с остеомиелитом, в том числе после применения антибиотика, превышал таковой в группе интактных животных.

Наибольший интерес, на наш взгляд, представляют результаты, полученные у животных с остеомиелитом после применения растительных экстрактов на фоне антибиотикотерапии. Так в группах 4 и 5 при применении экстрактов *S. controversa* на фоне антибиотикотерапии установлено достоверное снижение уровня ОЛ в мышечной ткани зоны поражения в среднем на 33% по отношению к группе 2 (табл. 3).

Т а б л и ц а 3

Уровень общих липидов и их отдельных ингредиентов в мышечной ткани зоны поражения после терапии остеомиелита у крыс ($M \pm m$), мг/г				
Группа	ОЛ	СХ	ДАГ	ТАГ
1	11,16 $\pm$ 0,84	2,71 $\pm$ 0,23	3,51 $\pm$ 0,65	5,91 $\pm$ 0,79
2	19,43 $\pm$ 0,85 ¹	4,12 $\pm$ 0,50 ¹	9,90 $\pm$ 0,65 ¹	5,92 $\pm$ 0,60
3	16,59 $\pm$ 1,07 ¹	4,14 $\pm$ 0,39 ¹	7,74 $\pm$ 0,90	4,36 $\pm$ 0,99
4	12,72 $\pm$ 0,42 ²	3,18 $\pm$ 0,70	4,96 $\pm$ 0,96 ^{2,3}	5,93 $\pm$ 0,85
5	13,27 $\pm$ 0,97 ²	3,45 $\pm$ 0,22	4,55 $\pm$ 0,61 ^{2,3}	5,27 $\pm$ 0,55
6	11,40 $\pm$ 0,35 ²	2,73 $\pm$ 0,60 ^{2,3}	5,24 $\pm$ 0,98 ²	3,91 $\pm$ 0,73

При этом соотношение уровня ДАГ к ТАГ изменялся в сторону увеличения последнего, а также наблюдалась тенденция к снижению уровня СХ, что может свидетельствовать о регрессе деструктивных процессов в мышечной ткани зоны поражения в данных условиях. При применении экстракта *F. ulmaria* на фоне антибиотикотерапии установлено снижение количества ОЛ до значений интактной группы за счет достоверного снижения уровня СХ и ДАГ по отношению к группе 2, хотя преобладание уровня ДАГ над ТАГ в некоторой степени сохранялось.

Следующим направлением наших исследований явилось изучение отдельных фосфолипидных ингредиентов, которые являются не только обязательными структурными компонентами мембран клеток, но и участвуют в процессах рецепции, трансформации и аккумуляции энергии, трансмембранной передаче сигналов и др.

У животных с экспериментальным остеомиелитом (группа 2) содержание ОФЛ имело тенденцию к повышению, однако при исследовании отдельных компонентов были выявлены определенные межфракционные изменения. При этом наиболее существенно в 3,7 раза возрастал уровень лизофосфатидилхолина (ЛФХ), а также – сфингомиелина (СМ) и фосфатидилэтаноламина (ФЭ) в 1,8 и 1,5 раза соответственно (табл. 4). Наряду с этим содержание фосфатидилхолина (ФХ), основного компонента клеточных мембран, уменьшалось в 1,2 раза, а уровень фосфатидилинозита (ФИ) существенно не изменялся. Значительное повышение уровня ЛФХ и уменьшение такового ФХ указывает не только на активацию фосфолипазы А₂, но и не исключено нарушение ацилирования ЛФХ в ФХ, что приводит к данным сдвигам.

В третьей группе животных после терапии цефазолином наблюдалась направленность к уменьшению уровня ЛФХ, достоверно снижалось содержание СМ по сравнению с группой 2. При применении экстрактов *S. controversa* на фоне антибиотикотерапии (группа 4 и 5) достоверно в 3,2 раза снижался уровень ЛФХ по сравнению с нелечеными животными и существенно не отличался от величин в интактной группе, кроме того, наблюдали снижение уровня СМ в среднем в 1,5 раза. В условиях применения экстракта *F. ulmaria* на фоне антибиотикотерапии уровень ЛФХ и СМ снижался до значений интактной группы (табл. 4).

Т а б л и ц а 4

Уровень общих фосфолипидов и их отдельных ингредиентов в мышечной ткани зоны поражения после терапии остеомиелита у крыс ($M \pm m$), мг/г						
Группа	ОФЛ	ЛФХ	ФИ	СМ	ФХ	ФЭ
1	1,28 $\pm$ 0,18	0,032 $\pm$ 0,008	0,140 $\pm$ 0,054	0,121 $\pm$ 0,008	0,588 $\pm$ 0,064	0,307 $\pm$ 0,018
2	1,41 $\pm$ 0,55	0,119 $\pm$ 0,033 ¹	0,141 $\pm$ 0,069	0,221 $\pm$ 0,016 ¹	0,479 $\pm$ 0,024 ¹	0,472 $\pm$ 0,011 ¹
3	1,23 $\pm$ 0,15	0,049 $\pm$ 0,017	0,130 $\pm$ 0,020	0,126 $\pm$ 0,025 ²	0,409 $\pm$ 0,011 ¹	0,459 $\pm$ 0,014 ¹
4	1,38 $\pm$ 0,14	0,037 $\pm$ 0,017 ²	0,145 $\pm$ 0,036	0,155 $\pm$ 0,029	0,547 $\pm$ 0,028 ^{2,3}	0,441 $\pm$ 0,012 ¹
5	1,46 $\pm$ 0,16	0,036 $\pm$ 0,009 ²	0,140 $\pm$ 0,053	0,148 $\pm$ 0,008 ²	0,622 $\pm$ 0,035 ^{2,3}	0,491 $\pm$ 0,023 ¹
6	1,23 $\pm$ 0,06	0,025 $\pm$ 0,012 ²	0,131 $\pm$ 0,047	0,123 $\pm$ 0,012 ²	0,482 $\pm$ 0,061	0,384 $\pm$ 0,047

Представленные результаты свидетельствуют, что развитие воспалительного процесса при остеомиелите приводит к изменениям количественного и качественного состава липидов. При монотерапии антибиотиком в мышечной ткани зоны поражения остается высоким уровень ОЛ и СХ, а повышение уровня ДАГ на фоне снижения количества ТАГ может свидетельствовать о сохранении деструктивного процесса. Положительную динамику может характеризовать достоверное снижение уровня ОФЛ в сыворотке крови и СМ в

мышечной ткани зоны поражения. Но в то же время остается пониженным уровень ФХ, не наблюдается достоверного снижения уровня ЛФХ. Положительная динамика наблюдается при терапии экстрактами *S. controversa* и *F. ulmaria* на фоне применения антибиотика в отличие от монотерапии: достоверно снижается уровень ОЛ и ЛФХ. При применении экстрактов *S. controversa* нормализуется уровень ФХ и ДАГ, а при применении экстракта *F. ulmaria* – СХ в сравнении с группой животных, леченных только цефазолином.

Заключение

Применение экстрактов *S. controversa* и *F. ulmaria* на фоне терапии цефазолином способствует регрессу и локализации воспалительного процесса у животных с экспериментальным остеомиелитом, тогда как у животных, получавших только антибиотикотерапию, воспаление приобретает разлитой характер.

При применении экстрактов исследуемых растений наряду с антибиотиком достоверно снижается содержание диеновых конъюгатов в сыворотке крови и ТБК-активных продуктов в мышечной ткани зоны поражения в отличие от монотерапии цефазолином.

Использование в комплексной терапии экспериментального остеомиелита экстрактов *S. controversa* и *F. ulmaria* способствует достоверному снижению уровня липидов в мышечной ткани зоны поражения. При применении экстрактов *S. controversa* нормализуется уровень диацилглицеридов, фосфатидилхолина и лизофосфатидилхолина, а при применении экстракта *F. ulmaria* – лизофосфатидилхолина и свободного холестерина в мышечной ткани зоны поражения в сравнении с группой животных, леченных только цефазолином.

Применение экстракта *S. controversa* на 40%-м этаноле на фоне антибиотикотерапии способствует достоверному уменьшению активности кислой и щелочной фосфатаз, что активизирует репаративные процессы в костной ткани.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Bobndorf K., Böhne K.-H. Osteomyelitis // Handbuch diagnostische Radiologie. 2005. P. 1–80. Available at: <http://link.springer.com/book/10.1007/b137524> (accessed 20 June 2015).
2. Davis J.S. Management of bone and joint infections due to *Staphylococcus aureus* // Intern. Medicine J. 2005. № 35. P. 79–96. Available at: <http://link.springer.com/article/10.1007/s10856-013-5125-9> (accessed 20 June 2015).
3. Батаков Е.А., Алексеев Д.Г., Батаков В.Е. Современные аспекты диагностики и лечения хронического остеомиелита. Самара: Медицина, 2008. 117 с.
4. Alvarez H., Castro C., Mouji L., Perera A., Delgado A., Soriano I., Evora C., Sanchez E. Efficacy of ciprofloxacin implants in treating experimental osteomyelitis // Journal of Biomed. Materials Research Part B: Applied Biomaterials. 2008. V. 85B, № 1. P. 93–104. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbm.b.v85b1/issuetoc>
5. Акжигитов Г.Н., Юдин. Я.Б. Гематогенный остеомиелит. М.: Медицина, 1998. 288 с.
6. Матузов С.А. Лечение хронического травматического остеомиелита с применением антиоксидантов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 1997. 27 с.
7. Suda Tekin Koruk, Nurten Aksoy, Melek Hamidanoglu, Hasan Karsen, Sebnem Unlu, Hasan Bilinc. The activity of paraoxonase and arylesterase in patients with osteomyelitis // Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. 2012. V. 72, № 7. P. 513–517. Available at: <http://www.tandfonline.com/toc/iclb20/72/7> (accessed 20 June 2015).
8. Султонов Ш.Р., Азизов А.А., Сабурова А.М. Динамика процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты при хроническом гематогенном остеомиелите у детей // Докл. Акад. наук Респ. Таджикистан. 2009. Т. 52. № 9. С. 723–727.
9. Авдеева Е.Ю., Зоркальцев М.А., Завадовская В.Д., Слизовский Г.В., Краснов Е.А., Пехенько В.Г., Степанов М.Ю. Исследование активности экстрактов *Saussurea controversa* и *Filipendula ulmaria* при экспериментальном остеомиелите с помощью трехфазной сцинтиграфии // Бюлл. сибир. мед. 2015. Т. 14, № 3. С. 5–9.
10. Авдеева Е.Ю., Слизовский Г.В., Сороходова М.Г., Фомина Т.И., Зоркальцев М. А., Иванов В.В., Краснов Е.А. Способ моделирования травматического остеомиелита // Заявка на изобретение № 2015(109516) от 18.03.2015.
11. Косухин А.Б., Ахметова Б.С. Экстракция липидов смесью гептан-изопропанол для определения диеновых конъюгатов // Лабораторное дело. 1987. № 5. С. 335–337.
12. Schmitz J.B., Ingberman C.M., Silver M.J. Malondialdehyde formation as an indicator of prostaglandin production by human platelet // J. Lab. Clin. Med. 1976.V. 88, № 1. P. 167–172. Available at: <http://link.springer.com/article/10.1007%2FBF02967089> (accessed 20 June 2015).
13. Чевари С., Андял Т., Штфенгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте // Лабораторное дело. 1991. № 10. С. 638–641.
14. Scherer R., Godoy H.T. Antioxidant activity index (AAI) by the 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl method // Food Chem. 2009. V. 112, № 3. P. 654–658.
15. Камышников В.С. Техника лабораторных работ в медицинской практике. М.: Медпресс-информ, 2013. 344 с.
16. Таранова Н.А., Говорова Л.В. Определение общих липидов в липидном экстракте, полученном из сыворотки крови // Вопросы мед. химии. 1987. № 2. С. 132–136.
17. Folch J., Less M., Sloane-Stanley G.H. A simple method for the isolation and purification of total lipids animal tissues // J. Biol. Chem. 1957. V. 226. № 1. P. 497–509.
18. Wallgren M., Beranova L., Linh Kh., Lidman M., Procek J., Cyprych K., Hof M., Gröbner G. Impact of oxidized phospholipids on the structural and dynamic organization of phospholipid membranes: a combined DSC and solid state NMR study // Faraday Discussions. 2013. V. 161, № 10. P. 499–513. Available at: <http://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2013/fd/c2fd20089a> (accessed 20 June 2015).
19. Thomas M. Bioactive Oxidatively Truncated Phospholipids in Inflammation and Apoptosis: Formation, Targets, and Inactivation // Biochim. Biophys. Acta. 2013. № 24. P. 56–64.

Поступила в редакцию 25.06.2015 г.

Утверждена к печати 15.03.2016 г.

Авдеева Елена Юрьевна (✉) – канд. фарм. наук, ст. преподаватель кафедры фармацевтической химии СибГМУ (г. Томск).
 Сапрыкина Элеонора Васильевна – канд. биол. наук, ст. научный сотрудник биохимического сектора Центральной научно-исследовательской лаборатории СибГМУ (г. Томск).

Слизовский Григорий Владимирович – канд. мед. наук, зав. кафедрой детских хирургических болезней СибГМУ (г. Томск).

Краснов Ефим Авраамович – д-р фарм. наук, профессор кафедры фармацевтической химии СибГМУ (г. Томск).

Степанов Михаил Юрьевич – интерн кафедры детских хирургических болезней СибГМУ (г. Томск).

Пехенько Владимир Григорьевич – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник ИФПМ СО РАН (г. Томск).

✉ Авдеева Елена Юрьевна, e-mail: elenaavdeev@yandex.ru

СибГМУ, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2, e-mail: office@ssmu.ru, тел. (382-2)-90-11-01.

Институт физики прочности и материаловедения СО РАН, 634055, г. Томск, пр. Академический, д. 2/4, e-mail: root@ispms.tomsk.ru, тел. (382-2)-49-21-25.

STUDY OF BIOCHEMICAL ACTIVITY OF EXTRACTS OF *SAUSSUREA CONTROVERSA* DC. AND *FILIPENDULA ULMARIA* (L.) MAXIM. IN EXPERIMENTAL OSTEOMYELITIS

Avdeeva E.Yu.¹, Saprykina E.V.¹, Slizovsky G.V.¹, Krasnov E.A.¹, Pechenko V.G.²

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

² Institute of Strength Physics and Materials Science SB RAS, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. The influence of dry extracts of *Saussurea controversa* DC. and *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. in experimental osteomyelitis with the use of cefazolin in rats.

Materials and methods. After a course of therapy extracts at a dose of 100 mg/kg on the background of antibiotic therapy observed localization of the inflammatory process, whereas animals receiving only Cefazolin becomes diffuse inflammation. In the conditions of complex therapy the level of diene conjugates significantly reduces in the serum and the level of TBA-active products, total lipids and lysophosphatidylcholine reduces in the muscle tissue of the affected area. In the application of extracts of *S. controversa* returns to normal level of diacylglycerides and phosphatidylcholine, and the application of the extract of *F. ulmaria* – free cholesterol in comparison with the group of animals treated only with cefazolin.

Results. In the application of water-ethanol extract of *S. controversa* with simultaneous intramuscular cefazolin marked decrease in the activity of acid and alkaline phosphatase that can enhance reparative processes in the bone tissue.

KEY WORDS: *Saussurea controversa* DC., *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., dry extracts, experimental osteomyelitis, biochemical research.

Bulletin of Siberian Medicine, 2016, vol. 15, no. 2, pp. 5–12

Reference

1. Bohndorf K., Böhne K.-H. *Osteomyelitis. Handbuch diagnostische Radiologie*, 2005, ss. 1–80. Available at: <http://link.springer.com/book/10.1007/b137524> (accessed 20 June 2015).
2. Davis J.S. Management of bone and joint infections due to *Staphylococcus aureus*. *Intern. Medicine J.*, 2005, no. 35, pp. 79–96. Available at: <http://link.springer.com/article/10.1007/s10856-013-5125-9> (accessed 20 June 2015).
3. Batakov E.A., Alekseev D.G., Batakov V.E. *Sovremennye aspekty diagnostiki i lecheniya bronicheskogo osteomiel-*

- ita* [Modern aspects of diagnosis and treatment of chronic osteomyelitis]. Samara: Medicina. Samara, Medicina Publ., 2008. 117 p. (in Russian).
4. Alvarez H., Castro C., Mouji L., Perera A., Delgado A., Soriano I., Evora C., Sanchez E. Efficacy of ciprofloxacin implants in treating experimental osteomyelitis // Journal of Biomed. Materials Research Part B: Applied Biomaterials. 2008. V. 85B, № 1. P. 93–104. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbm.b.v85b1/issuetoc>
5. Akzhigitov G.N., Yudin. Ya.B. *Gematogennyj osteomielit* [Hematogenous osteomyelitis]. Moscow, Medicina Publ., 1998, 288 p. (in Russian).
6. Matuzov S.A. *Lechenie bronicheskogo travmaticheskogo osteomielita s primeneniem antioksidantov. Avtoref. Dis. doct. med. nauk* [Treatment of chronic traumatic osteomyelitis with use of antioxidants. Diss. Dr. med. sci.]. Irkutsk, 1997. 27 p.
7. Suda Tekin Koruk, Nurten Aksoy, Melek Hamidanoglu, Hasan Karsen, Sebnem Unlu, Hasan Bilinc. The activity of paraoxonase and arylesterase in patients with osteomyelitis // Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. 2012. V. 72, № 7. P. 513–517. Available at: <http://www.tandfonline.com/toc/iclb20/72/7> (accessed 20 June 2015).
8. Sultonov Sh.R., Azizov A.A., Saburova A.M. Dinamika processov perekisnogo okisleniya lipidov i antioksidantnoj sistemy zashchity pri hronicheskom gematogennom osteomielite u detej [Dynamics of processes of lipid peroxidation and the antioxidant defense system in chronic hematogenous osteomyelitis in children]. *Doklady Akademii nauk Respubliki Tadjikistan – Reports of the Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan*, 2009, vol. 52, no. 9, pp. 723–727 (in Russian).
9. Avdeeva E.Yu., Zorkal'cev M.A., Zavadovskaya V.D., Slizovskij G.V., Krasnov E.A., Pekhen'ko V.G., Stepanov M.Yu. Scintigraficheskoe issledovanie aktivnosti ehkstraktov *Saussurea controversa* i *Fillipendula ulmaria* pri ehksperimental'nom osteomielite [The study of the activity extracts from *Saussurea controversa* and *Fillipendula ulmaria* in experimental osteomyelitis with three-phase scintigraphy]. *Byulleten sibirskoj mediciny – Bulletin of Siberian medicine*, 2015, no. 3, pp. 5–9 (in Russian).
10. Avdeeva E.Yu., Slizovskij G.V., Sorohodova M.G., Fomina T.I., Zorka'cev M. A., Ivanov V.V., Krasnov E.A. Sposob modelirovaniya travmaticheskogo osteomielita [Method of simulation of traumatic osteomyelitis]. *Zayavka na izobretenie – The invention application*, № 2015(109516) from 18.03.2015 (in Russian).
11. Kosuhin A.B., Ahmetova B.S. Ekstrakciya lipidov smes'yu geptan-izopropanol dlya opredeleniya dienovykh kon'yugatov [Extraction of lipids with a mixture of heptane-isopropanol to determine diene conjugates]. *Laboratornoe delo – Laboratory work*, 1987, no. 5, pp. 335–337 (in Russian).
12. Schmith J.B., Ingberman C.M., Silver M.J. Malondialdehyde formation as an indicator of prostaglandin production by human platelet // J. Lab. Clin. Med. 1976.V. 88, № 1. P. 167–172. Available at: <http://link.springer.com/article/10.1007%2FBF02967089> (accessed 20 June 2015).
13. Chevari C., Andyal T., Shtrenger YA. Opredelenie antioksidantnykh parametrov krovi i ih diagnosticheskoe znachenie v pozhilom vozraste [Determination of antioxidant parameters of blood and their diagnostic value in old age]. *Laboratornoe delo – Laboratory work*, 1991, no. 10, pp. 638–641 (in Russian).
14. Scherer R., Godoy H.T. Antioxidant activity index (AAI) by the 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl method // Food Chem. 2009. V. 112, № 3. P. 654–658.
15. Kamyshnikov V.S. *Tekhnika laboratornykh rabot v medicinskoj praktike* [The Technique of laboratory work in medical practice]. Moscow, Medpress-inform Publ., 2013, 344 p. (in Russian).
16. Taranova N.A., Govorova L.V. Opredelenie obshchih lipidov v lipidnom ehkstrakte, poluchennom iz syvorotke krovi [Determination of total lipids in the lipid extract obtained from the serum]. *Voprosy medicinskoj himii – Problems of Medical Chemistry*, 1987, no. 2, pp. 132–136 (in Russian).
17. Folch J., Less M., Sloane-Stanley G.H. A simple method for the isolation and purification of total lipids animal tissues // J. Biol. Chem. 1957. V. 226. № 1. P. 497–509.
18. Wallgren M., Beranova L., Linh Kh., Lidman M., Procek J., Cyprych K., Hof M., Gröbner G. Impact of oxidized phospholipids on the structural and dynamic organization of phospholipid membranes: a combined DSC and solid state NMR study // Faraday Discussions. 2013. V. 161, № 10. P. 499–513. Available at: <http://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2013/fd/c2fd20089a> (accessed 20 June 2015).
19. Thomas M. Bioactive Oxidatively Truncated Phospholipids in Inflammation and Apoptosis: Formation, Targets, and Inactivation // Biochim. Biophys. Acta. 2013. № 24. P. 56–64.

Avdeeva Yelena Yu. (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Saprykina Eleanora V., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Slizovsky Grigoriy V., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Krasnov Yefim A., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Stepanov Mikhail Yu., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Pekhenko Vladimir G., Institute of Strength Physics and Materials Science SB RAS, Tomsk, Russian Federation.

✉ Avdeeva Yelena Yu., e-mail: elenaavdeev@yandex.ru

Siberian State Medical University, 2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, e-mail: office@ssmu.ru, ph. (382-2)-90-11-01.

Institute of Strength Physics and Materials Science SB RAS, 2/4, Akademichesky Av., Tomsk, 634055, e-mail: root@ispm.siberian-federal-university.ru, ph. (382-2)-49-21-25.

ФАКТОРЫ РИСКА НАРУШЕНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ ТРАСПЕДИКУЛЯРНОЙ ФИКСАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕГЕНЕРАТИВНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

Боков А.Е., Млявых С.Г., Алейник А.Я., Булкин А.А., Растеряева М.В.

Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр, г. Нижний Новгород

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – оценить факторы риска дестабилизации транспедикулярного инструментария после выполнения декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств у пациентов с дегенеративной патологией поясничного отдела позвоночника.

Материал и методы. Исследование является нерандомизированным продольным проспективным, исследованы результаты наиболее распространенных декомпрессивно-стабилизирующих оперативных вмешательств у 130 пациентов с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника. Минимальный срок наблюдения – 18 мес. Пациентам перед операцией проводилась компьютерная томография (КТ) поясничного отдела позвоночника и определялась радиоденсивность костной ткани. Пациентам выполнялась микрохирургическая декомпрессия корешков спинного мозга с применением транспедикулярной фиксации в сочетании с межтеловым спондилодезом или без него. В послеоперационном периоде регистрировались все случаи с рентгенографическими признаками дестабилизации винтов. Используя логистический регрессионный анализ, определялась зависимость частоты расшатывания транспедикулярных винтов от радиоденсивности губчатой костной ткани позвонка по данным КТ, степени резекции костно-связочного аппарата в ходе декомпрессии, протяженности фиксации и биомеханических нарушений, обусловленных неполной редукцией позвонка. Также определялось влияние межтелового спондилодеза и неоднородности исследуемой группы пациентов по диагнозу.

Результаты. Снижение радиоденсивности костной ткани, увеличение протяженности фиксации и экстенсивности декомпрессии сопряжены с повышенным риском развития нестабильности транспедикулярного инструментария. Такие признаки, как ламинэктомия, отсутствие межтелового спондилодеза в пределах фиксированной области, включение в фиксированную область сегмента L5–S1 и фактор биомеханического нарушения в результате неполной редукции позвонка не оказывали влияния на частоту расшатывания винтов. Незначимым оказалось влияние фактора неоднородности исследуемой группы. Общая пригодность регрессионной модели № 2 = 67,57851; $p < 0,0001$. Модель правильно классифицирует 81,5% наблюдений, чувствительность ее составила 77,4%, специфичность – 85,3%.

Заключение. Радиоденсивность костной ткани по результатам КТ является значимым прогностическим фактором развития нестабильности имплантов. Существенными факторами риска расшатывания винтов также являются увеличение протяженности ригидной фиксации и экстенсивная резекция дугоотростчатых суставов и связочного аппарата позвоночно-двигательных сегментов. Перечисленные факторы риска необходимо учитывать при планировании декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств, особенно у пациентов пожилого возраста.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: транспедикулярная фиксация, нестабильность имплантов, компьютерная томография, дегенеративные заболевания поясничного отдела позвоночника.

Введение

В связи с распространением урбанистического образа жизни и увеличением продолжительности жизни общее количество пациентов с дегенеративной патологией поясничного отдела позвоночника неуклонно увеличивается. У пациентов старше 65 лет данная патология позвоночника является еще и наиболее частым показанием к хирургическому лечению [1, 2]. Выполнение ригидной фиксации поясничных позвоночно-двигательных сегментов (ПДС) сопряжено с риском ранней дестабилизации имплантов и формированием псевдоартрозов, особенно у пациентов пожилого возраста [3, 4]. По данным опубликованных исследований, частота развития нестабильности транспедикулярного инструментария варьирует в пределах от 4 до 20%, а на фоне системного остеопороза достигает 50% [4, 5].

Основным фактором, определяющим частоту дестабилизации имплантов, принято считать нарушение плотности костной ткани [6]. Для оценки риска развития нестабильности имплантов вследствие нарушения плотности костной ткани чаще всего используются двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, количественная компьютерная томография (КТ) и радиоденсивность костной ткани [6, 7, 8]. Несмотря на то что данные радиоденсивности костной ткани не калиброваны для диагностики остеопороза, костная плотность в единицах Хаунсфилда имеет функциональную связь с результатами количественной КТ [8].

В качестве дополнительных факторов риска, влияющих на стабильность имплантов при оперативных вмешательствах на позвоночнике, предлагаются включение в зону спондилодеза сегмента L5–S1, а также фиксация трех и более ПДС [4, 9]. Кроме того, патологическая подвижность оперированного ПДС в результате экстенсивной декомпрессии может увеличить нагрузку на инструментарий и привести к его ранней дестабилизации [10].

Целью исследования является оценка факторов риска развития нестабильности транспедикулярного инструментария после выполнения декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств у пациентов с дегенеративной патологией поясничного отдела позвоночника.

Материал и методы

Дизайн исследования. Исследование является проспективным, нерандомизированным, когортным. Изучены результаты хирургического

лечения 130 пациентов с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника (38 мужчин, 92 женщины; средний возраст 52 года, $\sigma = 12,11$; 28–74 лет). Анализ проводился на основании результатов рентгенологических методов исследования. Минимальный срок послеоперационного наблюдения составил 18 мес. Согласие на участие в данном исследовании было получено от всех пациентов, применявшиеся методы соответствуют стандартам лечения пациентов с дегенеративными заболеваниями позвоночника.

Критерии включения пациентов в исследование: дегенеративные заболевания поясничного отдела позвоночника, сопровождающиеся клинической картиной нестабильности позвоночно-двигательных сегментов и стенозом позвоночного канала. Из исследования были исключены пациенты с диспластическим спондилолистезом и деформацией позвоночника, требующей выполнения спондилодеза на протяжении более пяти ПДС и (или) илеолюмбальной фиксации, а также все пациенты с нарушением технологии установки транспедикулярных винтов.

Стандартное предоперационное обследование включало функциональную рентгенографию поясничного отдела позвоночника в вертикальном положении, магнитно-резонансную томографию и КТ поясничного отдела позвоночника. В ходе КТ-исследования двумя независимыми рентгенологами дополнительно определялась плотность костной ткани в единицах Хаунсфилда. КТ-сканирование (Aquilion 32, Toshiba corporation, Япония) проводили по стандартному протоколу – толщина срезов 0,5 мм, область исследования 50 см, вольтаж 120 кВ, сила тока 300 мА, авто mAs 180–400, винтовой шаг 21,0. Для оценки результатов исследования использовали программное обеспечение Vitrea 5.2.497.5523.

Измерение проводили в трех плоскостях: сагитальной, фронтальной и аксиальной на уровне позвонка L3. В каждой плоскости радиоденсивность определяли на площади овальной формы максимального диаметра в пределах спонгиозного слоя тела позвонка, далее вычислялось среднее значение для каждого наблюдения. Среднее значение составило 124 единицы Хаунсфилда (ед. X.), $\sigma = 41$; диапазон значений – 44–244 ед. X.

Всем пациентам были проведены стандартные открытые декомпрессивно-стабилизирующие вмешательства: микрохирургическая декомпрессия корешков с различной степенью резекции костных структур и связочного аппарата в со-

четании с ригидной транспедикулярной фиксацией. Транспедикулярная фиксация в сочетании с задне-латеральным спондилодезом (PLF) выполнена 36 (27,7%) пациентам; декомпрессия в сочетании с трансфораминальным межтеловым спондилодезом и ригидной транспедикулярной фиксацией применена у 94 (72,3%) пациентов. Моноsegmentарное вмешательство выполнено 87 (66,9%) пациентам, бисegmentарное – 31 (23,8%) пациенту, фиксация трех сегментов – 8 (6,2%) пациентам, вмешательство на четырех сегментах – 3 (2,3%) пациентам, одному пациенту (0,8%) выполнена операция с фиксацией пяти сегментов. У 63 (48,5%) пациентов в область фиксации был включен сегмент L5–S1. Объем резекции костных структур и связочного аппарата в ходе декомпрессии нами классифицирован следующим образом: 28 (21,5%) пациентам выполнена двусторонняя медиальная резекция дугоотростчатых суставов, не превышающая 50% их объема. Односторонняя тотальная фасетэктомия произведена 64 (49,2%) пациентам, двусторонняя тотальная фасетэктомия с полным удалением межостистой и желтой связок осуществлена 39 (30%) пациентам. У 41 (31,5%) пациента декомпрессия сопровождалась ламинэктимией. Помимо вышеперечисленных факторов учитывались биомеханический фактор, обусловленный неполной редукцией позвонка при спондилолистезе, у 26 (20,0%) пациентов, а также влияние на результат неоднородности исследуемой группы, обусловленной включением пациентов с истмическим спондилолистезом.

Послеоперационное наблюдение проводилось в сроки 3, 6, 12 и 18 мес. Через 3 мес после операции выполнялась обзорная рентгенография поясничного отдела позвоночника в вертикальном положении. При подозрении на раннюю нестабильность имплантов выполнялась КТ. Через 6 и 12 мес после операции выполнялась плановая КТ, а через 18 мес КТ выполнялась в случае отсутствия признаков формирования костного блока в срок 12 мес. Признаком нарушения стабильной фиксации ПДС по данным КТ являлось формирование рентгенпрозрачной зоны вокруг резьбовой части транспедикулярного винта шириной более 1 мм [11].

Статистический анализ. Для определения значимости связи частоты развития рентгенографических признаков нестабильности транспедикулярного инструментария и изучаемых предикторов применялся логистический регрессионный анализ, использовалось программное обеспечение Statistica 10.

Результаты и обсуждение

Рентгенологические признаки расшатывания транспедикулярных винтов за все время наблюдения зарегистрированы в 62 (47,7%) случаях, при этом клинически значимой нестабильность имплантов оказалась только у 24 (18,5%) пациентов. Во всех случаях дестабилизация инструментария наступила в течение 6 мес после операции. У пациентов, которым выполнялась ограниченная медиальная фасетэктомия, нестабильность имплантов выявлена в 9 из 28 наблюдений (32%). Если выполнялась односторонняя тотальная фасетэктомия, то частота развития нестабильности транспедикулярных винтов составляла 26 из 64 наблюдений (40%), а после двухсторонней тотальной фасетэктомии с удалением желтой и межостистой связок – 26 из 39 наблюдений (67%). Таким образом, при увеличении экстенсивности резекции костно-связочного аппарата наблюдается увеличение частоты дестабилизации винтов.

При увеличении протяженности фиксации частота расшатывания винтов также увеличивалась. После моноsegmentарной фиксации частота нестабильности имплантов составила 27 из 87 наблюдений (31%), а после двухуровневой фиксации достигла 77% (24 из 31 наблюдения). У 7 из 8 пациентов (88%) после трехуровневой фиксации развилась дестабилизация фиксатора. У всех пациентов с протяженностью фиксации более трех уровней развилась, как минимум, частичная нестабильность транспедикулярного инструментария.

Наиболее значимым фактором, определяющим стабильность транспедикулярного фиксатора, оказалась радиоденсивность костной ткани: при снижении плотности костной ткани отмечено увеличение частоты расшатывания транспедикулярных винтов. В таблице представлены параметры общей логистической регрессионной модели, включающей факторы плотности костной ткани, экстенсивности декомпрессии (ранговая шкала: ограниченная медиальная фасетэктомия – односторонняя тотальная резекция дугоотростчатых суставов – двусторонняя тотальная резекция дугоотростчатых суставов с резекцией желтой и межостистой связки). Также в модель включены такие предполагаемые предикторы, как включение в зону фиксации сегмента L5–S1, наличие сегментов без межтелового спондилодеза, ламинэктимия в пределах фиксированной области, биомеханическое нарушение, обусловленное неполной редукцией позвонка и неоднородность исследуемой группы по диагнозу (включены пациенты с истмическим спондилолистезом).

Т а б л и ц а

Параметры обобщенной логистической регрессионной модели			
Компонент регрессионного уравнения	Коэффициент	ОШ; ДИ95% на ед. изменения	Коэффициент корреляции
Свободный член уравнения регрессии	0,4927; $p = 0,6175$	–	–
Костная плотность, ед. X.	–0,0242; $p = 0,0003$	0,9760; [0,9610; 0,9914]	–0,6528
Протяженность фиксации (количество уровней)	1,5520; $p = 0,0002$	4,6828; [2,0964; 10,4603]	0,5750
Экстенсивность декомпрессии	1,0746; $p = 0,0002$	4,720; [1,8037; 12,3557]	0,4712
Включение в область фиксации сегмента L5–S1	–0,4971; $p = 0,3973$	0,6082; [0,1909; 1,9378]	0,1884
Сегменты без межтелового спондилодеза	1,2595; $p = 0,0882$	3,5239; [0,8256; 15,0398]	0,3916
Ляминэктомия	0,3308; $p = 0,7030$	1,3920; [0,2509; 7,7241]	0,3402
Неоднородность по диагнозу	0,3404; $p = 0,6560$	1,4055; [0,3107; 6,3576]	0,0224
Биомеханические нарушения при неполной редукции позвонка	0,7334; $p = 0,2131$	2,0823; [0,6527; 6,6430]	–0,2247

Общая пригодность регрессионной модели $\chi^2 = 67,57851$; $p < 0,0001$. Модель правильно классифицирует 81,5% наблюдений, чувствительность составила 77,4%, специфичность – 85,3%, что свидетельствует о ее пригодности для оценки факторов риска дестабилизации транспедикулярного инструментария. При исключении факторов с незначимыми регрессионными коэффициентами полученная модель не отличалась статистически значимо от исходной, $p = 0,2381$ (метод максимального правдоподобия).

Такие признаки, как ламинэктомия, отсутствие межтелового спондилодеза в пределах фиксированной области и включение в фиксированную область сегмента L5–S1 не оказывали влияния на частоту расшатывания винтов. Незначимыми также оказались фактор биомеханического нарушения в результате неполной редукции позвонка и фактор неоднородности исследуемой группы.

Декомпрессивно-стабилизирующие вмешательства типа PLF и TLIF (трансфораминальный межтеловый спондилодез) широко применяются для лечения пациентов с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника, количество выполняемых в мире подобных операций ежегодно исчисляется сотнями тысяч [12]. Несмотря на постоянно совершенствующуюся технику оперативных вмешательств, сохраняется высокая частота расшатывания фиксирующего инструментария с последующим формированием псевдоартрозов, которая у пациентов с остеопорозом может достигать 50% [4, 12]. До настоящего времени информация относительно факторов риска развития нестабильности имплантов носила фрагментарный характер, систематизированные исследования с оценкой значимости каждого выявленного фактора не проводились.

Одним из наиболее важных факторов, влияющих на сохранение стабильности имплантов после декомпрессивно-стабилизирующих опера-

тивных вмешательствах, является качество костной ткани, что было неоднократно подтверждено результатами исследований [6, 13, 14]. Тем не менее способы оценки костной плотности в опубликованных работах отличаются: чаще всего с этой целью применялась денситометрия, количественная компьютерная томография, и радиоденсивность костной ткани, определенная при КТ, использовались реже [6, 7, 14]. Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что радиоденсивность костной ткани имеет связь с частотой дестабилизации транспедикулярного инструментария, и значимость этого параметра в оценке риска развития нестабильности фиксатора подтверждена результатами логистического регрессионного анализа. Отсутствие значимого влияния межтелового спондилодеза на стабильность транспедикулярного фиксатора можно объяснить существенным количеством в исследуемой группе пациентов с исходно сниженной костной плотностью, а следовательно и с ограниченной опороспособностью тел позвонков. Кроме того, расшатывание винтов во всех случаях происходило в течение первых 6 мес после операции, а этого времени, как правило, недостаточно для формирования устойчивого костного блока.

При исследовании результатов операций с применением транспедикулярной фиксации и межтелового спондилодеза неоднократно было доказано, что частота неудач выше при многоуровневых оперативных вмешательствах [4, 12]. На основании результатов нашего исследования можно сделать вывод, что протяженность фиксации являлась вторым по значимости прогностическим признаком в отношении развития нестабильности транспедикулярного инструментария. В то же время включение в область фиксации уровня L5–S1 не имело связи с частотой этого осложнения или влияние этого предиктора было незначительным по сравнению с выявленными

основными факторами, влияющими на стабильность имплантов.

Влияние объема резекции костно-связочного аппарата в ходе этапа декомпрессии на последующую стабильность транспедикулярного инструментария не изучалось, однако известно, как меняется биомеханика ПДС при резекции его различных структур. Доказано, что ламинэктомия увеличивает объем движений в сагиттальной плоскости, а резекция дугоотростчатых суставов увеличивает объем ротационных движений [15, 16]. Как следствие, можно предположить увеличение нагрузки на имплантированный фиксатор, что также может являться дополнительным фактором риска расшатывания винтов. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что ламинэктомия не оказывала значимого влияния на стабильность имплантов, в то время как тотальное удаление дугоотростчатых суставов и связочного аппарата существенно увеличивали частоту расшатывания транспедикулярных винтов.

Безусловно, дизайн нашего исследования не является оптимальным для детального изучения каждого предполагаемого фактора, влияющего на стабильность ригидного транспедикулярного инструментария, тем не менее полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что выявленные три предиктора являются наиболее значимыми. В ходе предоперационного планирования необходимо учитывать качество костной ткани, избегать необоснованной экстенсивной костной резекции и необоснованного увеличения протяженности ригидной фиксации поясничного отдела позвоночника.

Заключение

Радиоденсивность костной ткани по результатам КТ является значимым прогностическим фактором развития нестабильности имплантов. Существенными факторами риска расшатывания винтов также являются увеличение протяженности ригидной фиксации и экстенсивная резекция дугоотростчатых суставов и связочного аппарата ПДС. Перечисленные факторы риска необходимо учитывать при планировании декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств, особенно у пациентов пожилого возраста.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература / References

1. Weinstein J.N., Lurie J.D., Olson P.R. et al. United States' trends and regional variations in lumbar spine surgery: 1992–2003// Spine. 2006. V. 31, № 23. P. 2707–2714. doi:10.1097/01.brs.0000248132.15231.fe
2. Katz J.N., Harris M.B. Clinical practice. Lumbar spinal stenosis// N. Engl. J. Med. 2008. V. 358, № 8. P. 818–825. doi: 10.1056/NEJMcп0708097
3. Burval D.J., McLain R.F., Milks R., Inceoglu S. Primary pedicle screw augmentation in osteoporotic lumbar vertebrae: biomechanical analysis of pedicle fixation strength// Spine. 2007. V. 32, № 10. P. 1077–1083.
4. Rölinghoff M., Schlotter-Brust K., Groos D., et al. Mid-range outcomes in 64 consecutive cases of multilevel fusion for degenerative diseases of the lumbar spine// Orthop. Rev. 2010. V. 2, № 1. e3. doi: 10.4081/or.2010.e3.
5. Wu Z.X., Gong F.T., Liu L., et al. Comparative study on screw loosening in osteoporotic lumbar spine fusion between expandable and conventional pedicle screws// Arch. Orthop. Trauma. Surg. 2012. V. 132, № 4. P. 471–476. doi: 10.1007/s00402-011-1439-6.
5. Wichmann J.L., Booz C., Wesarg S., et al. Quantitative dual-energy CT for phantomless evaluation of cancellous bone mineral density of the vertebral pedicle: correlation with pedicle screw pull-out strength// Eur. Radiol. 2015. V.25, № 6. P. 1714–1720. doi: 10.1007/s00330-014-3529-7.
6. Seo JH, Ju CI, Kim SW, et al. Clinical efficacy of bone cement augmented screw fixation for the severe osteoporotic spine// Korean J. Spine. 2012. V. 9, № 2. P. 79–84. doi: 10.14245/kjs.2012.9.2.79.
7. Schwaiger B.J., Gersing A.S., Baum T., et al. Bone mineral density values derived from routine lumbar spine multidetector row CT predict osteoporotic vertebral fractures and screw loosening// Am. J. Neuroradiol. 2014. V.35, № 8. P. 1628–1633. doi: 10.3174/ajnr.A3893.
8. Yu B.S., Zhuang X.M., Zheng Z.M., et al. Biomechanical comparison of 4 fixation techniques of sacral pedicle screw in osteoporotic condition// J. Spinal. Disord. Tech. 2010. V.23, № 6. P. 404–409. doi: 10.1097/BSD.0b013e3181b63f4d.
9. Zander T., Rohlmann A., Klückner C., Bergmann G. Influence of graded facetectomy and laminectomy on spinal biomechanics// Eur. Spine. J. 2003. V. 12, № 4. P. 427–434.
10. Sandün B., Olerud C., Petrün-Mallmin M., et al. The significance of radiolucent zones surrounding pedicle screws. Definition of screw loosening in spinal instrumentation// J. Bone. Joint. Surg. Br. 2004. V. 86, № 3. P. 457–461.
11. Gotthard D., Smith E.L., Kanczler J.M., et al. Tissue engineered bone using select growth factors: A comprehensive review of animal studies and clinical translation studies in man// Eur Cell Mater. 2014. V. 28. P. 166–207.
12. Schwaiger B.J., Gersing A.S., Baum T., et al. Bone mineral density values derived from routine lumbar spine

- multidetector row CT predict osteoporotic vertebral fractures and screw loosening// Am. J. Neuroradiol. 2014. V.35, № 8. P. 1628–1633. doi: 10.3174/ajnr.A3893.
13. Schreiber J.J., Anderson P.A., Hsu W.K. Use of computed tomography for assessing bone mineral density// Neurosurg. Focus. 2014. V. 37, № 1. E4. doi: 10.3171/2014.5.FOCUS1483.
14. Lee K.K., Teo E.C., Qiu T.X., Yang K. Effect of facetectomy on lumbar spinal stability under sagittal plane loadings// Spine. 2004. V. 29, №15. P. 1624–1631.
15. Zander T., Rohlmann A., Kluckner C., Bergmann G. Influence of graded facetectomy and laminectomy on spinal biomechanics// Eur. Spine. J. 2003 V. 12, № 4. P. 427–434.

Поступила в редакцию 27.01.2016 г.

Утверждена к печати 15.03.2016 г.

Боков Андрей Евгеньевич (✉) – канд. мед. наук, научный сотрудник группы позвоночно-спинномозговой патологии Приволжского федерального медицинского исследовательского центра (г. Нижний Новгород).

Млявых Сергей Геннадьевич – канд. мед. наук, заведующий отделением нейрохирургии Приволжского федерального медицинского исследовательского центра (г. Нижний Новгород).

Алейник Александр Яковлевич – научный сотрудник группы позвоночно-спинномозговой патологии Приволжского федерального медицинского исследовательского центра (г. Нижний Новгород).

Булкин Анатолий Алексеевич – врач-нейрохирург нейрохирургического отделения Приволжского федерального медицинского исследовательского центра (г. Нижний Новгород).

Растеряева Марина Вячеславовна – канд. мед. наук, врач-рентгенолог рентгенологического отделения Приволжского федерального медицинского исследовательского центра (г. Нижний Новгород).

✉ Боков Андрей Евгеньевич, e-mail: Andrei_Bokov@mail.ru

Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр: 603115, г. Нижний Новгород, Верхне-Волжская Набережная, 18/1, тел. (831)-436-01-60.

RISK FACTORS OF PEDICLE FIXATION INSTABILITY AT PATIENTS WITH DEGENERATIVE LUMBAR SPINE PATHOLOGY

Bokov A.E., Mlyavikh S.G., Aleynik A.Ya., Bulkin A.A. Rasteryaeva M.V.

Privolzhsky Federal Research Center, Nizhniy Novgorod, Russian Federation

ABSTRACT

Objective. To assess risk factors of pedicle screw instability after decompression and fusion in patients with degenerative lumbar spine disease.

Materials and methods. This is a prospective non-randomized study, the results of 130 surgical interventions with pedicle instrumentation in patients with degenerative lumbar spine diseases were studied. Minimal follow-up period accounts for 18 months. Before intervention computed tomography (CT) was applied and cancellous bone radiodensity was measured.

Patients were treated with nerve root decompression and pedicle screw fixation stand-alone or with lumbar interbody fusion. During follow-up period computed tomography was applied and cases with evidence of pedicle screw loosening were detected. Radiodensity of cancellous bone, extension of fixation, extensiveness of decompression, application of interbody fusion, incomplete vertebra body reduction and heterogeneity of studied group were taken into account as potential risk factors of implant instability development. The correlation between pedicle screws loosening rate and mentioned predictors was estimated using logistic regression analysis.

Results. Radiodensity of vertebra body cancellous bone getting decreased, the increase number of fixed levels and extensiveness of facet joints and ligaments resection are associated with the increased risk of a screw loosening development.

Laminectomy, interbody fusion, altered biomechanics associated with incomplete vertebra body reduction and L5–S1 segment included into fixed zone did not have a significant influence on pedicle screws loosening rate. Bias related to heterogeneity of studied group was also insignificant. Goodness-of-fit of estimated general logistic regression model: $N^{\circ} 2 = 67,57851$; $p < 0,0001$. This model classified correctly 81,5% cases with sensitivity and specificity of 77,4% and 85,3% respectively.

Conclusion. Radiodensity of a vertebra cancellous bone, number of fixed levels and extensiveness of facet joints and ligaments resection during decompression are significant predictors for pedicle screws loosening development. The detected risk factors should be taken into account in preoperative planning especially in elderly patients.

KEY WORDS: pedicle screw fixation, implant instability, computed tomography, degenerative lumbar spine diseases.

Bulletin of Siberian Medicine, 2016, vol. 15, no. 2, pp. 13–19

Bokov Andrey E. (✉), Privolzhsky Federal Research Center, Nizhniy Novgorod, Russian Federation.

Mlyavykh Sergey G., Privolzhsky Federal Research Center, Nizhniy Novgorod, Russian Federation

Aleynik Alexander Y., Privolzhsky Federal Research Center, Nizhniy Novgorod, Russian Federation.

Bulkin Anatoliy A., Privolzhsky Federal Research Center, Nizhniy Novgorod, Russian Federation.

Rasteryaeva Marina Vy., Privolzhsky Federal Research Center, Nizhniy Novgorod, Russian Federation.

✉ **Bokov Andrey E.**, e-mail: Andrei_Bokov@mail.ru

Privolzhsky Federal Research Center, 18/1, Verhne-Volgskaya Naberegnaya, Nizhniy Novgorod, 603115, ph. (831)-436-01-60.

МОЛЕКУЛЯРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ РАССЛЕДОВАНИЕ ВСПЫШКИ СЕРОЗНЫХ МЕНИНГИТОВ В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ

Демина А.В.¹, Терновой В.А.^{1,2}, Карташов М.Ю.^{1,3}, Локтев В.Б.^{1,2,3}

¹Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии (ГНЦ ВБ) «Вектор», г. Новосибирск

²Томский государственный университет (ТГУ), г. Томск

³Новосибирский государственный университет (НГУ), г. Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Целью настоящей работы явилось расследование вспышки серозных менингитов в Новосибирской области в 2008–2009 гг., а также изучение генетического разнообразия и молекулярно-эпидемиологической характеристики энтеровирусов человека, вызвавших случаи серозного менингита.

Материал и методы. В настоящей работе исследованы образцы спинномозговой жидкости от 199 пациентов с диагнозом «серозный менингит», основанным на клинической картине заболевания (головная боль, ригидность затылочных мышц, температура, тошнота, рвота) и подтвержденным лабораторными исследованиями спинномозговой жидкости (лимфоцитарный цитоз >10 кл/мкл). Все образцы исследованы методом ПЦР на наличие РНК *Enterovirus* и *Flavivirus*, ДНК *Myc. tuberculosis*, *Borrelia spp.*, *Neisseria spp.*

В результате исследования проб отмечено отсутствие РНК *Flavivirus*, ДНК *Myc. tuberculosis*, *Borrelia spp.*, *Neisseria spp.*, однако в 73 образцах (в 37% случаев) была выявлена РНК энтеровирусов (ЭВ). Определение нуклеотидных последовательностей ЭВ по регионам 5'UTR и VP1 выявило их принадлежность к следующим генотипам: наибольшая доля была представлена генотипом ЕСНО 30 (62%); также встречались Сох А2 (8%), Сох А4 (5%), Сох А14 (3%), Сох А16 (5%), Сох В5 (8%), ЕСНО 6 (3%), ЕСНО 9 (3%) и ЕСНО 25 (3%). В 2008 г. большая часть выявленных у населения Новосибирской области изолятов ЭВ, вызывавших симптомы менингита, принадлежала к генотипу ЕСНО 30 (76%). В 2009 г. клинических образцов, содержащих изоляты генотипа ЕСНО 30, обнаружено не было, однако наибольшая доля выявленных энтеровирусов относилась к генотипу Сох А2 (33%) и Сох А4 (22%). Таким образом, в 2008 г. нами зафиксирована вспышка серозных менингитов, основным этиологическим фактором которых являлся энтеровирус ЕСНО 30, а подъем заболеваемости в 2009 г. связан с циркуляцией среди населения новых генотипов энтеровирусов. Исследованные штаммы были депонированы в международной базе GenBank под номерами KP258231-KP258235, HM559584.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: серозный менингит, энтеровирусные инфекции, энтеровирусы, *Echovirus*, *Coxsackievirus*, *Enterovirus*.

Введение

Энтеровирусы (ЭВ) человека входят в род *Enterovirus* семейства *Picornaviridae*, порядка *Picornavirales*. В соответствии с современной классификацией, которая базируется на молекулярно-генетических характеристиках геномов

вирусов, выделяют четыре вида энтеровирусов человека (А, В, С, D), которые подразделяют более чем на 260 генотипов [1, 2]. Энтеровирусы вызывают широкий спектр симптомов от субфебрильной лихорадки, поражения респираторного тракта, миокардитов до серозных менингитов, энцефалитов или параличей и парезов [2].

В последние годы значительно возросла роль неполиомиелитных энтеровирусов человека в

✉ Демина Анна Владимировна, e-mail: Deminaanna@mail.ru

возникновении инфекционных заболеваний [3]. В России ежегодно регистрируются вспышки энтеровирусной инфекции (ЭВИ), вызывающие различные клинические синдромы. Например крупная вспышка острой кишечной инфекции в 2010 г.

в Сахалинской области, основными возбудителями которой были энтеровирусы Коксаки А2, Коксаки А4 [4]. Вспышки ОРВИ, герпангины и ящуроподобного заболевания в 2011–2012 гг. в Нижнем Новгороде, вызванные Коксаки А6 и Коксаки А5 [5]. В 2013 г. в стране уже до октября было зарегистрировано более 13 значительных вспышек энтеровирусных инфекционных заболеваний, из которых самыми крупными оказались массовые заболевания серозным вирусным менингитом в г. Ростове-на-Дону, Москве, Новосибирске и Екатеринбурге, вызванные EV71 [6, 7].

Серозный менингит (воспаление оболочек головного мозга и спинного мозга) является наиболее часто регистрируемым синдромом при энтеровирусной инфекции [8, 9]. Это объясняется выраженными клиническими проявлениями (головная боль, фебрильная лихорадка, тошнота, рвота), что заставляет пациентов обращаться за медицинской помощью, а соответственно позволяет провести лабораторную диагностику и поставить на учет эту инфекционную патологию. В 2008 г. начался подъем заболеваемости серозными менингитами в Новосибирской области, в связи с чем возникла необходимость расследования этиологии данного синдрома с уточнением возбудителей.

Целью настоящей работы явилось расследование вспышки серозных менингитов в Новосибирской области в 2008–2009 гг., а также изучение генетического разнообразия и молекулярно-эпидемиологической характеристики энтеровирусов человека, вызвавших случаи серозного менингита.

Материал и методы

В настоящей работе были исследованы образцы спинномозговой жидкости от 199 пациентов с диагнозом «серозный менингит», основанным на клинической картине заболевания (головная боль, ригидность затылочных мышц, температура, тошнота, рвота), а также подтвержденным лабораторными исследованиями спинномозговой жидкости (лимфоцитарный цитоз >10 кл/мкл). Клинический материал был собран в МБУЗ «Городская инфекционная клиническая больница № 1» г. Новосибирска и в МУЗ «Детская городская клиническая больница № 3» г. Новосибирска в течение 2008–2009 гг. Исследование проводили с соблюдением принципов добровольности и кон-

фиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан» (ред. Указ Президента РФ от 24.12.1993 № 2288, Федеральные законы от 02.03.1998 № 30-ФЗ, от 20.12.1999 № 214-ФЗ). На проведение данного исследования было получено одобрение Этического комитета ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» от 20 мая 2008 г., протокол № 2.

Данное исследование охватило два эпидемиологических сезона – исследованные образцы были собраны в период с мая 2008 г. по сентябрь 2009 г. Заболеваемость ЭВИ в Новосибирской области регистрируется с мая по ноябрь с пиками в сентябре. Однако спорадические случаи ЭВИ встречаются в течение всего года.

Из клинических образцов выделяли РНК и ДНК с использованием набора для выделения на силикагеле РИБО-сорб (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия); кДНК была получена методом обратной транскрипции с использованием набора Реверта-Л (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия). Все образцы были исследованы на наличие РНК *Enterovirus* и *Flavivirus*, ДНК *Myc. tuberculosis*, *Borrelia spp.*, *Neisseria spp.* Методом ПЦР со специфическими праймерами к ЭВ были получены кДНК-фрагменты регионов VP1 и 5'UTR. Для амплификации района VP1-гена использовали праймеры 224/222 и 292/222 [10], региона 5'UTR – праймеры F903-30/R41-32 и F40-31/R42-33 [4].

Полученные фрагменты кДНК очищали из 2%-й агарозы с применением набора GelExtractionKit (Qiagen, США) и секвенировали на автоматическом секвенаторе ABI Prism 3130xl. Нуклеотидные последовательности анализировали с использованием программы MEGA5 [11] и баз данных NCBI.

Исследованные штаммы были депонированы в международной базе GenBank под номерами KP258231–KP258235, HM559584.

Результаты

Регион 5'UTR геномной РНК пикорнавирусов является относительно консервативным участком их генома, поэтому был использован для установления генотипов энтеровирусов. Для уточнения некоторых генотипов мы дополнительно проводили анализ последовательности района VP1 РНК энтеровирусов.

Из 199 проб спинномозговой жидкости (СМЖ) от больных с симптомами менингита РНК энтеровирусов была выявлена в 73 образцах (37%). У выделенных фрагментов кДНК были определены нуклеотидные последовательности и установлены генотипы энтеровирусов (рис. 1).

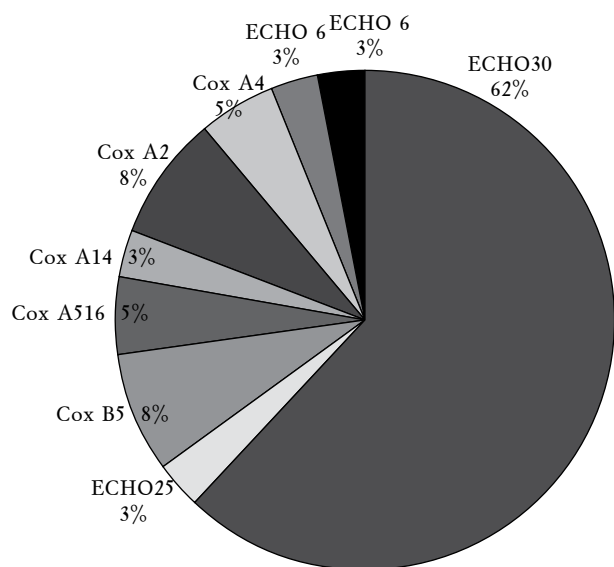


Рис. 1. Генотипы энтеровирусов, выявленных у больных с серозным менингитом в Новосибирской обл. в 2008–2009 гг.

Все образцы были также исследованы на наличие *Flavivirus*, *Myc. tuberculosis*, *Borrelia spp.*, *Neisseria spp.*, что не выявило в них данных возбудителей. Определение нуклеотидных последовательностей энтеровирусов в положительных 73 образцах по регионам 5'UTR и VP1 выявило их принадлежность к следующим генотипам: наибольшая доля была представлена генотипом ЕCHO 30 (62%); а также встречались Сох А2 (8%), Сох А4 (5%), Сох А14 (3%), Сох А16 (5%), Сох В5 (8%), ЕCHO 6 (3%), ЕCHO 9 (3%) и ЕCHO 25 (3%).

Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей по 5'UTR геномной РНК выявил принадлежность 62% (из 73 клинических изолятов энтеровирусов) к генотипу ЕCHO 30. Наиболее близкие по последовательности представители этого генотипа ранее были выявлены в Австралии (Australia-2006(GU236299), Australia-2006(GU236300)), Франции (France-1997(AM237015), France-1997(AM237014), France-1997(AM237013), France-1991(AM237021), France-1992(AM237034)), США (USA-1995(EU870486)) и Нидерландах (Netherlands-2006(DQ534205)).

Из 73 клинических изолятов 8% энтеровирусов по 5'UTR имели генотип Сох А2, наиболее близкий к ним изолят был ранее выявлен в Японии в 2003 г. (Japan-2003(AB126199)); 5% энтеровирусов – генотип Сох А16, и наиболее близкий прототип обнаружен в Китае в 2008 г. (China-2008(FJ198212)). Генотип Сох В5 имели 8% энтеровирусов, наиболее близкий прототип выявлен в Южной Корее в 2000 г. (South Korea-2000(AY875692)). Наконец, 5% были отнесены к ге-

нотипу Сох А4, и наиболее близкий к ним изолят вируса был обнаружен в Японии в 2003 г. (Japan-2003 (AB126200)).

Еще реже встречались генотипы ЕCHO 25 (3%) с наиболее близким к нему прототипом в Австралии (Australia-1999(GU236268)) и генотип Сох А14 (3%), прототип которого был выявлен в США в 2003 г. (USA-2003 (AY421769)) (рис. 2).

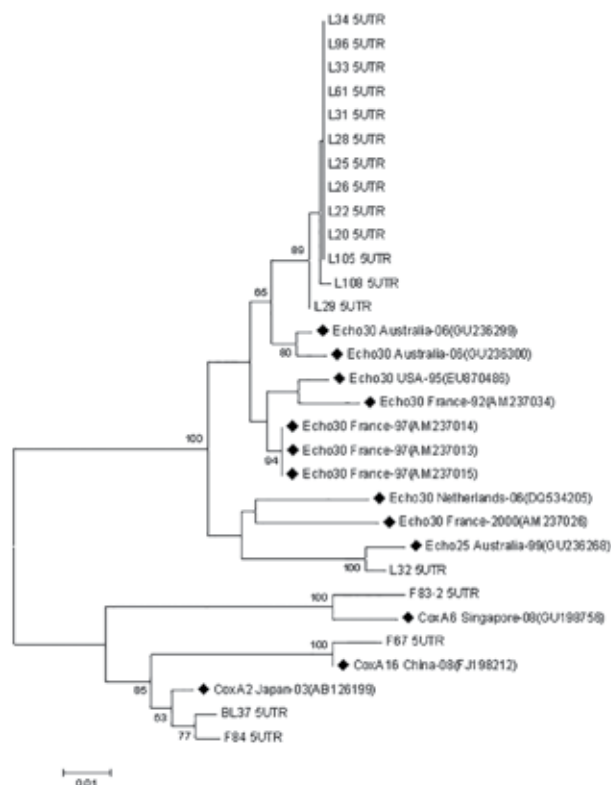


Рис. 2. Филогенетическое древо энтеровирусов ЕCHO 30, ЕCHO 25, Сох А6, Сох А16, Сох А2, построенное по последовательностям их 5'UTR (72–521 п.о.). Анализ проведен методом «объединения ближайших соседей» с использованием 2-параметрической модели Кимуры (с помощью программы MEGA5). Цифры около узлов отражают индекс поддержки ветвей. Линия отражает генетическую дистанцию: ♦ – прототипные штаммы; F, L, BL – идентификационные номера исследуемых образцов

Проведенный нами анализ регионов VP1 выявленных изолятов энтеровирусов свидетельствует о том, что генотип ЕCHO 30 (изолят L105) активно циркулировал в 2008 г. среди населения г. Новосибирска. Другой изолят этого же генотипа (изолят L56) имеет высокий уровень гомологии с прототипным изолятом, распространенным в г. Нижнем Новгороде в 2008 г. (Russia-2008 (GU646397)). Для изолята L119 с генотипом ЕCHO 30 прототипами явились изоляты, выявленные в разных городах России (г. Оренбург, г. Вологда), Удмуртии в 2008–2009 гг., (Russia-2008 (GQ250164), Russia-2009 (HQ122418),

Russia-2009 (GU646339)). Изолят CL24 относится к генотипу ЕСНО 9, прототип которого также обнаружен в России в г. Нижнем Новгороде в 2009 г. (Russia-2009(GU727585)). Генотипы Сох В5 и ЕСНО 6 ранее были выявлены в Швеции в 1998 г. (Sweden-1998 (AF114383)) и 2002 г. (Sweden-2002 (AF465517)) соответственно (рис. 3).

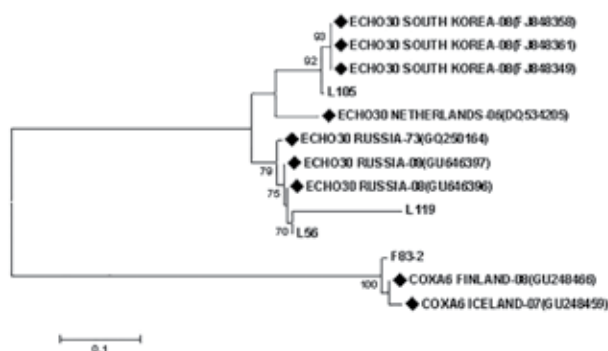


Рис. 3. Филогенетическое древо выявленных нами изолятов энтеровирусов ЕСНО 30 и Сох А6, построенное по нуклеотидным последовательностям фрагмента генома, кодирующего белок VP1 (2612–2969 п.о.): ♦ – прототипные штаммы; F, L – идентификационные номера исследуемых образцов

Встречаемость генотипов энтеровирусов в эпидемические сезоны 2008 и 2009 гг. в Новосибирской области. На рис. 4 видно, что в 2008 г. большая часть выявленных у населения Новосибирской области изолятов энтеровирусов, вызывавших симптомы менингита, принадлежала к генотипу ЕСНО 30 (76%).

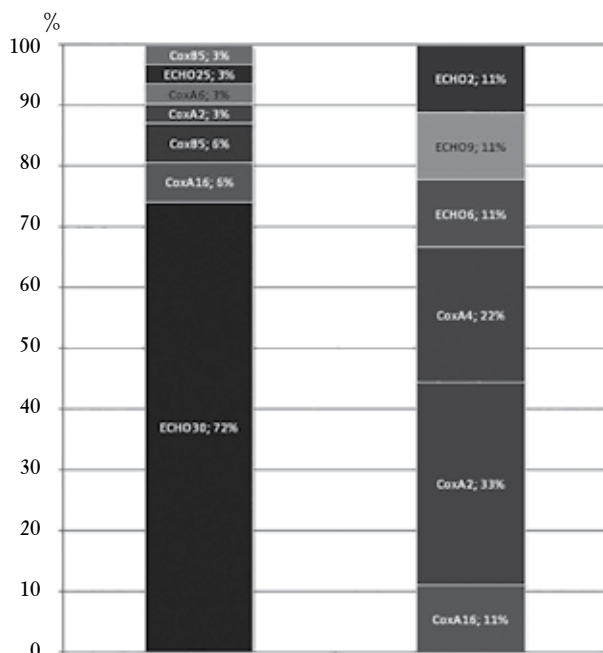


Рис. 4. Распределение генотипов энтеровирусов среди пациентов с энтеровирусной инфекцией в 2008 и 2009 гг.

На долю генотипа Сох В5 приходилось 9%, Сох А16 – 6%, а на долю Сох А6, Сох А2 и Сох А4 – по 3% случаев.

В 2009 г. клинических образцов, содержащих изоляты генотипа ЕСНО 30, в отличие от 2008 г. не обнаружено. Однако в 2009 г. наибольшая доля среди обнаруженных энтеровирусов относилась к генотипу Сох А2 (33%), при этом доля генотипа Сох А4 составила 22%, а на долю ЕСНО 6, ЕСНО 9, ЕСНО 2 и Сох А16 пришлось примерно по 11% на каждый генотип. Среди больных серозными менингитами, вызванными энтеровирусами, в 2009 г. не выявлено изолятов генотипа ЕСНО 30, однако увеличилась доля Сох А16, и появились изоляты новых генотипов: Сох А2, Сох А4, ЕСНО 6 и ЕСНО 9.

Таким образом, в 2008 г. нами зафиксирована вспышка серозных менингитов, основным этиологическим фактором которых являлся энтеровирус ЕСНО 30.

В своей работе мы попытались оценить распределение генотипов энтеровирусных возбудителей среди пациентов с энтеровирусной инфекцией, выделенных на территории Новосибирской области в 2008 и 2009 гг. При изучении заболеваемости в течение двух лет выявлено, что для энтеровирусной инфекции в Новосибирской области характерна летне-осенняя сезонность. Эта тенденция коррелирует с данными, опубликованными в литературе [7,12].

Среди общего количества генотипированных нами образцов энтеровирусов наибольшая доля приходилась на вирус ЕСНО 30, что коррелирует с мировыми данными об этиологии энтеровирусных серозных менингитов [9]. Так, в 2008 г. в Новосибирской области на долю ЕСНО 30 приходилось 73% генотипированных образцов, однако в 2009 г. изоляты этого генотипа нам выявить не удалось. Это говорит о циркуляции ЕСНО 30 только в сезоне 2008 г., что подтверждено также данными об обнаружении энтеровируса этого генотипа в сточных водах г. Новосибирска в 2008 г. лабораториями Центра гигиены и эпидемиологии г. Новосибирска [13].

При этом в 2009 г. наибольшая доля среди энтеровирусных возбудителей приходилась на Сох А2 (33%) и Сох А4 (22%), которые не были обнаружены в 2008 г. Такая смена генотипов среди циркулирующих энтеровирусов может быть связана с тем, что значительная доля населения стала иммунорезистентной к ЕСНО 30. При этом появление в 2009 г. других генотипов энтеровирусов, отличающихся серологически от ЕСНО 30, способствовало новому подъему заболеваемости

серозными менингитами энтеровирусной этиологии. Таким образом, подъем заболеваемости в 2009 г. связан с циркуляцией среди населения новых генотипов энтеровирусов.

Заключение

Филогенетический анализ исследованных в 2008–2009 гг. изолятов энтеровирусов свидетельствует о том, что на территории Новосибирской области циркулируют энтеровирусы, генетически близкие (86–99% гомологии) к встречающимся в других странах, что свидетельствует о продолжающейся всемирной циркуляции энтеровирусов с активным вовлечением в нее территории Западной Сибири. Причем внутри России изоляты распространялись по всей стране фактически в пределах года. Китайские и южнокорейские изоляты также быстро попадали на ее территорию, что может быть связано с большим количеством импортируемых из Китая фруктов и овощей. В то же время энтеровирусы из Швеции, Австралии и других стран попали на территорию России с большим запозданием, и вероятно – через заболевших людей.

Полученные нами данные позволяют приоткрыть сложные цепи передачи энтеровирусных инфекций и определить генетические варианты энтеровирусов, специфические для данной территории.

Исследованные штаммы были депонированы в международной базе GenBank под номерами KR258231–KR258235, HM559584.

Источники финансирования

Настоящая работа выполнена за счет финансирования по гранту НШ-2996.2012.4 при государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации, по госконтракту № 02.740.11.0767 «Выявление вирусных возбудителей заболеваний, актуальных для здравоохранения Западной Сибири (гепатиты, гастроэнтериты, серозный менингит), изучение их генетического разнообразия в целях разработки и совершенствования диагностикумов», по договору НГУ с Министерством образования и науки № 11.G34.31.0034 «Новые подходы к разработке лекарств: поиск, отбор и конструирование непатогенных для человека штаммов вирусов, перспективных для использования в качестве онколитических препаратов», а также при финансовой поддержке Минобрнауки России (госконтракт №16.M04.12.0028) и в рамках федеральной целевой программы «Национальная система химической и биологической безопасности Россий-

ской Федерации», ФЦП «Межгосударственная целевая программа ЕврАзЭС», государственный контракт от 12.11.2014 г. № 14.M04.12.0019.

Благодарности. Мы благодарим наших коллег из МБУЗ «Городская инфекционная клиническая больница № 1» г. Новосибирска за сотрудничество. Выражаем искреннюю признательность за поддержку этой работы д-ру биол. наук, профессору Нетесовой С.В.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. King A.M., Lefkowitz E., Adams M.J., Carstens E.B. Virus Taxonomy: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Elsevier. 2011. № 1. P. 1338.
2. Ronellenfitch S., Tabatabai J., Bytcher S. et al. First report of a Chinese strain of coxsackie B3virus infection in a newborn in Germany in 2011: a case report // Journal of Medical Case Reports. 2014. № 8. P. 164.
3. Tapparel C., Siegrist F., Petty T.J., Kaiser L. Picornavirus and enterovirus diversity with associated human diseases // Infection, Genetics and Evolution. V. 14. 2013. P. 282–293.
4. Демина А.В., Терновой В.А., Дарижапов Б.Б., Якубич Т.В., Семенцова А.О., Демина О.К., Протопопова Е.В., Локтев В.Б., Агафонов А.П., Нетесов С.В. Вспышка острой кишечной инфекции энтеровирусной этиологии в Сахалинской области в августе 2010 г. // Вестник РАМН. 2012. № 2. С. 64–68.
5. Голицына Л.Н., Фомина С.Г., Парфенова О.В., Калашникова Н.А., Новикова Н.А. Молекулярно-генетическая характеристика эпидемически значимых энтеровирусов вида А // Медицинский альманах. 2013. Т. 26, № 2. С. 96–99.
6. Демина А.В., Карташов М.Ю., Чаусов Е.В., Протопопова Е.В., Терновой В.А. Молекулярно-биологическое исследование серозных менингитов в Ростове-на-Дону в 2013 г. // VI Ежегодный всероссийский конгресс по инфекционным болезням, 24–26 марта 2014 г. Москва. <http://www.congress-infection.ru/archiv.htm>.
7. Петрова И.С., Шишов А.С., Базарова М.В., Русанова С.А., Бургазова О.А., Бланк И.А., Лева В.Г., Шуфренкова Е.Н., Москалева Е.И. Особенности течения энтеровирусных инфекций с менингитом у взрослых в эпидемическом сезоне 2013 года // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014. Т. 18, № 3. С. 15–21.
8. Takeshima S., Neshige S., Himeno T., Hara N., Yoshimoto T., Takamatsu K., Takao S., Kuriyama M. Clinical, epidemiological, and etiological studies of aseptic meningitis in adults. // RinshoShinkeigaku. 2014. V. 54, № 10. P. 791–797.

9. Mladenova Z., Buttinelli G., Dikova A., Stoyanova A., Troyancheva M., Komitova R., Stoycheva M., Pekova L., Parmakova K., Fiore L. Aseptic meningitis outbreak caused by echovirus 30 in two regions in Bulgaria, May–August 2012 // *Epidemiol Infect.* 2014. Oct. V. 142, № 10. P. 2159–2165.
10. Nix W.A., Oberste M.S., Pallansch M.A. Sensitive, semi-nested PCR amplification of VP1 sequences for direct identification of all enterovirus serotypes from original clinical specimens // *J. Clin. Microbiol.* 2006. V. 44. P. 2698–2704.
11. Tamura K., Peterson D., Peterson N., Stecher G., Nei M., and Kumar S. MEGA5: Molecular Evolutionary Genetics Analysis using Maximum Likelihood, Evolutionary Distance, and Maximum Parsimony Methods // *Molecular Biology and Evolution.* 2011. № 28. P. 2731–2739.
12. Ortner B., Huang C.-W., Schmid D., Mutz I., Wewalka G., Allerberger F., Yang J.-Y., Huemer H.P. Epidemiology of enterovirus types causing neurological disease in Austria 1999–2007: detection of clusters of echovirus 30 and enterovirus 71 and analysis of prevalent genotypes // *J. Med. Virol.* 2009. V. 81. P. 317–324.
13. Щербатов А.Ф., Иванова Л.К. Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке и соблюдении законодательства в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в Новосибирской области в 2010 г.»

Поступила в редакцию 07.12.2015 г.

Утверждена к печати 15.03.2016 г.

Демина Анна Владимировна (✉) – канд. мед. наук, врач-инфекционист, ст. научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии ООИ ГНЦ ВБ «Вектор» (г. Новосибирск).

Терновой Владимир Александрович – канд. биол. наук, заведующий лабораторией молекулярной эпидемиологии ООИ ГНЦ ВБ «Вектор» (г. Новосибирск), ТГУ (г. Томск).

Карташов Михаил Юрьевич – мл. научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии ООИ ГНЦ ВБ «Вектор» (г. Новосибирск), ТГУ (г. Томск).

Локтев Валерий Борисович – д-р биол. наук, профессор, заведующий отделом молекулярной вирусологии флавивирусов и вирусных гепатитов ГНЦ ВБ «Вектор» (г. Новосибирск), ТГУ (г. Томск), НГУ (г. Новосибирск).

✉ Демина Анна Владимировна, e-mail: Deminaanna@mail.ru

ГНЦ ВБ «Вектор», 630559, г. Кольцово, Новосибирской обл. e-mail: vector@vector.nsc.ru, тел. (383)-363-47-10.

ТГУ, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36, e-mail: rector@tsu.ru, тел. (382-2)-52-95-85.

НГУ, 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2, (383)-363-40-02.

MOLECULAR-EPIDEMIOLOGICAL INVESTIGATION OF THE OUTBREAK OF ASEPTIC MENINGITIS IN NOVOSIBIRSK REGION

Demina A.V.¹, Ternovoi V.A.^{1,2}, Kartashov M.YU.^{1,3}, Loktev V.B.^{1,2,3}

¹ State Research Center of Virology and Biotechnology “Vector”, Novosibirsk, Russian Federation

² Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation

³ Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the outbreak of aseptic meningitis in the Novosibirsk region in 2008–2009. We studied genetic diversity and molecular-epidemiological characteristics of human enteroviruses that caused aseptic meningitis.

Materials and methods. In the present study we investigated samples of cerebrospinal fluid from 199 patients with a diagnosis “aseptic meningitis”, based on the clinical characteristics of the disease (headache, stiff neck, fever, nausea, vomiting), and confirmed by laboratory tests of spinal fluid (lymphocyte cell count > 10 cells/ml).

All samples were tested by PCR for RNA of *Enterovirus* and *Flavivirus* and DNA *Myc. tuberculosis*, *Borrelia spp.*, *Neisseria spp.*

In the samples there were not found RNA *Flavivirus*, DNA *Myc. tuberculosis*, *Borrelia spp.*, *Neisseria spp.*, but in 73 samples (37%) was identified RNA enterovirus (EV). Determination of nucleotide sequences of 5'UTR and VP1-region of EV revealed that they belong to the following genotypes: the highest percentage was presented by genotype ECHO 30 (62%); another genotypes were Cox A2 (8%), Cox A4 (5%), Cox A14 (3%), Cox A16 (5%), Cox B5 (8%), ECHO 6 (3%), ECHO 9 (3%) and ECHO 25 (3%). In 2008 most of the EV that caused the symptoms of aseptic meningitis belonged to genotype ECHO 30 (76%). In 2009 the clinical specimens containing genotype ECHO 30 were not found, but the largest percentage of EV belonged to genotypes Cox A2 (33%) and Cox A4 (22%). Thus, in 2008 we recorded outbreak of aseptic meningitis, the major etiological factor was enterovirus ECHO 30. And the rise of the incidence of aseptic meningitis in 2009 is related to the circulation of new genotypes of EV. The investigated strains were deposited in an international database GenBank under accession numbers KP258231-KP258235, HM559584.

KEY WORDS: meningitis, enterovirus infections, enteroviruses, Echovirus, Coxsackievirus, Enterovirus.

Bulletin of Siberian Medicine, 2016, vol. 15, no. 2, pp. 20–27

References

1. King A.M., Lefkowitz E., Adams M.J., Carstens E.B. Virus Taxonomy: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Elsevier. 2011. № 1. P. 1338.
2. Ronellenfitsch S., Tabatabai J., Böttcher S. et al. First report of a Chinese strain of *Coxsackie* B3 virus infection in a newborn in Germany in 2011: a case report // Journal of Medical Case Reports. 2014. № 8. P. 164.
3. Tapparel C., Siegrist F., Petty T.J., Kaiser L. Picornavirus and enterovirus diversity with associated human diseases // Infection, Genetics and Evolution. V. 14. 2013. P. 282–293.
4. Demina A.V., Ternovoi V.A., Darizhapov B.B., YAkubich T.V., Sementsova A.O., Demina O.K., Protopopova E.V., Loktev V.B., Agafonov A.P., Netesov S.V. Vспышка острой кишечной инфекции энтеровирусной этиологии в Сахалинской области в августе 2010 г. [Outbreak of acute intestinal infections of enterovirus etiology in the Sakhalin region in August 2010]. *Vestnik RAMN*, 2012, № 2. pp. 64–68 (in Russian).
5. Golicyna L.N., Fomina S.G., Parfenova O.V., Kalashnikova N.A., Novikova N.A. Молекулярно-генетическая характеристика эпидемически значимых энтеровирусов типа А [Molecular-genetic characterization of epidemically significant enterovirus type A]. *Медицинский альманах*, 2013, vol. 26. No 2, pp. 96–99 (in Russian).
6. Demina A.V., Kartashov M.Yu., Chaurov E.V., Protopopova E.V., Ternovoi V.A. Молекулярно-биологическое исследование серозных менингитов в Ростове-на-Дону в 2013 г. [Molecular-biological research of serous meningitis in Rostov-on-Don in 2013]. VI Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням, 24–26 марта 2014 г., Москва. <http://www.congress-infection.ru/archiv.htm> (in Russian).
7. Petrova I.S., Shishov A.S., Bazarova M.V., Rusanova S.A., Burgasova O.A., Blank I.A., Leva V.G., Shurenkova E.N., Moskaleva E.I. Особенности течения энтеровирусной инфекции с менингитом у взрослых в эпидемическом сезоне 2013 года [Peculiarities of enterovirus infection in adults with meningitis in an epidemic season of 2013] *Эпидемиология и инфекционные болезни*, 2014, vol. 18. No 3, pp. 15–21 (in Russian).
8. Takeshima S., Neshige S., Himeno T., Hara N., Yoshimoto T., Takamatsu K., Takao S., Kuriyama M. Clinical, epidemiological, and etiological studies of aseptic meningitis in adults // *Rinsho Shinkeigaku*. 2014. V. 54. № 10. P. 791–797.
9. Mladenova Z., Buttinelli G., Dikova A., Stoyanova A., Troyancheva M., Komitova R., Stoycheva M., Pekova L., Parmakova K., Fiore L. Aseptic meningitis outbreak caused by echovirus 30 in two regions in Bulgaria, May–August 2012 // *Epidemiol Infect.* 2014. Oct. V. 142. № 10. P. 2159–2165.
10. Nix W.A., Oberste M.S., Pallansch M.A. Sensitive, semi-nested PCR amplification of VP1 sequences for direct identification of all enterovirus serotypes from original clinical specimens // *J. Clin. Microbiol.* 2006. V. 44. P. 2698–2704.
11. Tamura K., Peterson D., Peterson N., Stecher G., Nei M., and Kumar S. MEGA5: Molecular Evolutionary Genetics Analysis using Maximum Likelihood, Evolutionary Distance, and Maximum Parsimony Methods // *Molecular Biology and Evolution*. 2011. № 28. P. 2731–2739.
12. Ortner B., Huang C.-W., Schmid D., Mutz I., Wewalka G., Allerberger F., Yang J.-Y., Huemer H.P. Epidemiology of enterovirus types causing neurological disease in Austria 1999–2007: detection of clusters of echovirus 30

and enterovirus 71 and analysis of prevalent genotypes // J. Med. Virol. 2009. V. 81. P. 317–324.

13. Shcherbatov A.F., Ivanova L.K. Gosudarstvennyj doklad «O sanitarno-ehpidemiologicheskoy obstanovke i soblyudenii zakonodatel'stva v sfere zashchity prav potre-

bitelej i blagopoluchiya cheloveka v Novosibirskoj oblasti v 2010 g.» [State report “The sanitary-epidemiological situation and the observance of legislation on protection of consumer rights and human well-being in the Novosibirsk region in 2010”] (in Russian).

Demina Anna V. (✉), State Research Center of Virology and Biotechnology “Vector”, Novosibirsk, Russian Federation.

Ternovoi Vladimir A., State Research Center of Virology and Biotechnology “Vector”, Novosibirsk, Russian Federation; Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation.

Kartashov Michail Yu., State Research Center of Virology and Biotechnology “Vector”, Novosibirsk, Russian Federation; Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation.

Loktev Valeriy B., State Research Center of Virology and Biotechnology “Vector”, Novosibirsk, Russian Federation; Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation; Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation.

✉ **Demina Anna V.**, e-mail: Deminaanna@mail.ru

State Research Center of Virology and Biotechnology “Vector”, Koltsovo, Novosibirsk Region, 630599, e-mail: vector@vector.nsc.ru, ph. (383)-363-47-10.

National Research Tomsk State University, 36, Lenina Av., Tomsk, 634050, e-mail: rector@tsu.ru, ph. (382-2)-52-95-85.
Novosibirsk State University, 2, Pirogova St., Novosibirsk, 630090, ph. (383)-863-40-2.

ЦИРКАДНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПРИ КОМОРБИДНОЙ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Зарипова Т.Н., Антипова И.И., Смирнова И.Н.

Томский научно-исследовательский институт курфтологии и физиотерапии, г. Томск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – изучение состояния циркадного профиля артериального давления у больных бронхиальной астмой, имеющих в качестве коморбидного заболевания гипертоническую болезнь.

Материал и методы. Исследование выполнено у 76 больных бронхиальной астмой, имеющих в качестве коморбидного заболевания бронхиальную астму, (основная группа) и 52 больных с гипертонической болезнью (группа сравнения). Группы были сопоставимы по половому и возрастному признаку. Обследование выполнялось в период клинической ремиссии. Основной метод исследования – изучение суточного профиля артериального давления, получаемого в ходе суточного мониторирования последнего.

Результаты. Выявлено наличие частого и выраженного изменения со стороны изучаемых показателей, особенно у пациентов с коморбидной патологией, для которых характерно более частое и более значимое нарушение со стороны диастолического артериального давления, особенно ночью, в сочетании с более значительным и быстрым его подъемом в ранние утренние часы. Суточный профиль артериального давления характеризовался либо недостаточным снижением артериального давления ночью, либо, напротив, его резким снижением. Указанные нарушения возрастали по мере утяжеления основного и коморбидного заболевания, наличия нарушений со стороны липидного обмена и не были связаны с фазой бронхиальной астмы (ремиссия, обострение) и уровнем контроля ее течения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бронхиальная астма, гипертоническая болезнь, суточный профиль артериального давления.

Введение

Бронхиальная астма – одно из наиболее распространенных заболеваний бронхолегочной системы, частота которого во всем мире неуклонно возрастает. При этом увеличивается также частота сочетанного течения бронхиальной астмы (БА) с другими заболеваниями, в том числе сердечно-сосудистыми, чаще с гипертонической болезнью (ГБ). В литературе нескольких десятилетий широко дискутируется вопрос о природе и механизмах развития такого сочетания. Нам в частности очень импонируют результаты исследования В.Ф. Жданова [1], показавшего в эксперименте, что воспалительный процесс в бронхолегочном

регионе, в том числе аллергический, очень рано приводит к расстройству сначала местного, а затем и системного кровообращения. Это позволяет предполагать то, что воспаление может быть одним из звеньев, обуславливающих коморбидность этих двух самостоятельных заболеваний.

Исследованию суточного профиля артериального давления у больных БА, в том числе и при коморбидности ее с ГБ, посвящены ряд публикаций [2, 3, 4, 5]. Как правило, они выполнялись в период обострения БА и отмечают, что суточное изучение АД значительно более информативно, нежели его офисное измерение. Указанные исследования свидетельствуют о большой частоте выявляемых нарушений, которые существенно возрастают при коморбидности болезней и объясняют их в основном обострением БА.

✉ Зарипова Татьяна Николаевна, e-mail: Zaripova TN@med.tomsk.ru

Вопрос изучения суточного профиля АД у больных БА, в том числе при ее коморбидности с ГБ, нельзя на сегодняшний день считать закрытым: существуют некоторые противоречивые сведения, мало изучены особенности суточного профиля АД в период клинической ремиссии БА. Выполнение исследований в этом направлении может быть полезным, на наш взгляд, для правильного подхода к составлению плана лечения этих пациентов.

Цель исследования – изучение состояния циркадного профиля артериального давления у больных бронхиальной астмой, имеющих в качестве коморбидного заболевания гипертоническую болезнь.

Материал и методы

Работа клиническая. Выполнялась путем параллельного, независимого набора основной группы и группы сравнения и сопоставления полученных результатов.

Основная группа: 76 больных бронхиальной астмой, у которых в качестве коморбидного заболевания имела гипертоническая болезнь. Преобладали женщины (66%). Медиана возраста больных: 52,4 [25,9; 73,0] года, медиана давности БА – 9,0 [2,0; 47,0] лет. Обострения БА наблюдались 0–4 раза в год, составляя в среднем 2,3 раза. На момент проведения обследования клинических данных за обострение БА не было. Однако полный контроль над болезнью был зафиксирован лишь у 15 пациентов (20%), частичный – у 30 (40%), контроль отсутствовал у 31 больного (40%). У 18 пациентов (15%) БА была легкой степени тяжести, у 61 (80%) – средней тяжести, у 4 больных (5%) – тяжелой. У всех пациентов ранее на амбулаторном этапе была диагностирована гипертоническая болезнь, которая в 18 (24%) случаях была I степени тяжести, в 53 (70%) – II и 5 (6%) случаях – III степени тяжести.

Группа сравнения: 52 пациента с ГБ (без БА). В этой группе также преобладали женщины (69%). Средний возраст больных данной группы составлял 56,6 [35,0; 75,0] лет. Таким образом, группы были сопоставимы между собой по половому и возрастному признаку. Кроме того пациенты обеих групп принимали сопоставимую гипотензивную медикаментозную терапию: 1–2 препарата в дозах, соответствующих тяжести ГБ, чаще антагонисты кальция и (или) ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Средняя продолжительность заболевания составляла 8,0 [1,0; 40,0] лет. Однако группы различались между собой по тяжести ГБ: в группе сравнения было

больше пациентов с I стадией болезни (48% против 24%), в основной группе – со II (70% против 48%) и III (6% против 4%). Критерий межгруппового различия медиан (p_u) равен 0,007. В обеих группах III стадия ГБ выставлялась при ассоциации последней с ишемической болезнью сердца, стенокардией напряжения I функционального класса.

Таким образом, критерием включения пациентов в основную группу являлось наличие: бронхиальной астмы легкого, среднетяжелого или тяжелого течения без клинических проявлений обострения и в качестве коморбидного заболевания гипертонической болезни I, II или III стадии. Критерием включения больных в группу сравнения было наличие у больного гипертонической болезни I, II или III стадии. Критерием исключения больных из основной группы являлось обострение БА, из обеих групп – наличие других заболеваний в стадии обострения или декомпенсации.

Проводилось традиционное клиническое обследование пациентов, включающее сбор жалоб, анамнеза, осмотр больного, измерение офисного систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД).

Суточное мониторирование АД выполняли в условиях повседневной активности пациента на протяжении 24 ч с интервалом между измерениями 15 мин в течение дня и 30 мин в течение ночи (аппарат для комплексной функциональной диагностики Custo Diagnostic с принадлежностями, имеющий погрешность измерения менее 5% (производство «Кусто Мед», г. Гамбург, Германия). Анализ суточной динамики АД проводили осциллометрическим методом. Анализировали данные, включающие не менее 86% эффективных измерений.

На период проведения исследования отменялся прием медикаментозных препаратов и заполнялся дневник клинического наблюдения. Анализировались показатели: среднее систолическое давление днем (срСАДд), среднее диастолическое давление днем (срДАДд), индекс времени (продолжительность подъема) систолического давления днем (ИВ САДд), индекс времени диастолического давления днем (ИВ ДАДд), вариабельность систолического давления днем (ВСАДд), вариабельность диастолического давления днем (ВДАДд), среднее систолическое давление ночью (срСАДн), среднее диастолическое давление ночью (срДАДн), индекс времени систолического давления ночью (ИВ САДн), индекс времени диастолического давления

ночью (ИБ ДАДн), вариабельность систолического давления ночью (ВСАДн), вариабельность диастолического давления ночью (ВДАДн), величина утреннего подъема систолического давления (ВУПСАД), величина утреннего подъема ДАД (ВУПДАД), скорость утреннего подъема систолического давления (СУПСАД), скорость утреннего подъема диастолического давления (СУПДАД). В качестве нормативных значений взяты данные лаборатории функциональной диагностики института (ТНИИКиФ), полученные при обследовании здоровых лиц соответствующего пола и возраста. Определялся тип суточного профиля АД.

Математическая обработка фактического материала осуществлялась путем использования пакета статистических программ SPSS13.0 for Windows (лицензионный договор № 20100810-1). Получаемые фактические данные выражались в виде: медианы (Me) и интерквартильного размаха [LQ; UQ], где LQ – нижний квартиль, UQ – верхний квартиль, а также в процентах (%). Для анализа несвязанных выборок использовали U-критерий Манна – Уитни (p_u). Сопряженность признаков оценивали по критерию согласия (χ^2) и критерию Фишера (F). Связь признаков оценивалась путем расчета рангового коэффициента корреляции Спирмена (r). Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез был принят равным 0,05.

Результаты

Обследованные пациенты обеих групп получали базисную медикаментозную терапию как по поводу БА (в соответствии с положениями документа GINA) [6], так и ГБ [7]. Однако, как мы указывали выше, полный контроль БА был лишь у 1/5 части обследованных больных основной группы. Что же касается значений офисного артериального давления, то было выявлено более частое повышение нормативного уровня САД у пациентов группы сравнения (у 82% против 50; $\chi^2 = 0,05$) при более высоком уровне этого повышения: 151,5 [125,0; 190,0] и 139,3 [110,0; 194,0] мм рт. ст., $p = 0,05$. Офисное ДАД превышало нормативный уровень в обеих группах с одинаковой частотой (в 21% случаев). Средние значения офисного ДАД также между собой не различались: 84,2 [64,0; 118,0] и 88,6 [76,0; 130,0] мм рт. ст. соответственно.

Сравнительный анализ отдельных показателей СМАД по частоте и выраженности их отклонений от нормативных значений показал наличие различий между группами (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Сравнительная характеристика групп по частоте отклонений и уровню значений отдельных показателей суточного мониторингирования артериального давления					
Основная группа ($n = 76$)			Группа сравнения ($n = 52$)		
Показатель	↑, %	Me [LQ; UQ]	↑, %	Me [LQ; UQ]	p_u
СрСАД, мм рт. ст.	43	134,7 [103,0; 194,0]	38	135,0 [110,0; 173,0]	0,719
СрДАД, мм рт. ст.	35	84,2 [64,0; 118,0]	20*	81,5 [65,0; 109,0]	0,330
ИБ САД, %	69	46,1 [0; 100,0]	64	37,3 [0; 100,0]	0,210
ИБ ДАД, %	60	34,6 [0; 100,0]	55	30,5 [0; 93,0]	0,818
ВСАД, мм рт. ст.	34	15,2 [5,0; 50,0]	40	13,8 [6,0; 24,0]	0,500
ВДАД, мм рт. ст.	32	11,5 [0; 23,0]	18	11,3 [5,0; 21,0]	0,949
СрСАДн, мм рт. ст.	64	126,8 [99,0; 155,0]	53	123,7 [93,0; 162,0]	0,244
СрДАДн, мм рт. ст.	27	71,9 [54,0; 91,8]	11	70,1 [50,0; 96,0]	0,703
ИБ САДн, %	73	58,4 [0; 100,0]	75	48,3 [0; 100,0]	0,150
ИБ ДАДн, %	53	31,3 [0; 100,0]	58	29,4 [0; 100,0]	0,960
ВСАДн, мм рт. ст.	23	15,5 [0; 87,0]	20	12,0 [4,0; 25,0]	0,946
ВДАДн, мм рт. ст.	27	10,5 [0; 27,0]	36	10,4 [2,0; 25,0]	0,705
ВУП САД, мм рт. ст.	8	28,6 [5,0; 59,0]	4	29,4 [0; 60,0]	0,456
ВУП ДАД, мм рт. ст.	27	27,9 [8,0; 65,0]	0*	24,9 [0; 47,0]	0,481
СУП САД, мм рт. ст./ч	46	12,8 [3,0; 52,0]	24	9,2 [0; 42,0]	0,150
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	68	12,9 [2,0; 52,0]	20*	8,2 [0; 37,0]	0,024

Примечание. ↑ – частота повышенных значений показателя, * – статистически значимые по частоте различия.

Несмотря на регулярный прием гипотензивных средств (1–2 препарата), обследованные пациенты обеих групп характеризовались частым выявлением повышенных значений отдельных показателей СМАД. При этом наиболее часто (более, чем в половине случаев днем и более, чем в 2/3 случаев ночью) у больных был увеличен индекс времени АД, а для 1/4–1/3 пациентов была характерна повышенная вариабельность АД. Выявлено, что различия между группами касались в основном ДАД. Так, у пациентов основной группы на 16% ($\chi^2 = 0,05$) чаще наблюдалось повышение диастолического давления днем. У них же на 27% ($\chi^2 = 0,01$) чаще наблюдался избыточный утренний подъем диастолического артериального давления, и на 48% чаще была увеличена скорость утреннего подъема артериального давления, которая при этом была и более высокой,

чем у больных группы сравнения. Повышенная скорость утреннего подъема систолического артериального давления так же чаще (на 21%) наблюдалась у больных с коморбидной патологией. Как известно, подъем давления в ранние утренние часы ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений, [8, 9] а также вероятностью внезапной смерти. Выявленное различие между группами свидетельствует, на наш взгляд, о более неблагоприятном прогнозе в этом плане у больных основной группы.

Далее у 73 больных основной группы и 45 больных группы сравнения был проведен сравнительный анализ суточного профиля АД (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

Распределение больных по суточному профилю артериального давления			
Показатель	Основная группа (n = 73)	Группа сравнения (n = 45)	χ^2
Тип САД, абс., %			
Диппер	22/30	21/47	0,10
Нон-диппер	35/48	15/33	0,10
Найт-пикер	14/19	8/17	0,10
Овер-диппер	2/3	1/2	0,10
Тип ДАД, абс., %			
Диппер	13/45	22/49	0,10
Нон-диппер	6/21	12/27	0,10
Найт-пикер	1/3	4/9	0,10
Овер-диппер	9/31	7/15	0,10

Как показали наши данные, более половины больных ГБ (53%) и почти 2/3 (70%) больных БА с ГБ имели нарушенный циркадный ритм артериального давления. При этом наши данные совпадают с данными других исследователей, отмечающих, что для сочетания БА с ГБ чаще всего характерно недостаточное снижение АД ночью. Можем лишь добавить, что этот тип кривой АД был в 1,4 раза чаще присущ больным основной группы, нежели пациентам группы сравнения. Кроме того, для обследованных нами больных с коморбидной патологией в два раза чаще (31% против 15) было характерно резкое снижение диастолического давления ночью (тип овер-диппер), что может сопровождаться снижением кардиального и церебрального кровотока и быть неблагоприятным в плане прогноза.

Выявлено, что у больных основной группы имеется взаимосвязь между эпизодами удушья по ночам и САД ночью ($r = 0,40$; $p = 0,008$), а также индексом времени САД ночью ($r = 0,31$; $p = 0,05$). Обратная корреляционная связь отмечена между возрастом больных и величиной утреннего подъ-

ема ДАД ($r = -0,38$; $p = 0,01$), давностью БА и скоростью утреннего подъема САД ($r = -0,36$; $p = 0,02$). Сравнение значений отдельных показателей СМАД у больных с легкой и среднетяжелой астмой показало, что различие касалось лишь одного показателя: по мере утяжеления БА возрастала скорость утреннего подъема ДАД (29,9 [10,7; 52,0] и 11,9 [2,0; 40,0] мм рт. ст./ч, $p = 0,039$). Увеличение тяжести ГБ имело связь с уровнем ДАД ночью ($r = 0,36$; $p = 0,017$) и индексом времени ДАД ночью ($r = 0,34$; $p = 0,036$). Не выявлено взаимосвязи между отдельными показателями СМАД и другими клиническими проявлениями БА, уровнем контроля БА, а также с содержанием в выдыхаемом воздухе больных НО. Из биохимических показателей, характеризующих состояние липидного обмена, выявлена связь лишь между уровнем содержания в крови липопротеидов низкой плотности и вариабельностью САД ночью ($r = -0,33$; $p = 0,04$), а также скоростью утреннего подъема ДАД ($r = 0,33$; $p = 0,05$).

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что, несмотря на прием современных гипотензивных средств, значения офисного артериального давления обследованных больных часто превышают нормативный уровень. Однако более подробную информацию об АД обследованных пациентов позволило получить его суточное мониторирование.

В отечественной и зарубежной литературе имеется много публикаций, характеризующих суточный профиль АД у больных в период обострения БА [10, 11]. Данное исследование выполнено у пациентов, не имеющих клинических признаков обострения БА. Однако при этом у обследованных пациентов были выявлены весьма существенные изменения суточного профиля артериального давления (почти у 2/3 больных основной группы и почти у 1/2 группы сравнения). Этот факт позволяет говорить о «стойкости» выявленных нарушений, которые характерны как для периода ремиссии, так и обострения БА. В этом плане наши данные созвучны с мнением Н.Н. Боровкова и соавт. [12], считающих, что нарушение суточного профиля АД сохраняется у этих пациентов и после купирования обострения БА. Сочетание БА и ГБ характеризовалось появлением такого неблагоприятного в прогностическом плане признака, как ускоренный подъем утреннего артериального давления, особенно диастолического. Анализ циркадного ритма АД

выявил не только недостаточное снижение давления ночью, о чем писали и другие исследователи, но и резкое снижение ДАД ночью почти у 1/3 обследованных. Описанные нарушения чаще наблюдались у лиц, имеющих ночные эпизоды удушья, которые нарастали по мере утяжеления как БА, так и ГБ, а также при нарушениях липидного обмена.

Характер выявленных нарушений, нарастающих по мере утяжеления основного и коморбидного заболевания, носит явно негативные прогностические черты. Приведенные выше сведения указывают на необходимость их учета и проведения параллельного лечения как БА, так и ГБ в случаях коморбидности этих заболеваний. В этом плане наше мнение совпадает с таковым у Н.А. Кароли с соавт. [13], считающих, что на этапе сформировавшейся коморбидности для этих пациентов необходим подбор медикаментозных средств, обладающих не только гипотензивным действием, но эндотелий- и вазопротективными свойствами. Однако нас в этом вопросе интересует возможность и целесообразность выбора и назначения таким пациентам лечебных естественных и преформированных физических факторов. Поэтому выполненные исследования могут быть предпосылкой для разработки новых медицинских технологий с их использованием, которые бы рекомендовались на фоне современной качественной медикаментозной базисной терапии у таких пациентов.

Заключение

Больные бронхиальной астмой, имеющие в качестве коморбидного заболевания гипертоническую болезнь, характеризуются в период клинической ремиссии БА в $(69 \pm 10)\%$ случаев увеличением продолжительности повышенного САД днем и в $(72 \pm 8)\%$ случаев ночью, ДАД соответственно в $(60 \pm 10)\%$ и $(53 \pm 11)\%$ случаев при повышенной вариабельности этих показателей у 1/3 обследованных, а также повышении величины утреннего подъема ДАД у $(27 \pm 10)\%$ больных и скорости его подъема у $(48 \pm 11)\%$.

Больные бронхиальной астмой с коморбидной гипертонической болезнью характеризуются в $(48 \pm 11)\%$ случаев недостаточным снижением САД ночью, а в $(31 \pm 10)\%$ случаев – резким снижением ДАД ночью.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Жданов В.Ф. Системная артериальная гипертензия у больных бронхиальной астмой: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб, 1993. 32 с.
2. Задоинченко В.С., Кузмичева Н.В., Свиридов А.А. и др. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии при хроническом бронхообструктивном синдроме // Терапевтический архив. 2000. № 1. С. 51–55.
3. Ольбинская Л.И., Белов А.А., Опаленов Ф.В. Суточный профиль артериального давления при хронических обструктивных заболеваниях легких и при их сочетании с артериальной гипертензией // Российский кардиологический журнал. 2000. № 2. С. 20–25.
4. Спичкина В.А. Клинико-функциональные особенности течения артериальной гипертензии у больных бронхиальной астмой: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Рязань, 2007. 12 с.
5. Урясов О.М. Особенности клинической картины гипертонической болезни в сочетании с бронхиальной астмой // Международный научно-исследовательский журнал «Медицинские науки». 2013. Май.
6. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы, пересмотр 2006 г. М.: Атмосфера, 2007. 104 с.
7. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии Всероссийского научного общества кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. № 7 (приложение). С. 3–32.
8. Остроумова О.Д., Смолярчук Е.А., Резников К.У. Утренние подъемы артериального давления: клиническое значение, методика расчета, возможности коррекции препаратом лордоз // Лечебное дело. 2011. № 3. С. 41–49.
9. Kario K., Pickering T.G., Umeda Y. et al. Morning surge in blood pressure as predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. A prospective study // Circulation. 2003. V. 107. P. 1401–1406.
10. Рощина А.А. Артериальная гипертензия у больных бронхиальной астмой: клинико-функциональные взаимоотношения и возможности медикаментозной коррекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2011. 18 с.
11. Dart R.A., Gollub S., Lazar J. et al. Treatment of systemic hypertension in patients with pulmonary disease // Chest. 2003. V. 123. P. 222–243.
12. Боровков Н.Н., Добрынина И.С., Бердников Л.В. Особенности артериального давления по данным суточного мониторирования у больных артериальной гипертензией на фоне обострения бронхиальной астмы // Медицинский альманах. 2012. № 1. С. 183–185.
13. Кароли Н.А., Рощина А.А., Рябов А.П. Роль пролонгированного антагониста кальция (амлодипина малюет) в лечении артериальной гипертензии у больных бронхиальной астмой // Клиницист. 2011. № 1. С. 54–55.

Поступила в редакцию 19.01.2016 г.

Утверждена к печати 15.03.2016 г.

Зарипова Татьяна Николаевна (✉) – д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник Томского НИИ курортологии и физиотерапии (г. Томск)

Антипова Инна Ивановна – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник Томского НИИ курортологии и физиотерапии (г. Томск).

Смирнова Ирина Николаевна – д-р мед. наук, руководитель терапевтического отделения Томского НИИ курортологии и физиотерапии (г. Томск).

✉ **Зарипова Татьяна Николаевна**, e-mail: Zaripova TN@med.tomsk.ru

Томский НИИ курортологии и физиотерапии, 634050, г. Томск, ул. Розы Люксембург, 1, e-mail prim@niikf.tomsk.ru, тел. (3822)-51-21-55.

CIRCADIAN ARTERIAL TENSION PROFILE IN THE PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND COMORBID HYPERTENSIVE DISEASE

Zaripova T.N., Antipova I.I., Smirnova I.N.

Federal State Budgetary Institution, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

The aim of research is to study the state of circadian arterial tension profile in the patients with bronchial asthma and hypertensive disease as comorbid disease.

Materials and methods. The research has been performed at 76 patients with bronchial asthma and hypertensive disease as comorbid disease (the main group) and 52 patients with hypertensive disease as the comparison group. The groups were comparable with respect to the gender and age sign. Investigation was performed in the period of clinical remission. The main method used in this research was the investigation of day arterial tension profile in the time of its monitoring.

Results. It has been revealed the presence of frequent and expressed change from the side of the studied indexes, especially in the patients with comorbid pathology, which were characterized by more frequent and more significant disorders from the side of diastolic blood pressure, especially at night in combination with more considerable and more rapid rise in early morning hours. The day arterial tension profile was characterized either with insufficient decline of arterial pressure at night or, opposite, with its sharp decrease. Specified disorders were increased as far as heaving of main and comorbid diseases, presence of disorders from the side of lipid exchange were not related to the phase of bronchial asthma (remission, exacerbation) and level of its flow control.

KEY WORDS: bronchial asthma, hypertensive disease, day profile arterial tension.

Bulletin of Siberian Medicine, 2016, vol. 15, no. 2, pp. 28–34

References

1. Zhdanov V.F. Systematic arterial hypertension in the bronchial asthma patients: extended abstract of Dr. scient. med. SPb., 1993. 32 p. (in Russian).
2. Zapesoshnaya I.L. Day arterial tension profile in the healthy northerns. /I.L. Zapesochnaya, A.G. Avatandilov, N.V. Vertkina //Klinicheskaya medicina, 2014. no. 3. P. 35–38.
3. Olbinskaya L.I., Belov A.A., Opalenov F.V. Day arterial tension profile at chronic obstructive pulmonary disease and their combination with arterial hypertension // Rossyskiy cardiologicheskiy zhurnal, 2000. no. 2. P. 20–25 (in Russian).

4. Spichkina V.L. Clinical functional features of arterial hypertension course in the bronchial asthma patients: extended abstract of dr. med. Ryazan, 2007. 12 p.
5. Uryasyev O.M. Features of clinical picture of hypertonic diseases in combination with bronchial asthma // International scientific research journal, medical sciences, Mai, 2013 (in Russian).
6. Global strategy of treatment and prophylaxis of bronchial asthma, review of 2006. M.: Atmosfera, 2007. 104 p.
7. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Recommendation of the Russian medical society for arterial hypertension of the All-Russian scientific society of cardiologists // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika, 2008. no 7 (Supplement). P. 3–32 (in Russian).
8. Ostroumova O.D., Smolarchuk E.A., Reznokova K.U. Morning rises of arterial pressure: clinical significance, methodology of calculation, possibility of correction with preparation "Lodoz" // Lechebnoe delo, 2011. no. 3 (in Russian).
9. Kario K., Pickering T.G., Umeda Y. *et al.* Morning surge in blood pressure as predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. A prospective study // Circulation. 2003. V. 107. P. 1401–1406.
10. Roshchina A.A. Arterial hypertension in the bronchial asthma patients: clinical functional interactions and capabilities of medicated correction: extended abstract of dr. med. Saratov, 2011. 18 p.
11. Dart R.A., Gollub S., Lazar J. *et al.* Treatment of systemic hypertension in patients with pulmonary disease // Chest. 2003. V. 123. P. 222–243.
12. Borovkov N.N., Dobrotina I.S., Berdnikov L.V. Features of arterial tension according data of day monitoring in the arterial hypertension patients on the background of exacerbation of bronchial asthma // Medicinskiy almanakh, 2012. no. 1. P. 183–185 (in Russian).
13. Karoli N.A., Roshchina A.A., Ryabov A.P. The role of prolonged of calcium antagonist (amlodipine maleate) in treatment of arterial hypertension in the bronchial asthma patients // Klinikist, 2011. no. 1. P. 54–55 (in Russian).

Zaripova Tatiana N. (✉), Federal State Budgetary Institution, Tomsk, Russian Federation.

Antipova Inna I., Federal State Budgetary Institution, Tomsk, Russian Federation.

Smirnova Irina N., Federal State Budgetary Institution, Tomsk, Russian Federation.

(✉) **Zaripova Tatiana N.**, e-mail: Zaripova TN@med.tomsk.ru

Federal State Budgetary Institution, 1, Luksemburg Rozuy, Tomsk, 634050, e-mail prim@niikf.tomsk.ru, ph. (3822)-51-21-55.

СПОСОБ СКРИНИНГА ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ПОДРОСТКОВ

Калаева Г.Ю.¹, Хохлова О.И.¹, Деев И.А.²

¹Областной клинический центр охраны здоровья шахтеров, г. Ленинск-Кузнецкий

²Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. На основании анализа встречаемости и значимости внешних признаков дисплазии соединительной ткани разработать диагностический вопросник для скрининга дисплазии соединительной ткани и оценки ее распространенности в популяции подростков.

Материал и методы. Обследовано 110 подростков в возрасте 10–14 лет, из них 81 – с дисплазией соединительной ткани (ДСТ) (первая группа). Вторую группу составили 29 подростков без ДСТ. Наличие и степень выраженности недифференцированной ДСТ устанавливали согласно критериям Т.И. Кадуриной, В.Н. Горбуновой (2009), Т. Милковска-Димитровой (1987). Проводили физикальное, лабораторное и инструментальное обследования. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 6.0 и IBM SPSS Statistics 20.0. Диагностическую эффективность разработанного вопросника оценивали с помощью рабочей характеристической кривой (ROC-анализ).

Результаты. Установлена частая встречаемость внешних признаков ДСТ у подростков. Разработан диагностический вопросник, состоящий из 12 вопросов с наглядными рисунками, позволяющий быстро, с диагностической чувствительностью 81,5% и специфичностью 79,3% установить наличие диспластического фенотипа. Может быть рекомендован как для популяционных исследований, так и для скрининга ДСТ у подростков на первичном амбулаторном приеме педиатра. При положительном результате скрининга необходимо дальнейшее обследование для выявления органических изменений и уточнения диагноза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дисплазия соединительной ткани, подростки, гипермобильность суставов.

Введение

Дисплазии соединительной ткани (ДСТ) посвящен ряд научных работ, что связано прежде всего как с ее высокой распространенностью, так и со значительным риском развития полиорганной патологии [1, 2, 3, 4]. Считается, что нарастание признаков ДСТ приходится на 11–14 лет, этот период некоторые авторы называют «критическим» для проявления данного состояния [5]. Однако до сих пор не существует единых стандартов выявления данного заболевания, что определяет значительную вариабельность имеющихся в литературе сведений по его распростра-

ненности у детей и подростков и обуславливает невозможность их сопоставления. Так, по данным разных авторов, отдельные признаки ДСТ у лиц молодого возраста могут встречаться с частотой 14–85% [2, 6, 7].

Сложность диагностики обусловлена не только отсутствием общепринятых диагностических критериев, но и точного определения характера, количества и специфичности признаков [8]. При этом в основе верификации ДСТ лежат клинические данные [9]. Вместе с тем на практике существует некоторая неопределенность в оценке отдельных проявлений нарушений соединительной ткани, а часть из них оспаривается как маркеры ДСТ (в частности гипермобильность суставов, плоскостопие, сколиоз) [10]. Все вышеизложенное

✉ Калаева Ганна Юрьевна, e-mail: gannas.ru@mail.ru

придает актуальность проблеме поиска способов доступной донозологической диагностики этой патологии для оценки ее распространенности в популяции.

Целью данного исследования – на основании анализа встречаемости и значимости внешних признаков ДСТ разработать диагностический вопросник для скрининга дисплазии соединительной ткани и оценки ее распространенности в популяции подростков.

Материал и методы

Исследование проводилось согласно этическим принципам Хельсинкской декларации (2000), с информированного согласия подростков и их родителей. Схема исследования представлена на рис. 1.

В амбулаторных условиях был проведен осмотр 110 подростков в возрасте 10–14 лет (средний возраст $(11,9 \pm 1,40)$ лет), из них 57 мальчиков и 53 девочки. Наличие и степень недифференцированной ДСТ устанавливали, основываясь на критери-

ях, предложенных Т.И. Кадуриной, В.Н. Горбуновой (2009) [9], Т. Милковска-Димитровой [11].

В рамках выполнения мероприятий I этапа для выявления признаков ДСТ проводили объективный осмотр, включающий оценку пропорциональности длины и массы тела, состояния кожных покровов, внешних признаков изменений скелета. Физическое развитие оценивали по общепринятым критериям с использованием таблиц перцентильных величин массы (кг) при различной длине тела (см) среди подростков одного возраста и пола. Нормальными считали вариации в пределах 75 и 25 центилей [12]. Для оценки гармоничности физического развития рассчитывали по формулам индексы Кетле ($ИК = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$) и индекс Варге ($ИВ = (\text{масса тела (г)} / \text{рост (см}^2\text{)}) - \text{возраст (годы)} / 100$). Избыточной считали массу тела при $ИК = 25\text{--}29 \text{ кг/м}^2$, ожирение диагностировали при $ИК \geq 30 \text{ кг/м}^2$. При значении ИВ в пределах 1,7–1,5 отмечали умеренное снижение массы тела, при 1,5 и ниже – выраженный дефицит массы тела [9].

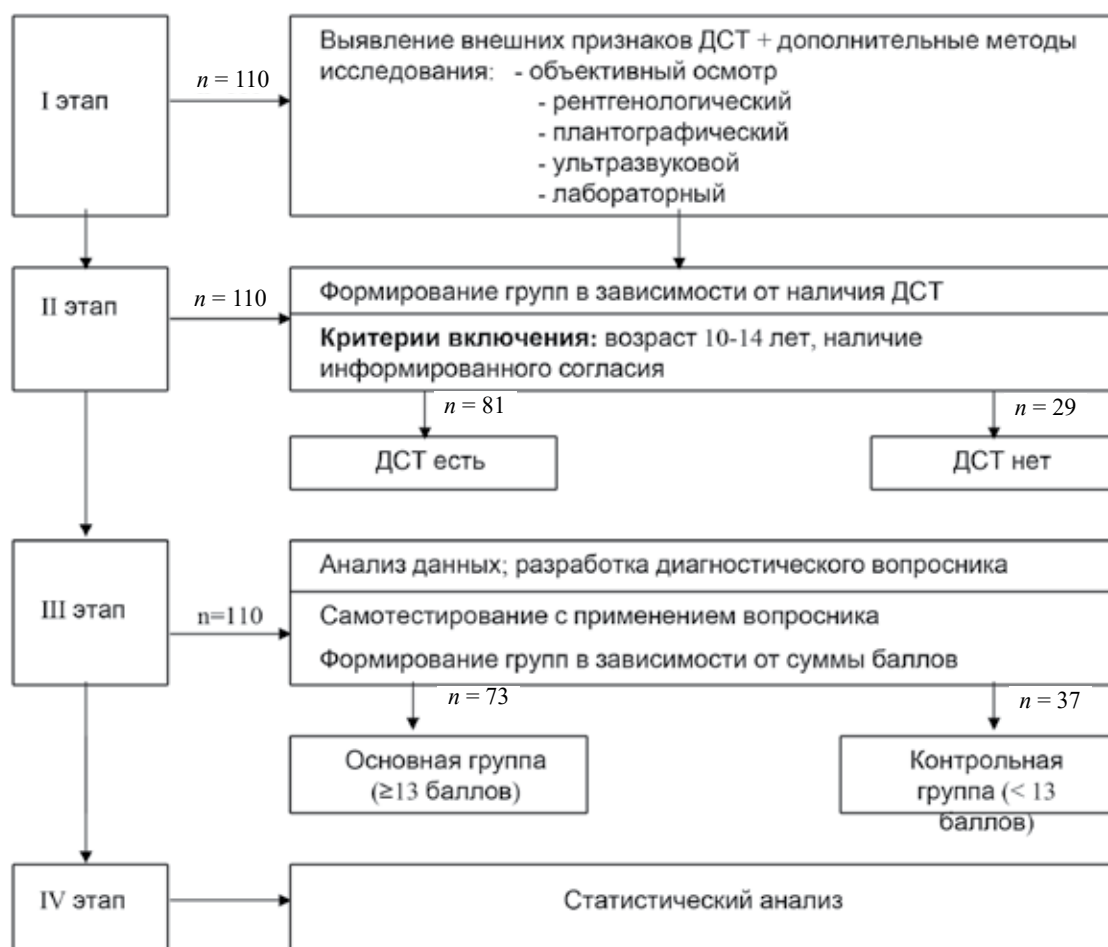


Рис. 1. Схема исследования

При оценке состояния кожи у подростков обращали внимание на ее тонкость, вялость, растяжимость, наличие симптома «папиросной бумаги». Тонкую кожу диагностировали по видимой сосудистой сети на груди, спине, конечностях. Кожу расценивали как вялую при снижении естественной упругости и эластичности. О повышенной растяжимости кожи свидетельствовало безболезненное оттягивание на 2–3 см в области тыла кисти.

Для подтверждения долихостеномелии использовали следующие расчетные индексы: (соотношение длины кисти к росту $\times 100\%$) $> 11\%$; (соотношение длины стопы к росту $\times 100\%$) $> 15\%$; разность между величинами размаха рук и ростом > 7 см; соотношение верхнего сегмента тела к нижнему – 0,85 и менее.

Для выявления арахнодактилии использовали три теста: 1) тест большого пальца – большой палец легко укладывается поперек ладони и в этом положении выступает за ее ульнарный край; 2) тест запястья – подросток легко охватывает запястье мизинцем и большим пальцем; 3) длина среднего пальца кисти превышает 10 см.

Подвижность суставов оценивали по стандартным методикам Бейтона (9-балльная система) [13]. Показатель 1 балл означал патологическое перерастяжение сустава на одной стороне, при величине суммы баллов 0–2 подвижность суставов расценивалась как физиологический вариант нормы; 3–5 баллов – умеренная гипермобильность суставов (ГС); 6–9 баллов – выраженная.

Патологию позвоночника подтверждали рентгенологически (по показаниям). Наличие, харак-

тер и степень плоскостопия определяли с помощью плантографического и рентгенологического методов. Диспластические изменения внутренних органов и сосудов выявляли ультразвуковыми методами (ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, щитовидной железы, эхокардиография (ЭХО-КГ), дуплексное сканирование сосудов головного мозга).

В рамках II этапа с учетом анализа проведенного исследования были сформированы две группы подростков: с наличием ДСТ и без ДСТ (условно здоровые) (табл. 1). По соотношению мальчиков и девочек, возрасту, росту и массе тела группы статистически не отличались.

На III этапе исследования, проанализировав литературные сведения о диагностической значимости различных внешних признаков ДСТ и результаты собственного исследования, был составлен вопросник для скрининга ДСТ у подростков (табл. 2).

Таблица 1

Характеристика подростков, включенных в исследование			
Подростки с наличием ДСТ (n = 81)	Параметр	Подростки без ДСТ (n = 29)	p
39 (48,1)	Мальчики, абс. (%)	18 (62,1)	0,198 ($\chi^2=1,66$)
42 (51,9)	Девочки, абс. (%)	11 (37,9)	0,198 ($\chi^2=1,66$)
12,0 (10,5–13,0)	Возраст, годы	12,0 (11–13)	0,252
154,0 (145,25–162,25)	Рост, см	162,5 (144,25–170,50)	0,103
43,5 (35,75–51,75)	Вес, кг	43,0 (35,5–54,0)	0,535

Таблица 2

Вопросник для скрининга дисплазии соединительной ткани у подростков			
Вопрос	Рисунок	Да	Нет
Имеется ли у ребенка видимая сосудистая сеть (на груди, спине, конечностях) (тонкая кожа)		4	0
Возможно ли безболезненное оттягивание кожи на 2–3 см в области тыла кисти		5	0
Имеются ли грубые, выступающие рубцы после перенесенных операций или травм		3	0
Получается ли свернуть ушные раковины в трубочку		3	0
Какого цвета склеры у глазных яблок: – голубоватые – белые, желтоватые		4 0	0 0
Может ли ребенок: – уложить большой палец любой кисти поперек ладони так, чтобы он выступал за край ладони		2	0

О к о н ч а н и е т а б л. 2

Вопросник для скрининга дисплазии соединительной ткани у подростков			
– обхватить запястье кистью другой руки так, чтобы при этом мизинец и большой палец соприкасались		5	0
– отвести мизинец правой руки назад (с помощью другой руки) так, чтобы получился с кистью прямой угол		1	0
– отвести мизинец левой руки назад (с помощью другой руки) так, чтобы получился с кистью прямой угол		1	0
– согнуть кисть правой руки и коснуться большим пальцем до предплечья (с помощью другой руки)		1	0
– согнуть кисть левой руки и коснуться большим пальцем до предплечья (с помощью другой руки)		1	0
– коснуться ладонями пола при наклоне туловища вперед (при прямых ногах)		1	0
Сумма баллов			

При выборе маркеров ДСТ учитывали простоту, доступность, скорость, объективность и воспроизводимость тестов для их выявления. По предложенному вопроснику выраженность ГС может равна максимально 5 баллам. От тестов, отражающих перерастягивание в коленных и локтевых суставах, решено было отказаться в связи с субъективностью визуальной оценки угла разгибания. Для выявления арахнодактилии включили в вопросник два теста – тест запястья и тест большого пальца. Вопросы сформулированы с использованием простых терминов, чтобы они были понятны как подросткам, так и их родителям. После заполнения вопросника и подсчета суммы баллов подростки были вновь распределены на группы. Основную группу составили 73 подростка с суммой баллов 13 и более, контрольную группу – 37 подростков с суммой баллов менее 13.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 6,0 и IBM SPSS Statistics 20.0. Проверку нормальности распределения количественных показателей выполняли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Количественные данные представлены в виде $Me [LQ; UQ]$, где Me – медиана, $[LQ; UQ]$ – интерквартильный разброс (LQ – 25%, UQ – 75% квантили). Категориальные данные приведены в виде групповых долей с вычислением процентов. Для выявления различий между группами по количественным показателям использовали непар-

аметрический критерий Манна – Уитни. Межгрупповое сравнение категориальных данных осуществляли с учетом объема выборки с помощью критерия долей χ^2 или точного критерия Фишера (при количестве наблюдений менее 5). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Пороговое значение и диагностическую эффективность разработанного диагностического вопросника оценивали с помощью рабочей характеристической кривой (ROC-анализ).

Результаты

Анализ клинических данных I этапа исследования показал, что у подростков с ДСТ наиболее часто встречаются гипермобильность суставов, асимметрия лопаток, мягкие ушные раковины, сколиоз I степени, долихостеномелия, тонкая кожа, голубые склеры (табл. 3). Редко отмечалось наличие келоидных рубцов, пигментации кожи над остистыми отростками, экхимозы и (или) носовые кровотечения. Девочки отличались от мальчиков более частой встречаемостью у них таких признаков, как тонкая кожа, ломкие ногти, тонкие волосы, гиперпигментация кожи над остистыми отростками, и более редкой встречаемостью нарушений прикуса и роста зубов. У подростков без ДСТ встречались долихостеномелия (37,9%) и сколиоз (37,9%).

Известно, что физическое развитие является одним из ведущих показателей состояния здо-

Т а б л и ц а 3

Клиническая характеристика подростков, включенных в исследование, в зависимости от наличия ДСТ

Признак	Подростки с наличием ДСТ (n = 81), абс. (%)	Подростки без ДСТ (n = 29), абс. (%)	$\chi^2_{\text{ид}}; p$
Физическое развитие: – ниже среднего – выше среднего	29 (35,8) 5 (6,2)	0 (0) 0 (0)	–
Избыток массы тела	6 (7,4)	0 (0)	–
Недостаток массы тела	19 (23,5)	0 (0)	–
Тонкая кожа	42 (51,8)	6 (20,7)	8,43; 0,0037
Гиперэластичность кожных покровов	29 (35,8)	5 (17,2)	3,45; 0,063
Келоидные рубцы	18 (22,2)	5 (17,2)	0,32; 0,571
Пигментация кожи над остистыми отростками	12 (14,8)	3 (10,3)	– ; 0,75
Экхимозы и (или) носовые кровотечения	3 (3,7)	3 (3,4)	– ; 0,186
Голубые склеры	44 (54,3)	7 (24,1)	7,82; 0,005
Тонкие, ломкие волосы	29 (35,8)	2 (6,9)	0,003
Ломкие, мягкие ногти	32 (39,5)	5 (17,2)	4,74; 0,029
Мягкие ушные раковины	61 (75,3)	9 (31,0)	18,1; < 0,001
«Готическое», высокое нёбо	37 (45,7)	8 (27,6)	2,89; 0,089
Аномалии прорезывания зубов	32 (39,5)	5 (17,2)	4,74; 0,029
Нарушение прикуса	29 (35,8)	10 (34,5)	0,02; 0,89
Асимметрия лопаток, вялая спина	63 (77,8)	8 (27,6)	23,5; 0,001
Долихостеномелия	49 (60,5)	11 (37,9)	4,38; 0,036
Арахнодактилия	30 (37,0)	5 (17,2)	3,86; 0,049
Гипермобильность суставов	81 (100)	0 (0)	–
Хруст в суставах	26 (32,1)	5 (17,2)	2,33; 0,127
Сколиоз	63 (77,8)	11 (37,9)	9,11; 0,0025
Плоскостопие	18 (22,2)	2 (6,9)	0,053

ровья подрастающего поколения [14]. Длина и масса тела, а также их соотношение являются важнейшими интегральными характеристиками морфофункционального статуса человека на протяжении всей его жизни [15]. При анализе антропометрических показателей установлено, что у 32% подростков с ДСТ отмечается физическое развитие ниже среднего, в то время как выше среднего наблюдается только у 12,2% подростков (см. табл. 3). У всех подростков без недифференцированной ДСТ физическое развитие было среднее гармоничное.

Согласованность регуляции ростовых процессов у подростков отражает пропорциональность телосложения, характеризующаяся массо-ростовыми индексами (Кетле, Варге). При их оценке у 31% подростков с ДСТ установлено дисгармоничное развитие преимущественно за счет выраженного дефицита массы тела: ИВ < 1,5 отмечался у 23,5%; гиперстенический тип телосложения выявлен у 7,4% подростков с ДСТ.

Одним из наиболее частых и явных проявлений ДСТ у детей считается ГС [10]; данный синдром в настоящем исследовании был выявлен только у подростков с ДСТ (см. табл. 3). При этом у 44% из них повышенная подвижность суста-

вов сопровождалась суставными болями, у 77,8% сочеталась с патологией позвоночника (преимущественно сколиозом I степени), у 22,2% – с плоскостопием. Гипермобильность суставов с одинаковой частотой наблюдалась и у девочек, и у мальчиков, однако у девочек выраженность данного синдрома была более значимой: средний балл (медиана) по шкале Бейтона у девочек составил 5,0 [3,0–8,0] у мальчиков – 4,0 [2,0–6,0] ($p = 0,015$). Приводимые в литературе сведения по распространенности этого синдрома у детей существенно варьируют: 3–65% [16, 17]. Различия, вероятно, обусловлены отсутствием единых диагностических критериев ГС у детей и подростков. Так, имеется мнение, что более приемлемо для диагностики ГС у детей использовать пороговое значение по шкале Бейтона, равное 7 баллам, поскольку традиционная оценка дает завышенные результаты [18]. Другие исследователи рекомендуют придерживаться стандартизированных критериев Бейтона [19].

Учитывая литературные данные и результаты собственного исследования, был разработан диагностический вопросник, апробацию которого провели на выборке подростков, осмотренных и обследованных в рамках I этапа (см. рис. 1). По

результатам самотестирования у 73 подростков сумма баллов составила 13 и более, они были включены в основную группу. У 37 подростков сумма баллов не превысила 12, они составили контрольную группу. По соотношению мальчиков и девочек группы не отличались друг от друга, причем это соотношение практически соответствовало таковому в группах I этапа (табл. 4). По частоте встречаемости отдельных маркеров ДСТ у подростков изучаемых групп существенной разницы не установлено.

Диагностическую эффективность разработанного вопросника оценивали путем анализа ха-

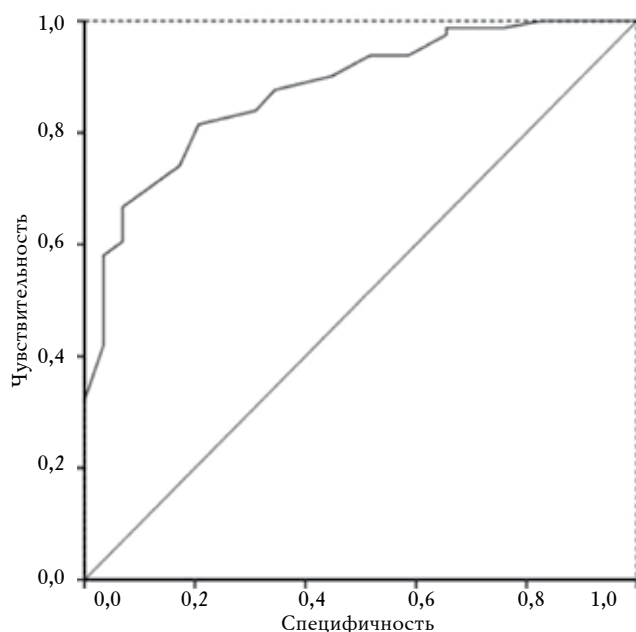


Рис. 2. Характеристическая кривая (ROC-кривая) зависимости чувствительности от специфичности при различных пороговых значениях суммы баллов

рактеристической кривой (ROC- анализ) (рис. 2). Площадь под кривой составила 0,877 (ДИ: 0,810–0,945; $p < 0,001$), что свидетельствует о достаточно высокой диагностической точности. По нашим данным, сумма баллов, равная 13 и более, позволяет установить наличие ДСТ и дает основание для дальнейшего обследования. Диагностическая чувствительность – 81,5%, диагностическая специфичность – 79,3%.

В отличие от известных диагностических шкал [9, 18], представленный вопросник состоит из оценки всего семи признаков недифференцированной ДСТ, которые отражены в 12 вопросах, сформулированных так, чтобы можно было ответить на них неспециалисту. Для наглядности часть вопросов дополнена рисунками. Все это делает анкету пригодной для популяционных исследований. Кроме того, предложенный вопросник может быть использован для скрининга ДСТ у подростков на первичном амбулаторном приеме педиатра (ограниченном, как известно, по времени), однако он не предназначен для нозологической диагностики.

Выделение только на основании клинической картины таких фенотипически схожих состояний, как марфаноидная внешность, марфаноподобный фенотип (MASS-фенотип), первичный пролапс митрального клапана, синдром Элерса – Данло и др. практически невозможно [9], особенно у детей и подростков вследствие существенного перекрытия отдельных симптомов, нечеткости и вариабельности их проявления. По мере роста в дальнейшем необходимо длительное наблюдение и тщательное обследование как самих детей, так и их родителей и других близких родственников.

Т а б л и ц а 4

Сравнительная характеристика подростков по результатам I и III этапа исследования				
Признак	Распределение подростков на I этапе, абс. (%)		Распределение подростков на III этапе, абс. (%)	
	Группа с ДСТ (n = 81)	Группа без ДСТ (n = 29)	Основная группа (n = 73)	Контрольная группа (n = 37)
Пол, девочки / мальчики, абс. (%)	42 / 39 (51,9 / 48,1)	11 / 18 (37,9 / 62,1)	38 / 35 (52,1 / 47,9)	15 / 22 (40,5 / 59,5)
Гипермобильность суставов, абс. (%)	81 (100)*	0 (0)	73 (100)#	4 (10,8)
Тонкая кожа, абс. (%)	42 (51,8)*	6 (20,7)	43 (58,9)#	5 (13,5)
Гиперэластичная кожа, абс. (%)	29 (35,8)*	5 (17,2)	33 (46,6)#	1 (2,7)
Келоидные рубцы, абс. (%)	18 (22,2)*	5 (17,2)	20 (27,4)#	3 (8,1)
Голубые склеры, абс. (%)	44 (54,3)*	7 (24,1)	47 (64,4)#	4 (10,8)
Мягкие ушные раковины, абс. (%)	61 (75,3)*	9 (31,0)	62 (84,9)#	8 (21,6)
Арахнодактилия, абс. (%)	30 (37,0)*	5 (17,2)	34 (46,6)#	1 (2,7)

* – статистически значимые различия между группами на I этапе; # – статистически значимые различия между группами на III этапе.

Обсуждение

У подростков с ДСТ наиболее часто встречаются гипермобильность суставов, асимметрия лопаток, нарушение осанки и (или) сколиоз, мягкие ушные раковины, тонкая кожа, долихостеномелия, голубые склеры, гиперэластичная кожа. Внешние клинические проявления ДСТ обусловлены патогенезом данного состояния, связанного с нарушением структуры и метаболизма основного белка соединительной ткани – коллагена [19]. Составляя более 30% общей массы тела, 50% запаса коллагена приходится на ткани скелета, 40% – на кожу и 10% – на строум внутренних органов. Наиболее выраженные изменения при ДСТ претерпевают ткани с высоким содержанием коллагена. Основными органами-мишенями являются кожа, опорно-двигательный аппарат, орган зрения, сердечно-сосудистая система [3]. Фенотипические проявления зависят от того, какой вид соединительной ткани преимущественно неполноценен. Изменения свойств кожи при ДСТ (повышенная растяжимость, истончение, «бархатистость») объясняются нарушениями ее строения: снижением доли толстых и увеличением количества тонких коллагеновых волокон, возрастанием количества основного вещества, фибробластов, эластических волокон [20]. Изменения опорно-двигательного аппарата при ДСТ связаны с поражением плотной оформленной соединительной ткани. Происходят нарушения строения хряща и задержка созревания эпифизарной зоны роста, что сопровождается удлинением трубчатых костей и клинически проявляется в виде различных аномалий строения скелета, обуславливая высокую распространенность патологий опорно-двигательного аппарата – долихостеномелии, арахнодактилии, сколиоза, плоскостопия [9, 21, 22].

Разработанный диагностический вопросник, состоящий из 12 вопросов с наглядными рисунками, позволяет быстро, с диагностической чувствительностью 81,5% и специфичностью 79,3% установить наличие диспластического фенотипа. Может быть рекомендован как для популяционных исследований, так и для скрининга ДСТ у подростков на первичном амбулаторном приеме педиатра. Положительный результат скрининга предполагает дальнейшее обследование для выявления органических изменений и уточнения диагноза.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Арсентьев В.Г., Шабалов Н.П. Дисплазия соединительной ткани у детей как конституциональная основа полиорганных нарушений: вопросы классификации, критерии диагностики // Вопросы практической педиатрии. 2011. Т 6. № 5. С. 59–65.
2. Викторова И.А., Нечаева Г.И., Конев В.П. и др. Клинико-прогностические критерии дисплазии соединительной ткани // Российские медицинские вести. 2009. № 1. С. 76–85.
3. Иванова Е.А., Плотникова О.В., Глотов А.В. и др. Профилактика потерь здоровья у лиц подросткового возраста с фенотипическими проявлениями дисплазии соединительной ткани // Казанский медицинский журнал. 2012. № 1. С. 93–97.
4. Рахматуллина З.А., Выхристюк О.Ф., Русакова В.Д. Дисплазии соединительной ткани и полиорганная патология у детей // Медицинская помощь. 2008. № 5. С. 29–31.
5. Генова О.А. Распространенность и некоторые клинико-патогенетические аспекты недифференцированной дисплазией соединительной ткани у подростков: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Хабаровск, 2011. 24 с.
6. Арсентьев В.Г. Дисплазии соединительной ткани у детей: этиология, классификация, клиника, критерии диагностики, принципы лечения // Детская медицина Северо-Запада. 2011. № 3. С. 43–52.
7. Сидоров Г.А., Виноградов А.Ф., Корнюшо Е.М. и др. Совершенствование диспансерного наблюдения детей с различной степенью дисплазии соединительной ткани // Вестник новых медицинских технологий. 2010. № 4. С. 136–139.
8. Арсентьев В.Г., Асеев М.В., Бафанов В.С. и др. Исследование минеральной плотности костной ткани у детей и подростков с дисплазиями соединительной ткани // Педиатрия. 2010. № 5. С. 73–76.
9. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани : руководство для врачей СПб., 2009. 704 с.
10. Лапкин Ю.А. Гипермобильность суставов в детской ортопедической практике // Дисплазия соединительной ткани. СПб.: Элби-СПб., 2009. Ч. II, гл. 1. С. 301–317.
11. Милковска-Димитрова Т. Врожденная соединительнотканная малостойкость у децатата. София, 1987. С. 89.
12. Оценка основных антропометрических данных полового созревания и артериального давления у детей: методические рекомендации / под ред. Н.М. Воронцова. Л., 1984. 43 с.
13. Белозеров Ю.М., Османов И.М., Магомедова Ш.М. Диагностика и классификация пролапса митрального клапана у детей и подростков // Кардиология. 2011. № 3. С. 63–67.
14. Кретова И.Г., Русакова Н.В., Березин И.И. и др. Состояние здоровья учащихся образовательных

- учреждений разного типа г. Самары // Педиатрия. 2011. № 1. С. 125–129.
15. Федотова Т.К. О специфике формирования соматического статуса детей от 7 до 16 лет // Педиатрия. 2005. № 5. С. 92–94.
 16. Jansson A., Saartok T., Werner S. et al. General joint laxity in 1845 Swedish schoolchildren of different ages: age- and gender-specific distributions // Acta Paediatrica. 2004. V. 93. P. 1202–1206.
 17. Adib N., Davies K., Grabame R. et al. Joint hyper mobility syndrome in childhood. A not so benign disorder? // Rheumatol. 2005. V. 44. P. 744–750.
 18. Шабалов Н.П., Арсентьев В.Г. Наследственные болезни соединительной ткани (глава в руководстве) // Педиатрия: национальное руководство. В 2 т. М.: ГЭОТАР Медиа, 2009. Т. 1. С. 298–320.
 19. Engelsman B., Klerks M., Kirby A. Beighton score: a valid measure for generalized hyper mobility in children // J. Pediatr. 2011. V. 158, № 1. P. 119–123.
 20. Спивак Е.М., Комракова С.А. Минеральная плотность кости и особенности ее метаболизма при синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей // Вестник Ивановской медицинской академии. 2010. Т. 15, № 1. С. 36–38.
 21. Bravo J.F., Wolff C. Clinical Study of Hereditary Disorders of Connective Tissues in a Chilean Population. Joint Hypermobility Syndrome and Vascular Ehlers-Danlos Syndrome // Arthritis & Rheumatism. 2006. V. 54, № 2. P. 515–523.
 22. Калаева Г.Ю., Хохлова О.И. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани у подростков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014. Т. 59, № 5. С. 52–58.

Поступила в редакцию 15.02.2016 г.

Утверждена к печати 15.03.2016 г.

Калаева Ганна Юрьевна (✉) – врач-педиатр детской поликлиники Областного клинического центра охраны здоровья шахтеров (г. Ленинск-Кузнецкий).

Деев Иван Анатольевич – д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, проректор по развитию – первый проректор СибГМУ (г. Томск).

Хохлова Ольга Ивановна – д-р мед. наук, врач Областного клинического центра охраны здоровья шахтеров (г. Ленинск-Кузнецкий).

✉ Калаева Ганна Юрьевна, e-mail: gannas.ru@mail.ru

Областной клинический центр охраны здоровья шахтеров, 652509, г. Ленинск-Кузнецкий, Кемеровской обл., 7 микрорайон, д. 9, e-mail: info@gnkc.kuzbass.net.

Сибирский государственный медицинский университет, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2, e-mail: office@ssmu.ru, тел. (382-2)-90-11-01.

SCREENING METHOD OF THE DYSPLASIA OF THE CONNECTIVE TISSUE IN ADOLESCENTS

Kalaeva G.Y., Khokhlova O.I., Deev I.A.²

¹ Regional Clinical Center of the Miners' Health Protection, Leninsk-Kuznetsky, Russian Federation

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim of the study is to develop the diagnostic checklist based on the incidence and significance analysis of the external features of the dysplasia of the connective tissue (DCT) for its screening and assessment of its prevalence in the adolescents' population.

Materials and methods. 110 adolescents (aged from 10 to 14 years) were examined, 81 of them had the dysplasia of the connective tissue (the first group). The second group was presented by 29 adolescents without DCT. The presence and degree of manifestation of DCT were established according to the criteria of Kadurina T. I., Gorbunova V.N. (2009), T. Milkovska-Dimitrova (1987). There were the physical, laboratory and instrumental examination. Statistical processing of the results was carried out using Statistica 6.0 program and IBM SPSS

Statistics 20.0. The diagnostic efficiency of the developed checklist was appreciated by means of the receiver operating characteristic curve (ROC curve).

Results. The frequent occurrence of the DCT's external features in adolescents was identified. The diagnostic checklist was developed. It consisted of 12 items with illustrations, allowing readily identification of the dysplastic phenotype presence with diagnostic sensitivity 81.5% and specificity 79.3%. This checklist can be recommended as for the population studies, as for screening about DCT in adolescents during the primary outpatient pediatrician attendance. In the positive result of the screening it is necessary the further checkup to detect the organ changes and diagnosis updating.

KEY WORDS: undifferentiated dysplasia of the connective tissue, adolescents, joints' hypermobility.

Bulletin of Siberian Medicine, 2016, vol. 15, no. 2, pp. 35–44

References

1. Arsent'ev V.G., Shabalov N.P. Dysplasia of the connective tissue in children as the constitutional base of the multiple organs disorders: classification problems and diagnosis criteria // *Voprosy prakticheskoy pediatrii*, 2011, vol. 6, no 5. pp. 59–65 (in Russian).
2. Viktorova I.A., Nechaeva G.I., Konev V.P. et al. Clinical prognostic criteria of the dysplasia of the connective tissue // *Rossiyskie meditsinskie vesti*, 2009, vol. XIV, no 1, pp. 76–85 (in Russian).
3. Ivanova E.A., Plotnikova O.V., Glotov A.V. et al. Prevention of the health breakdown in adolescents with phenotypic signs of the dysplasia of the connective tissue // *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*, 2012, vol. 93, no 1. S. 93–97. (In Russian).
4. Rakhmatullina Z.A., Vykhristyuk O.F., Rusakova V.D. Dysplasia of the connective tissue and multi-organ pathology in children // *Meditsinskaya pomoshch'*, 2008, vol 5, pp. 29–31 (in Russian).
5. Genova O.A. Incidence and some clinical pathogenetic aspects of the undifferentiated dysplasia of the connective tissue in adolescents: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Khabarovsk, 2011. 24 p. (in Russian).
6. Arsent'ev V.G. Dysplasia of the connective tissue in pediatric patients: etiology, classification, clinical picture, diagnosis criteria, treatment principles // *Detskaya meditsina Severo-Zapada*, 2011, no 3, pp. 43–52 (in Russian).
7. Sidorov G.A., Vinogradov A.F., Korniyusho E.M. i dr. Development of the dispensary observation of the pediatric patients with various degrees of the dysplasia of the connective tissue // *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*, 2010, no 4, pp. 136–139 (in Russian).
8. Arsent'ev V.G., Aseev M.V., Baranov V.S. i dr. Investigation of the mineral density of the bony tissue in pediatric patients and in adolescents with dysplasia of the connective tissue // *Pediatrics*, 2010, no 5, pp. 73–76 (in Russian).
9. Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Dysplasia of the connective tissue: guideline for the physicians. Sankt-Peterburg, 2009. 704 p. (in Russian).
10. Lapkin Yu.A. Hypermobility of the joints in the pediatric orthopedic practice // Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Dysplasia of the connective tissue. SPb.: Elbi-SPb., 2009. Ch. II, Gl. 1. pp. 301–317 (in Russian).
11. Milkovska-Dimitrova T. Congenital failure of the connective tissue in children. Sofiya, 1987. 89 p. (in Bulgarian).
12. Appreciation of the main anthropometric data of the sexual development and arterial pressure in pediatric patients: guidelines / pod red. N.M. Vorontsova. L., 1984. 43 p. (in Russian).
13. Belozero Yu.M., Osmanov I.M., Magomedova Sh.M. Diagnosis and classification of the mitral valve prolapse in children and adolescents // *Kardiologiya*, 2011, vol. 3, pp. 63–67 (in Russian).
14. Kretova I.G., Rusakova N.V., Berezin I.I. i dr. Health status of the students of the various types educational institutions in Samara // *Pediatrics*, 2011, no 1, pp. 125–129 (in Russian).
15. Fedotova T.K. About specificity of the somatic status formation in children aged from 7 to 16 years // *Pediatrics*, 2005, no 5, pp. 92–94 (in Russian).
16. Jansson A., Saartok T., Werner S. et al. General joint laxity in 1845 Swedish schoolchildren of different ages: age- and gender-specific distributions // *Acta Paediatr.* 2004. V. 93. pp. 1202–1206.
17. Adib N., Davies K., Grahame R. et al. Joint hypermobility syndrome in childhood. A not so benign disorder? // *Rheumatol.* 2005. V. 44. P. 744–750.
18. Shabalov N.P., Arsen'ev V.G. Hereditary diseases of the connective tissue // *Pediatrics: natsional'noe rukovodstvo: v 2-kh tomakh.* M.: GEOTAR Media, 2009. T. 1. pp. 298–320. (in Russian)
19. Smits-Engelsman B., Klerks M., Kirby A. Beighton score: a valid measure for generalized hyper mobility in children // *J. Pediatr.* 2011. V. 158, № 1. P. 119–123.
20. Spivak E.M., Komrakova S.A. Mineral bone density and characteristics of its metabolism in undifferentiated dysplasia of the connective tissue syndrome in children // *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii*, 2010, vol. 15, no 1. pp. 36–38 (in Russian).

21. Bravo J.F., Wolff C. Clinical Study of Hereditary Disorders of Connective Tissues in a Chilean Population. Joint Hypermobility Syndrome and Vascular Ehlers-Danlos Syndrome // *Arthritis & Rheumatism*. 2006. V. 54, № 2. P. 515–523.
22. Kalaeva G.Yu., Khokhlova O.I. Undifferentiated dysplasia of the connective tissue in adolescents // *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*, 2014, vol. 59, no 5, pp. 52–58 (in Russian).

Kalaeva Ganna Y. (✉), Clinical Center of the Miners' Health Protection, Leninsk-Kuznetsky, Russian Federation.

Khokhlova Olga I., Regional Clinical Center of the Miners' Health Protection, Leninsk-Kuznetsky, Russian Federation.

Deev Ivan A., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Kalaeva Ganna Y.**, e-mail: gannas.ru@mail.ru

Siberian State Medical University, 2 Moscow Trakt, Tomsk, 634050, e-mail: office@ssmu.ru, ph. (382-2)-90-11-01.

Regional Clinical Center of the Miners' Health Protection, 9, microrayon 7, Leninsk-Kuznetsky, Kemerovo Region, 652509, e-mail: info@gnkc.kuzbass.net.

СКАНИРУЮЩАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ МИКРОСКОПИЯ НАДПОЧЕЧНИКА КРЫСЫ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ХИРУРГИЧЕСКИМ ЛАЗЕРОМ

Кемоклидзе К.Г.¹, Александров Ю.К.¹, Тюмина Н.А.¹, Пухов Д.Э.²

¹ Ярославский государственный медицинский университет, г. Ярославль

² Ярославский филиал Физико-технологического института РАН, г. Ярославль

РЕЗЮМЕ

Цель работы – изучить морфологические изменения, происходящие в надпочечнике после точечного воздействия хирургическим лазером.

Материал и методы. С помощью сканирующей электронной микроскопии в низком вакууме исследованы надпочечники крысы (самцы линии Wistar, $n = 19$) непосредственно после точечного воздействия хирургическим лазером и через 1 мес после него.

Результаты. Непосредственно после воздействия в точке приложения световода обнаруживается абляционный кратер, который имеет неровные края и оплавленную поверхность, пронизанную равноудаленными порами, являющимися следами сети кровеносных сосудов. Под поверхностью кратера располагаются многочисленные вапоризационные пузыри. Поверхность органа вокруг кратера сморщенная и просевшая вследствие снижения способности удерживать воду. Через 1 мес область поражения затянута рубцом, грубые пучки коллагеновых волокон которого оплетают бесформенные глыбки угля и каверны. К рубцу вплотную подходят ткани, имеющие нормальный вид. Сморщивание и проседание поверхности отсутствует. Неповрежденная часть органа сохраняет форму, которую имела до воздействия, поврежденная часть подвергается контракции. Характер восстановительных процессов указывает на низкую вероятность регенерации разрушенной зоны надпочечника после воздействия лазера.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: надпочечник, хирургический лазер, регенерация, сканирующая электронная микроскопия.

Введение

Использование лазерных технологий в последние годы находит все более широкое применение в хирургии, в частности в одном из приоритетных ее направлений – локальном (малоинвазивном) разрушении патологического очага. В связи с этим реакция тканей и органов на локальное воздействие лазерного излучения в хирургическом диапазоне представляет значительный интерес, но при этом все еще остается недостаточно изученной [1]. При этом некоторые органы изучены более подробно [2], другие гораздо в меньшей степени, в их числе надпо-

чечник. Несмотря на то что первые сведения о применении лазера в хирургии надпочечника появились уже четверть века назад [3], подробные фундаментальные исследования, посвященные изучению последствий воздействия на этот орган лазерного излучения в хирургическом диапазоне и результатов восстановительных процессов после него, стали появляться лишь недавно [4–7]. При этом они опираются на данные, полученные на уровне световой микроскопии, а информация об аналогичных наблюдениях с помощью сканирующей электронной микроскопии, позволяющей получить объемное изображение с высоким разрешением, в литературе отсутствует. Цель данного исследования – восполнить указанный пробел.

✉ Кемоклидзе Константин Гербертович, e-mail: K_G_K@mail.ru

Материал и методы

Исследование выполнено на 19 крысах-самцах линии Wistar массой ($335,3 \pm 24,9$) г, которых содержали в стандартных условиях вивария. Обращение с животными соответствовало Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных (Приказ Минздрава СССР № 755 от 12.08.77) и Директиве 2010/63/EU Европейского парламента и Совета от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях. У 14 из них под общим наркозом проведена точечная лазерная деструкция части левого надпочечника. Для лазерного повреждения применен диодный хирургический лазерный аппарат «Лами» (ООО «Опттехника», Россия) со стандартными для паренхиматозных органов параметрами: точечное однократное контактное воздействие обугленным на конце кварцевым световодом с полиамидным покрытием диаметром 400 мкм (длина волны – 1020 нм, мощность излучения – 2,5 Вт). Указанные параметры работы лазера были заданы особенностями конструкции аппарата «Лами». Энергия воздействия составила 71,25 Дж: 150 импульсов с длительностью 190 мс с интервалом 10 мс (данные параметры выставлялись в ручном режиме на основании предварительных исследований [4–6]). Непосредственно после воздействия и через 1 мес после него животных выводили из эксперимента по семь особей на срок и производили забор надпочечников. Контролем служили надпочечники пяти intactных крыс этой же группы.

Надпочечники фиксировали в 2,5%-м глутаровом альдегиде на фосфатном буфере 24 ч. После фиксации надпочечники каждого срока отмывали в фосфатном буфере и изучали с помощью сканирующего электронного микроскопа Quanta 3D 200i (FEI™, Нидерланды) в режиме низкого вакуума (НВСЭМ) при давлении водяных паров 70–130 Па. Предварительной заморозки, сушки и нанесения электропроводящего покрытия не применялось. Микроскопия проводилась в лаборатории Центра коллективного пользования научным оборудованием «Диагностика микро- и наноструктур» Ярославского филиала Физико-технологического института РАН.

Результаты

Intactный надпочечник крысы имеет форму вытянутого сфероида объемом ($10,3 \pm 2,5$) мм³ и равномерно выпуклую матовую поверхность (рис. 1). Непосредственно после лазерного воздействия в месте приложения световода обнару-

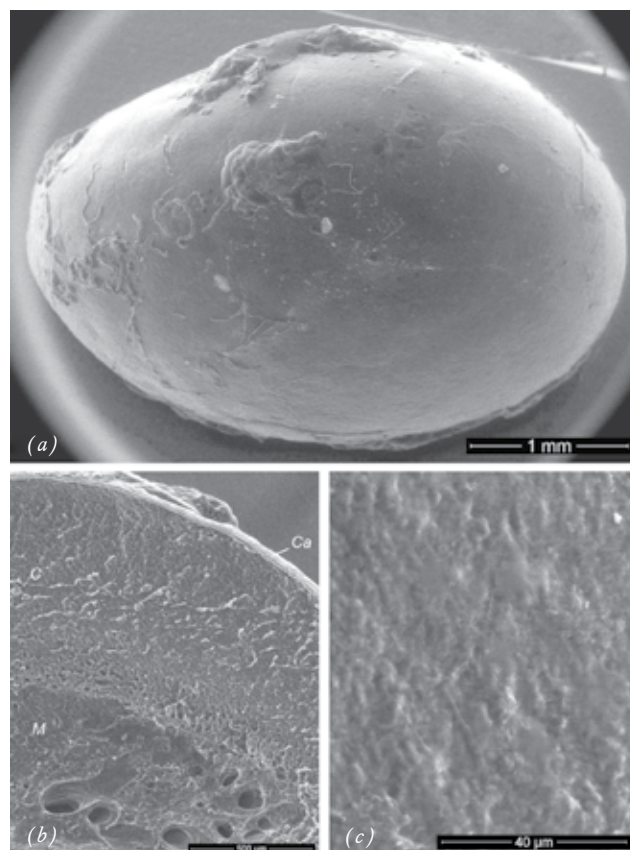


Рис. 1. Intactный надпочечник крысы: (a) – общий вид; (b) – фрагмент продольного среза; (c) – поверхность капсулы; М – мозговое вещество; С – корковое вещество; Ca – капсула

живается абляционный кратер в расширенной части около 700 мкм и такой же глубины (рис. 2a). Учитывая взрывной характер лазерной абляции и внешний вид образующегося при точечном воздействии повреждения, термин «кратер» представляется нам более точным, нежели нейтральный – «воронка». Края кратера неровные, внутренняя поверхность оплавлена и равномерно с интервалами около 40 мкм покрыта порами диаметром от 6 мкм (рис. 2b, P). В зоне поражения, простирающейся на расстояние до 700 мкм от края воронки, поверхность органа покрыта мелкими морщинами толщиной ($6,4 \pm 1,6$) мкм (рис. 2c). Зона поражения сильно проседает относительно неповрежденных участков, в результате чего отделяется от них глубокой бороздой (рис. 2a, Br). Под поверхностью воронки обнаруживаются варьирующие по размерам полости, самые крупные из которых достигают 300 мкм. Стенки полостей имеют грубые очертания и волокнистую структуру (рис. 2d).

Через 1 мес после воздействия хирургическим лазером обнаруживается, что область приложения световода затянута рубцом (рис. 3a), грубые

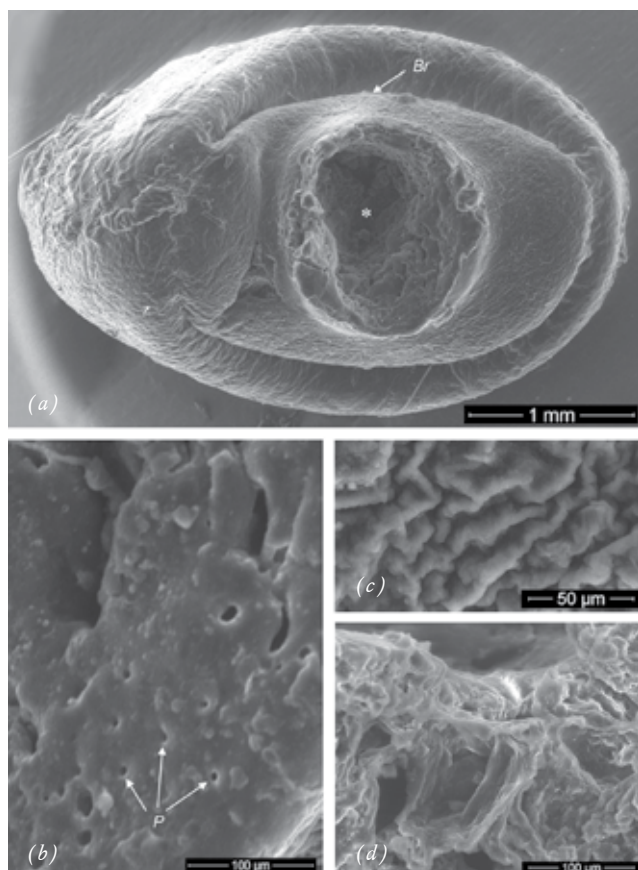


Рис. 2. Надпочечник крысы непосредственно после воздействия хирургическим лазером: (а) – общий вид; (б) – поверхность абляционного кратера; (с) – поверхность капсулы вокруг кратера; (д) – губчатая зона под поверхностью кратера; * – точка воздействия; Br – граница зоны повреждения; P – равноудаленные поры

пучки коллагеновых волокон которого оплетают бесформенные глыбки угля и каверны (рис. 3б, CL и Cv). К рубцу вплотную подходят ткани, имеющие нормальный вид. Это относится к поверхностной и к внутренней части органа (рис. 3б). Сморщивание и проседание поверхности, разграничительная борозда отсутствуют. Так же хорошо видно, что выжившая после повреждения часть надпочечника сохранила свои очертания, в то время как поврежденная часть органа подверглась контракции. В результате надпочечник в целом приобретает усеченный по сравнению с интактным органом вид.

Обсуждение

По данным световой микроскопии в надпочечнике непосредственно после точечного повреждения хирургическим лазером со стандартными для паренхиматозных органов параметрами возникает абляционный кратер (тканевые массы сгорают и испаряются), поверхность которого

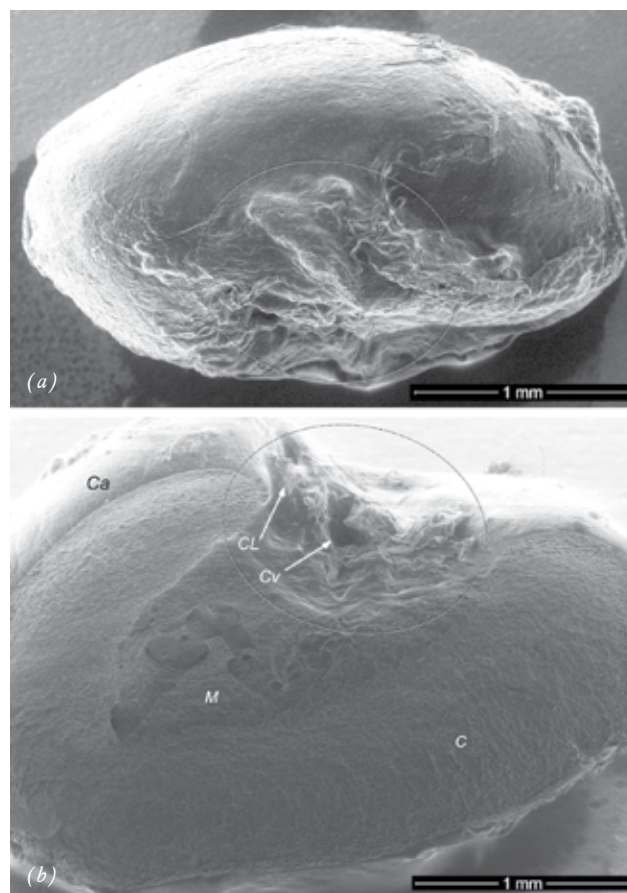


Рис. 3. Надпочечник крысы через 1 мес после воздействия хирургическим лазером: (а) – общий вид; (б) – продольный срез; пунктиром выделена область поражения, замещенная рубцовой тканью; М – мозговое вещество; С – корковое вещество; Ca – капсула; CL – глыбка угля; Cv – каверна

покрыта плотным лазерным струпом. По мере удаления от зоны абляции можно различить зоны карбонизации (превращение органических веществ в уголь) и карамелизации (плавление сахаров и максимальная денатурация белков), вапоризации (область губчатой консистенции, образующаяся за счет образования множества наполненных газами пузырей), «компактного» некроза (смертельный нагрев без образования пузырей) и зона выживания [4–6]. Полученное с помощью НВСЭМ объемное изображение с высоким разрешением области лазерного воздействия с такими же параметрами дополняет эту картину рядом важных деталей. В частности, внешний вид кратера, имеющего неровные приподнятые края и оплавленную пористую поверхность, хорошо иллюстрирует взрывной характер абляции и сильный точечный нагрев. Появление пор на поверхности воронки, очевидно, является местом выхода газов, образующихся при закипании жидких тканевых компонентов. Обращает

на себя внимание одинаковый диаметр и равноудаленное расположение многих из них, что говорит о привязке мест выхода газов к какой-то упорядоченной структуре в коре. Такой упорядоченной структурой со всей очевидностью является сосудистая сеть. Известно, что под капсулой надпочечника капилляры анастомозируют друг с другом, образуют равномерную решетку, а затем резко меняют направление и уходят в глубину коры перпендикулярно поверхности надпочечника [8]. При этом местное распределение температуры при лазерном поражении сильно зависит от перфузии крови в данной области [9], а надпочечник отличается исключительно богатым кровоснабжением: относительная величина кровотока в нем – одна из самых высоких в организме [10]. Возникающая в НВСЭМ картина хорошо иллюстрирует важную роль упомянутых выше капилляров при распространении в глубину надпочечника теплового поражения, которое в данном случае затрагивает всю толщу коры и достигает мозгового вещества.

Вызывает вопросы наблюдающееся в НВСЭМ сильное проседание поверхности надпочечника вокруг лазерного кратера с образованием мощной окаймляющей борозды или складки на границе с неповрежденными участками. Изучение поверхности места лазерного поражения в световой стереомикроскоп до того, как орган помещен в смотровую камеру электронного микроскопа, показывает, что зона повреждения четко выделяется цветом. Абляционный кратер вследствие обугливания имеет черную окраску, а область вокруг нее беловатую, однако проседание поверхности и окаймляющая складка отсутствуют. На срезах для просвечивающей световой микроскопии их также нет [4]. Таким образом, данный феномен является артефактом именно НВСЭМ. В условиях смотровой камеры НВСЭМ проседание (то есть локальное снижение уровня) и сморщивание поверхности органа вокруг абляционного кратера может быть вызвано только уменьшением объема тканей вследствие потери влаги. При этом локализация этого явления только вокруг абляционного кратера показывает, что поврежденная область теряет воду гораздо сильнее, чем неповрежденная. Известно, что снижение способности эффективно удерживать воду является характерным последствием фототермического воздействия, вызываемого денатурацией связывающих воду белков, глико- и липопротеинов, которая также приводит к изменению цвета и прозрачности поврежденной области [11]. Таким образом, можно утверждать, что наблюдаемый в НВСЭМ артефакт проседания

и сморщивания зоны лазерного поражения связан именно с потерей воды денатурированными белками и их производными.

Изучение надпочечника через 1 мес после точечного воздействия хирургическим лазером позволяет оценить регенеративную способность органа в ответ на этот вид повреждения. По данным световой микроскопии, в этот срок на месте воздействия формируется зрелая рубцовая ткань, в толще которой сохраняются плотные фрагменты лазерного струпа и кистозные образования, заполненные рыхлыми остатками губчатого некроза. Выжившая часть органа сохраняет свою форму и не гипертрофируется, поврежденная часть подвергается контракции [6], в результате общий объем надпочечника сокращается на 2/3 и более раз. Наблюдение в НВСЭМ наглядно подтверждает эти данные, а также в свете обсуждавшихся выше фактов, касающихся снижения способности поврежденных лазером тканей удерживать воду, показывает, что после 1 мес регенерации эта способность полностью восстановлена, так как проседание поверхности, окаймляющая складка, сморщивание капсулы не обнаруживаются. В целом характер восстановительных процессов указывает на низкую вероятность регенерации разрушенной зоны надпочечника после воздействия лазера.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Welch A.J., van Gemert M.J.C. Overview of optical and thermal laser-tissue interaction and nomenclature // Optical-thermal response of laser-irradiated tissue / ed. Welch A.J., Van Gemert M.J.C. 2nd ed. Dordrecht [etc.]: Springer, 2011. Ch. 1. P. 3–11.
2. Неволин А.И. Введение в лазерную хирургию. СПб.: СпецЛит, 2000.
3. Гамбарин Б.А., Хамидов Р.И., Хорошаев В.А., Постолов А.М. Лазерная резекция надпочечника // Клиническая хирургия. 1988. № 12. С. 33–35.
4. Кемоклидзе К.Г., Тюмина Н.А. Гистологическая характеристика надпочечника крысы после воздействия хирургическим лазером // Фундаментальные исследования. 2013. Т. 8, ч. 4. С. 886–891.
5. Кемоклидзе К.Г., Тюмина Н.А. Гистологическая характеристика надпочечника крысы после воздействия хирургическим лазером на среднесрочном этапе // Фундаментальные исследования. 2013. Т. 10, ч. 5. С. 1084–1089.

6. Кемоклидзе К.Г., Александров Ю.К., Дворников М.В., Тюмина Н.А. Гистологическая характеристика надпочечника крысы после воздействия хирургическим лазером на позднем этапе // *Фундаментальные исследования*. 2013. Т. 10, ч. 14. С. 3087–3092.
7. Кемоклидзе К.Г., Тюмина Н.А. Динамика количественных показателей мозгового вещества надпочечника крысы после частичной лазерной деструкции // *Морфология*. 2014. Т. 146, вып. 6. С. 63–67.
8. Nakamura K., Masuda T. Scanning Electron Microscopy of Corrosion Cast of Rat Adrenal Vasculatures with Emphasis on Medullary Artery under ACTH Administration // *Tohoku J. Exp. Med.* 1981. V. 134. P. 203–213.
9. Valvano J.W. Tissue Thermal Properties and Perfusion // *Optical-thermal response of laser-irradiated tissue* / ed. Welch A.J., Van Gemert M.J.C. 2nd ed. Dordrecht [etc.]: Springer, 2011. Ch. 12. P. 455–485.
10. Sparrow R.A., Coupland R.E. Blood flow to the adrenal gland of the rat: its distribution between the cortex and the medulla before and after haemorrhage // *J. Anat.* 1987. V. 155. P. 51–61.
11. Thomsen S., Pearce J.A. Thermal Damage and Rate Processes // *Optical-thermal response of laser-irradiated tissue* / ed. Welch A.J., Van Gemert M.J.C. 2nd ed. Dordrecht [etc.]: Springer, 2011. Ch. 13. P. 487–549.

Поступила в редакцию 28.12.2015 г.

Утверждена к печати 15.03.2016 г.

Кемоклидзе Константин Гербертович (✉) – канд. биол. наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Ярославского государственного медицинского университета (г. Ярославль).

Александров Юрий Константинович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней педиатрического факультета Ярославского государственного медицинского университета (г. Ярославль).

Тюмина Наталья Андреевна – аспирант кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Ярославского государственного медицинского университета (г. Ярославль).

Пухов Денис Эдуардович – канд. биол. наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории ЦКП «Диагностика микро- и наноструктур» Ярославского филиала Физико-технологического института РАН (г. Ярославль).

✉ Кемоклидзе Константин Гербертович, e-mail: K_G_K@mail.ru

Ярославский государственный медицинский университет, 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5, e-mail: rector@yuma.ac.ru

Ярославский филиал Физико-технологического института РАН, 150007, г. Ярославль, ул. Университетская, д. 21, e-mail: vtvimi@rambler.ru

SCANNING ELECTRON MICROSCOPY OF THE RAT ADRENAL GLAND AFTER SURGICAL LASER EXPOSURE

Kemoklidze K.G.¹, Alexandrov Yu.K.¹, Tiumina N.A.¹, Pukhov D.E.²

¹ *Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation.*

² *Yaroslavl Branch at the Institute of Physics and Technology of the Russian Academy of Sciences, Yaroslavl, Russian Federation.*

ABSTRACT

Aim. We studied via low vacuum scanning electron microscopy the effects of a surgical laser exposure to adrenal glands and results of regeneration processes after.

Materials and methods. Purpose of this work is modeling of effects of the removal with a surgical laser a pathological focus in the adrenal glands. For this Wistar male rat (n = 19) adrenal glands were researched without the laser exposure, immediately after it and 1 month later.

Results. Immediately after exposure occurs laser ablation crater with rough edges and melted surface penetrated by equidistant pores, which are footprints of blood vessels. Beneath of the surface are numerous vaporization

bubbles. Around the crater, the surface wrinkles and sags due to decreased ability to retain water. 1 month after the laser damage, the affected area tightened by a scar. Its coarse bundles of collagen fibers braid shapeless lumps of coal and caverns. Tissues with normal appearance are close to the scar, both outside and inside of the organ. The wrinkling and the sagging are absent. The undamaged organ part has retained the previous shape, without hypertrophies. The damaged part has shrunk. The nature of the regeneration processes indicates a low probability of a relapse after the destruction of a pathological focus via the surgical laser exposure.

KEY WORDS: adrenal gland, surgical laser exposure, laser damage, reparation and regeneration, low vacuum scanning electron microscopy.

Bulletin of Siberian Medicine, 2016, vol. 15, no. 2, pp. 46–50

References

1. Welch A.J., van Gemert M.J.C. Overview of optical and thermal laser-tissue interaction and nomenclature // Optical-thermal response of laser-irradiated tissue / ed. Welch A.J., Van Gemert M.J.C. 2nd ed. Dordrecht [etc.]: Springer, 2011. Ch. 1. pp. 3–11.
2. Nevrotin A.Y. Introduction to laser surgery. SPb.: Spe-zLit Publ., 2000 (in Russian).
3. Gambarin B.L., Khamidov R.I., Khoroshaev V.A., Postolov A.M. Lazernaya rezektsiya nadpochechnika [Laser resection of the adrenal gland]. *Klinicheskaya khirurgiya - Clinical surgery*, 1988, no. 12, pp. 33–35 (in Russian).
4. Kemoklidze K.G. & Tiumina N.A. Gistologicheskaya kharakteristika nadpochechnika krysy posle vozdeystviya khirurgicheskim lazerom [Histological characteristics of the rat adrenal gland after surgical laser impact]. *Fundamentalnie issledovaniya – Fundamental research*, 2013, vol. 8, part 4, pp. 886–891 (in Russian).
5. Kemoklidze K.G. & Tiumina N.A. Gistologicheskaya kharakteristika nadpochechnika krysy posle vozdeystviya khirurgicheskim lazerom na srednesrochnom etape [Histological characteristics of the rat adrenal gland after surgical laser impact at midpoint stage]. *Fundamentalnie issledovaniya – Fundamental research*, 2013, vol. 10, part 5, pp. 1084–1089 (in Russian).
6. Kemoklidze K.G., Aleksandrov Y.K., Dvornikov M.V. & Tiumina N.A. Gistologicheskaya kharakteristika nadpochechnika krysy posle vozdeystviya khirurgicheskim lazerom na pozdnem etape [Histological properties of rat adrenal gland after surgical laser impact at a later stage]. *Fundamentalnie issledovaniya – Fundamental research*, 2013 vol. 10, part 14, pp. 3087–3092 (in Russian).
7. Kemoklidze K.G. & Tiumina N.A. Dinamika kolichestvennykh pokazateley mozgovogo veshchestva nadpochechnika krysy posle chastichnoy lazernoy destruktssii [The dynamics of quantative parameters of rat adrenal medulla after its partial laser destruction]. *Morfologiya – Morphology*, 2014, vol. 146, issue 6, pp. 63–67 (in Russian).
8. Nakamura K., Masuda T. Scanning Electron Microscopy of Corrosion Cast of Rat Adrenal Vasculatures with Emphasis on Medullary Artery under ACTH Administration // *Tohoku J. Exp. Med.* 1981. Vol. 134. P. 203–213.
9. Valvano J. W. Tissue Thermal Properties and Perfusion // Optical-thermal response of laser-irradiated tissue / ed. Welch A.J., Van Gemert M.J.C. 2nd ed. Dordrecht [etc.]: Springer, 2011. Ch. 12. P. 455–485.
10. Sparrow R.A., Coupland R.E. Blood flow to the adrenal gland of the rat: its distribution between the cortex and the medulla before and after haemorrhage // *J. Anat.* 1987. V. 155. P. 51–61.
11. Thomsen S., Pearce J.A. Thermal Damage and Rate Processes // Optical-thermal response of laser-irradiated tissue / ed. Welch A.J., Van Gemert M.J.C. 2nd ed. Dordrecht [etc.]: Springer, 2011. Ch. 13. P. 487–549.

Kemoklidze Konstantin G. (✉), Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation.

Aleksandrov Yuri K., Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation.

Tiumina Natalia A., Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation.

Pukhov Denis E., Yaroslavl Branch of the Institute of Physics and Technology of the Russian Academy of Sciences, Yaroslavl, Russian Federation.

✉ **Kemoklidze Konstantin G.**, e-mail: K_G_K@mail.ru

Yaroslavl State Medical University, 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, e-mail: k_g_k@mail.ru.

Yaroslavl Branch at the Institute of Physics and Technology of the Russian Academy of Sciences, 21, Universitetskaya St., Yaroslavl, 150007, e-mail: vtvimi@rambler.ru.

ИЗУЧЕНИЕ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ЦВЕТКОВ КАЛЕНДУЛЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

Куркин В.А., Куркина А.В., Зайцева Е.Н., Дубищев А.В., Афанасьева П.В.

Самарский государственный медицинский университет (СамГМУ), г. Самара

РЕЗЮМЕ

Цветки ноготков, или календулы лекарственной (*Calendula officinalis* L.), применяются как официальное лекарственное растительное сырье в Российской Федерации и за рубежом. Цветки календулы входят в состав различных лекарственных сборов, применяемых при лечении заболеваний гепатобилиарной системы, желудочно-кишечного тракта, а также почек и мочевыводящих путей. Например «Фитонефрол» («Урологический сбор») используется в качестве компонента, обладающего противовоспалительными и репаративными свойствами. При этом фитопрепараты традиционно сочетают в себе широту и мягкость терапевтического действия наряду с отсутствием значительного количества побочных эффектов и противопоказаний, что чрезвычайно важно при терапии хронических патологий.

Цель работы – исследование диуретической активности препаратов календулы лекарственной.

Материал и методы исследования. Опыты по изучению диуретической активности препаратов цветков календулы лекарственной были поставлены на белых беспородных половозрелых крысах обоего пола массой 200–220 г (восемь серий экспериментов). Каждая опытная группа состояла из 10 животных. Исследовалось влияние препаратов календулы в дозе 50 мкл/кг при внутрижелудочном введении на фоне 3%-й водной нагрузки за 4 и 24 ч эксперимента. Исследованию подверглись следующие лекарственные препараты: настойка календулы (1 : 10) промышленного производства, настойка календулы (1 : 5) и жидкий экстракт календулы (1 : 2) на 70%-м этиловом спирте, полученные на кафедре фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии СамГМУ. Животные содержались в виварии на обычном рационе при свободном доступе к воде. За 1 сут до опыта крысы получали внутрижелудочно водную нагрузку в объеме 3% от массы тела. В день эксперимента животным контрольной группы вводили водно-спиртовой раствор (70%-й этанол в дозе 50 мкл/кг на фоне 3%-й водной нагрузки), а опытным – внутрижелудочно лекарственный препарат в дозе 50 мкл/кг в идентичном объеме воды. Животные помещались в обменные клетки на 1 сут, собранные порции мочи подвергались исследованию. Определялась экскреция воды, регистрировалась концентрация натрия и калия методом пламенной фотометрии на ПАЖ-1, креатинина – колориметрическим методом на КФК-3 за 4 и 24 ч эксперимента. Проводилась статистическая обработка полученных результатов экспериментов по критерию Манна – Уитни. Эксперименты были проведены с учетом всех необходимых этических требований.

Основные результаты. Было установлено, что среди изученных препаратов за 4 ч эксперимента жидкий экстракт обладает выраженными диуретическими и салуретическими свойствами, настойка (1 : 5) – выраженными диуретическими, салуретическими и креатининуретическими свойствами, а настойка (1 : 10) имеет лишь тенденцию к повышению диуреза, причем данные эффекты ослабевают в течение 1 сут.

Заключение. Препараты цветков ноготков в виде настойки (1 : 5) и жидкого экстракта (1 : 2) на 70%-м этаноле при однократном внутрижелудочном введении крысам в дозе 50 мкл/кг проявляют выраженные диуретические свойства, достоверно увеличивая относительно контроля объем выделяемой мочи, экскрецию электролитов и креатинина. Учитывая, что препараты на основе цветков календулы лекарственной обладают также антисептическим и противовоспалительным действием, полученные результаты представляют большой интерес в плане комплексной терапии острых и хронических заболеваний почек и мочевыводящих путей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: календула лекарственная, *Calendula officinalis* L., цветки, диуретическое действие, салуретическое действие, флавоноиды, каротиноиды, фитопрепараты.

Введение

Цветки ноготков, или календулы лекарственной (*Calendula officinalis* L.), применяются как официальное лекарственное растительное сырье в Российской Федерации и за рубежом. Нормативная документация на лекарственное растительное сырье календулы представлена в Государственных фармакопеях различных стран мира [1, 2].

Каротиноиды и флавоноиды являются важнейшими группами действующих веществ растения, обеспечивающими суммарное терапевтическое действие сырья и фитопрепаратов ноготков. Данные группы соединений являются диагностическими и действующими компонентами в цветках календулы лекарственной [3].

Достоверно известно, что флавоноиды лекарственных растений играют роль в формировании основных фармакотерапевтических эффектов: антимикробного, противовоспалительного, мочегонного, желчегонного и сопутствующего противоязвенного [3, 4]. В настоящее время широкое применение в терапии заболеваний мочевыводящих путей находят различные средства растительного происхождения. Преобладает мнение, что растительные диуретики отличаются мягкостью и относительной безопасностью действия, редкостью нарушения кислотно-щелочного, электролитного баланса и других побочных эффектов, возможностью назначения при противопоказаниях к синтетическим уросептикам [5]. Многочисленные литературные данные свидетельствуют о перспективности фармакологических исследований лекарственного растительного сырья (ЛРС), содержащего флавоноиды, в том числе с точки зрения проявления диуретической активности, так как данная группа биологически активных веществ (БАВ) во многом определяет мочегонное действие лекарственных растений [4–8]. Диуретическая активность характерна для флавонов, флавононов и их гликозидов [4–7]. В настоящее время в медицинской практике при заболеваниях почек и мочевыводящих путей широко применяются различные фармакопейные виды ЛРС, содержащие флавоноиды как ведущую группу БАВ или вторую основную группу действующих веществ [3, 4, 9]. Многие из данных видов входят в Государственный реестр лекарственных средств России, используются в качестве ЛРС или в составе фитопрепаратов: почки березы, листья березы, трава горца птичьего, трава эрвы шерстистой,

плоды можжевельника, листья толокнянки, листья брусники, трава хвоща, трава золотарника канадского, трава ортосифона тычиночного (почечный чай), цветки василька синего [10, 11].

В ГФ СССР XI издания сырье ноготков позиционируется только как антисептическое и противовоспалительное средство [12]. Широко известно, что цветки календулы входят в состав многих лекарственных препаратов с желчегонными свойствами («Фитогепатол», «Желчегонный сбор № 3»), отхаркивающим эффектом («Грудной сбор № 4») и противоязвенным («Калефлон») действием [3, 9]. Кроме того, цветки календулы входят в состав лекарственных сборов, применяемых при лечении заболеваний почек и мочевыводящих путей, например «Фитонефрол» («Урологический сбор») [3, 9].

Учитывая комплексность использования цветков календулы, представляется целесообразным изучить диуретические свойства препаратов на основе сырья данного растения.

Материал и методы

Опыты по изучению диуретической активности препаратов цветков календулы лекарственной были поставлены на 40 белых беспородных половозрелых крысах обоего пола массой 200–220 г (восемь серий экспериментов) [13, 14, 15]. Исследовалось влияние препаратов календулы в дозе 50 мкл/кг при внутрижелудочном введении на фоне 3%-й водной нагрузки за 4 и 24 ч эксперимента.

Исследованию подверглись следующие лекарственные препараты: настойка календулы (1 : 10) промышленного производства (ООО «Тульская фармацевтическая фабрика», серия 91214), настойка календулы (1 : 5) и жидкий экстракт календулы (1 : 2) на 70%-м этиловом спирте, полученные на кафедре фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии СамГМУ, в дозе 50 мкл/кг.

Животные содержались в виварии на обычном рационе при свободном доступе к воде. За 1 сут до опыта крысы получали внутрижелудочно водную нагрузку в объеме 3% от массы тела. В день эксперимента животным контрольной группы вводились водно-спиртовой раствор, а опытным – внутрижелудочно лекарственный препарат в дозе 50 мкл/кг в идентичном объеме воды. В качестве контроля применялся спирт этиловый 70%-й (в дозе 50 мкл/кг на фоне 3%-й водной нагрузки). Животные помещались в обменные клетки на 1 сут, собранные порции мочи подвергались исследованию. Определялась экскреция воды, регистрировалась концентрация натрия и калия методом пламенной фотометрии на ПАЖ-

✉ Зайцева Елена Николаевна, 13zen31@mail.ru

1, креатинина – колориметрическим методом на КФК-3 за 4 и 24 ч эксперимента. Эксперименты были проведены с учетом всех необходимых этических требований [16, 17].

Описание количественных признаков приводили в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (σ). Для сравнения двух независимых выборок применялся непараметрический критерий Манна – Уитни. Оценка динамики количественных признаков проводилась с использованием критерия Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при величине достигнутого уровня значимости $p < 0,05$.

Результаты

В ходе исследования при однократном внутрижелудочном введении настойки календулы промышленного производства в дозе 50 мкл/кг за 4 ч опытного периода статистически значимых отличий показателей выделительной функции почек в опыте по отношению к показателям водно-спиртового контроля выявлено не было (табл. 1).

При однократном внутрижелудочном введении настойки календулы (1 : 5) в аналогичной дозе за 4 ч эксперимента выявлено, что в опытной группе по отношению к спиртовому контролю исследуемые параметры выделительной функции почек были выше: диурез – на 75%, натрийурез – на 81%, калийурез – на 59%, креатининурез – на 35%, все указанные различия были статистически значимые.

При введении жидкого экстракта (1 : 2) на 70%-м этаноле в дозе 50 мкл/кг за 4 ч опыта об-

наружено, что почечная экскреция воды в опытной группе была выше на 75%, натрия и калия – на 79% в сравнении с водно-спиртовым контролем. Выявленные различия были статистически значимы, в то же время значимых различий креатининуреза не обнаружено. Спустя 24 ч диуретическая активность исследуемых препаратов изменялась следующим образом. Так, показатели выделительной функции почек при однократном внутрижелудочном введении настойки календулы промышленного производства в дозе 50 мкл/кг за 24 ч опытного периода были сравнимы с контрольными значениями (табл. 2).

Однократное внутрижелудочное введение настойки календулы (1 : 5) в дозе 50 мкл/кг за 24 ч эксперимента вызвало статистически значимое превышение двух исследуемых показателей выделительной функции почек в опытной группе по отношению к водно-спиртовому контролю: диуреза – на 27%, натрийуреза – на 39%.

При введении жидкого экстракта (1 : 2) на спирте этиловом 70%-м в дозе 50 мкл/кг за 24 ч опыта показало статистически значимое превышение почечной экскреции воды – на 35%, натрия – на 47%, калия – на 38% в опытной группе по сравнению с водно-спиртовым контролем. Значимых различий креатининуреза не обнаружено.

Обсуждение

Таким образом, было установлено, что среди изученных препаратов за 4 ч эксперимента жидкий экстракт обладает выраженными диуретическими

Таблица 1

Влияние препаратов календулы лекарственной на 70%-м этаноле в дозе 50 мкл/кг при внутрижелудочном введении на фоне 3%-й водной нагрузки на экскреторную функцию почек за 4 ч эксперимента, $M \pm \sigma$

Параметр	Диурез, мл	Натрийурез, мкмоль	Калийурез, мкмоль	Креатининурез, мг
Контроль (этанол 70%-й)	1,06 ± 0,10	120,14 ± 21,07	50,96 ± 3,82	1,11 ± 0,10
Опыт 1 (настойка 1 : 10)	0,85 ± 0,06	115,15 ± 14,99	45,29 ± 7,24	1,03 ± 0,08
$p1$	0,118	0,850	0,502	0,550
Опыт 2 (настойка 1 : 5)	1,86 ± 0,10*	217,67 ± 26,64*	80,96 ± 6,56*	1,50 ± 0,13*
$p2$	1,4·10 ⁻⁴	0,014	0,002	0,039
Опыт 3 (экстракт 1 : 2)	1,85 ± 0,15	214,86 ± 26,03*	91,18 ± 11,44*	1,38 ± 0,18
$p3$	0,001	0,015	0,006	0,214

* Здесь и в табл. 2: $p < 0,05$.

Таблица 2

Влияние препаратов календулы лекарственной на 70%-м этаноле в дозе 50 мкл/кг при внутрижелудочном введении на фоне 3%-й водной нагрузки на экскреторную функцию почек за 24 ч эксперимента, $M \pm \sigma$

Параметр	Диурез, мл	Натрийурез, мкмоль	Калийурез, мкмоль	Креатининурез, мг
Контроль (этанол 70%-й)	2,70 ± 0,09	310,51 ± 27,48	128,17 ± 11,67	3,87 ± 0,31
Опыт 1 (настойка 1 : 10)	2,91 ± 0,14	353,77 ± 25,68	130,07 ± 10,27	4,23 ± 0,26
$p1$	0,240	0,272	0,905	0,394
Опыт 2 (настойка 1 : 5)	3,42 ± 0,21*	430,54 ± 33,38*	152,74 ± 13,19	4,42 ± 0,59
$p2$	0,008	0,017	0,188	0,426
Опыт 3 (экстракт 1 : 2)	3,64 ± 0,24*	457,28 ± 41,68*	176,99 ± 8,05*	4,61 ± 0,42
$p3$	0,003	0,012	0,005	0,182

и салуретическими свойствами, настойка (1 : 5) – выраженными диуретическими, салуретическими и креатининуретическими свойствами, а настойка (1 : 10) имеет лишь тенденцию к повышению диуреза, причем данные эффекты ослабевают в течение 1 сут.

Заключение

Препараты цветков ноготков в виде настойки (1 : 5) и жидкого экстракта (1 : 2) на 70%-м этаноле при однократном внутрижелудочном введении крысам в дозе 50 мкл/кг проявляют выраженные диуретические свойства, достоверно увеличивая относительно контроля объем выделяемой мочи, экскрецию электролитов и креатинина. Учитывая, что препараты на основе цветков календулы лекарственной обладают также антисептическим и противовоспалительным действием, полученные результаты представляют большой интерес в плане комплексной терапии острых и хронических заболеваний почек и мочевыводящих путей.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Киселева Т.А., Смирнова Ю.А. Лекарственные растения в мировой медицинской практике: государственное регулирование номенклатуры и качества. М.: Издательство «Профессиональной ассоциации натуротерапевтов». 2009. 295 с.
2. Куркина А.В., Афанасьева П.В., Язфикова Н.А., Шафова О.В. Сравнительный анализ подходов к стандартизации календулы лекарственной в различных фармакопеях мира // Сеченовский вестник. 2015. № 1 (19). С. 112–114.
3. Куркин В.А. Фармакогнозия. Учебник для студентов фармацевтических вузов (факультетов). 2-е изд., перераб. и доп. Самара: ООО «Офорт», ГОУ ВПО «СамГМУ Росздрава», 2007. 1239 с.
4. Куркина А.В. Флавоноиды фармакопейных растений. Самара: ООО «Офорт», ГБОУ ВПО «СамГМУ Минздравсоцразвития России», 2012. 290 с.
5. Товчига О.В., Штыголь С.Ю. Влияние лекарственных растений на выделительную функцию почек // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2009. Т. 72, № 3. С. 50–59.
6. Зайцева Е.Н., Куркина А.В., Куркин В.А., Правдивцева О.Е., Дубищев А.В. Сравнительное изучение диуретической активности водных извлечений лекарственных растений, содержащих флавоноиды // Фармация. 2013. № 7. С. 33–35.
7. Куркин В.А., Зайцева Е.Н., Куркина А.В., Дубищев А.В., Правдивцева О.Е. Сравнительное исследование диуретической активности водно-спиртовых извлечений лекарственных растений, содержащих флавоноиды // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. Т. 159, № 3. С. 348–352.
8. Гладченко М.П., Артюшкова Е.Б., Дроздова И.А., Лупилина Т.И. Изучение диуретической активности травы икотника серого // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 4. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=13985> (дата обращения: 04.02.2016).
9. Куркин В.А. Фитотерапия: учебное пособие для студентов фармацевтических вузов. Изд. 2-е, перераб. и доп. Самара: ООО «Офорт», ГОУ ВПО «СамГМУ», 2009. 963 с.
10. Государственный реестр лекарственных средств. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и соц. развития; Науч. центр экспертизы средств мед. применения. М.: Медицина, 2008. Т. 1. 1392 с.
11. Государственный реестр лекарственных средств. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и соц. развития; Науч. центр экспертизы средств мед. применения. М.: Медицина, 2008. Т. 2. 1208 с.
12. Государственная фармакопея СССР. XI издание. МЗ СССР. Вып. 2. М.: Медицина, 1990. 400 с.
13. Зайцева Е.Н., Зайцев А.Р., Дубищев А.В. Устройство для введения водной нагрузки лабораторным животным: патент на полезную модель 115651 Рос. Федерация. № 2011138631/13; заявл. 20.09.11; опубл. 10.05.12. Бюл. № 13. 2 с.
14. Зайцева Е.Н. Способ получения диуреза у лабораторных животных: патент на изобретение 2494703 Рос. Федерация. № 2012104057/13; заявл. 06.02.12; опубл. 10.10.13. Бюл. № 28. 11 с.
15. Зайцева Е.Н., Куркин В.А., Правдивцева О.Е., Зимина Л.Н. Изучение фармакологического действия лекарственных препаратов на основе зверобоя травы // Традиционная медицина. 2010. № 3. С. 58–60.
16. Берхин Е.Б. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. Барнаул: Омская правда, 1972. 200 с.
17. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ОАО Издательство «Медицина», 2005. 832 с.

Поступила в редакцию 05.02.2016 г.

Утверждена к печати 15.03.2016 г.

Куркин Владимир Александрович – д-р фарм. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии Самарского государственного медицинского университета (г. Самара).

Куркина Анна Владимировна – д-р фарм. наук, профессор, доцент кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии Самарского государственного медицинского университета (г. Самара).

Зайцева Елена Николаевна (✉) – канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии им. заслуженного деятеля науки РФ, профессора А.А. Лебедева Самарского государственного медицинского университета (г. Самара).

Дубищев Алексей Владимирович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии им. заслуженного деятеля науки РФ, профессора А.А. Лебедева Самарского государственного медицинского университета (г. Самара).

Афанасьева Полина Валериевна – очный аспирант кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии Самарского государственного медицинского университета (г. Самара).

✉ Зайцева Елена Николаевна, e-mail: 13zen31@mail.ru

Самарский государственный медицинский университет, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, e-mail: info@samsmu.ru, тел. (846)-332-16-34.

INVESTIGATION OF DIURETIC ACTIVITY OF PHYTOPREPARATIONS OF *CALENDULA OFFICINALIS* L. FLOWERS

Kurkin V.A., Kurkina A.V., Zaitceva E.N., Dubishchev A.V., Afanasyeva P.V.

Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

ABSTRACT

The flowers of the pot marigold (*Calendula officinalis* L.) are part of combination herbal medicinal preparations which applied in the treatment of diseases of the hepatobiliary system, gastrointestinal tract, diseases of kidneys and the urinary tract, such as «Fitonephrol» («Urological tea»). Calendula flowers make a contribution in the total therapeutic activity of «Urological tea» as a component which has anti-inflammatory and reparative properties. As is widely known that phytopharmaceuticals usually combine the variety of therapeutic activity and softness of pharmacological effects along with the absence of a significant number of side effects and contraindications which is extremely important in the treatment of chronic pathologies.

The main purpose was to study diuretic activity of phytopreparations of pot marigold.

Materials and methods. Investigations of discovering of diuretic action of pot marigold's phytopreparations were carried out on white rats of both sexes weighing 200–220 g (8 sets of experiments). Each experimental group consisted of ten animals. The effect of pot marigold medicines at a dose of 50 mg/kg was carried out background the administered intragastrically at 3% aqueous load of 4 and 24 hours of the experiment. There are such drugs as a subjects to examination: calendula tincture (1 : 10) (industrial production), calendula tincture (1 : 5) and calendula liquid extract (1 : 2) of 70% alcohol, obtained at the Department of Pharmacognosy with Botany and Bases of Phytotherapy, at a dose of 50 mg/kg. Animals were housed in the vivarium on a standard diet with free access to water. The day before the experiment the rats received intragastric water load in the amount of 3% of body weight. On the day of the experiment the animals of the control group was administered water-alcohol load and experienced – intragastrically drug dose of 50 mg/kg in an identical volume of water. As a control was used 70% alcohol. Animals were placed in metabolic cages on day. Collected urine of rats were examined. Determined excretion of water. The concentration of sodium and potassium was detected by flame photometry (mark PAG-1) for 4 and 24 hours of the experiment. The concentration of creatinine was detected by colorimetric method (mark CPHC-3) for 4 and 24 hours of the experiment. The results of experiments were performed statistical on the Mann-Whitney test. Experiments were carried out with all the necessary ethical requirements.

Main results. It was found that among the studied drugs on 4 hours of the experiment the liquid extract indicate diuretic properties. Tincture (1 : 5) showed expressed diuretic activity, saluretic and keratin properties. Tincture (1 : 10) had tendency to increase diuresis. Such effects decreased within the day.

Conclusion. Preparations of marigold flowers in the form of tinctures (1 : 5) and the liquid extract (1 : 2) 70% alcohol at a single intragastric administration to rats at a dose of 50 µl/kg reveal a marked diuretic effect, significantly increasing the amount of urine, excretion electrolytes and creatinine relative to the control. In consideration of the fact that preparations of *Calendula* flowers have antiseptic and anti-inflammatory properties, the results have a great interest in terms of the complex therapy of acute and chronic kidney and urinary tract diseases.

KEY WORDS: pot marigold, *Calendula officinalis* L., flowers, diuretic action, saluretic action, flavonoids, carotenoids, phytopharmaceuticals

Bulletin of Siberian Medicine, 2016, vol. 15, no. 2, pp. 51–57

References

1. Kiseleva T.L., Smirnova Yu.A. *Lekarstvennyye rasteniya v mirovoy meditsinskoj praktike: gosudarstvennoye regulirovaniye nomenklatury i kachestva* [Medicinal plants in the world medical practice: state regulations of the nomenclature and quality]. Moscow, Professional'naya assotsiatsiya naturoterapevtov Publ., 2009. 295 p. (in Russian).
2. Kurkina A.V., Afanas'yeva P.V., Yazrikova N.A., Sharova O.V. Sravnitel'nyy analiz podkhodov k standartizatsii kalenduly lekarstvennoy v razlichnykh farmakopeyakh mira [Comparative analysis of approaches to the standardization of pot marigold in various pharmacopoeia of the world]. *Nauchno-prakticheskij recenziruemyy zhurnal GBOU VPO Pervyj Moskovskij gosudarstvennyj medicinskij universitet imeni I.M. Sechenova Minzdrava Rossii «Sechenovskiy vestnik» – Scientific and practical reviewed journal SEI HPT the first Sechenov Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia*, 2015, vol. 1, no. 19, pp. 112–114 (in Russian).
3. Kurkin V.A. *Farmakognosiya* [Pharmacognosy]. Samara, OOO «Ofort» Publ., GOU VPO «SamGMU Roszdrava» Publ., 2007. 1239 p. (in Russian).
4. Kurkina A.V. *Flavonoidy farmakopeynykh rasteniy* [Flavonoids of pharmacopoeia medicinal plants]. Samara, OOO «Ofort» Publ., GBOU VPO SamGMU Minzdravsotsrazvitiya Rossii Publ., 2012, 290 p. (in Russian).
5. Tovchiga O.V., Shtrygol' S.Yu. Vliyaniye lekarstvennykh rasteniy na vyidelitel'nyuyu funktsiyu pochek [Influence of medicinal plants on the excretory renal function]. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya – Experimental and Clinical Pharmacology*, 2009, vol. 72, no. 3, pp. 50–59 (in Russian).
6. Zaitceva E.N., Kurkina A.V., Kurkin V.A., Pravdivtseva O.E., Dubishchev A.V. Sravnitel'noye izucheniye diureticheskoy aktivnosti vodnykh izvlecheniy lekarstvennykh rasteniy, sodержashchikh flavonoidy [Comparative study of diuretic activity of aqueous extracts of medicinal plants containing flavonoids]. *Farmatsiya – Pharmacy*, 2013, no. 7, pp. 33–35 (in Russian).
7. Kurkin V.A., Zaitceva E.N., Kurkina A.V., Dubishchev A.V., Pravdivtseva O.E. Sravnitel'noye issledovaniye diureticheskoy aktivnosti vodno-spirovnykh izvlecheniy lekarstvennykh rasteniy, sodержashchikh flavonoidy [Comparative study of diuretic activity of hydro-alcoholic extracts of medicinal plants containing flavonoids]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i mediciny – Bulletin of Siberian Medicine*, 2015, vol. 159, no. 3, pp. 348–352 (in Russian).
8. Gladchenko M.P., Artyushkova E.B., Drozdova I.L., Lupilina T.I. Izucheniye diureticheskoy aktivnosti travy ikotnika serogo [Study of diuretic activity of hoary alysum herb]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya – Modern problems of science and education*, 2014, no. 4. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=13985> (accessed: 04 February 2016) (in Russian).
9. Kurkin V.A. *Fitoterapiya* [Phytotherapy]. Samara, OOO «Ofort» Publ., GOU VPO «SamGMU» Publ., 2009. 963 p. (in Russian).
10. *Gosudarstvennyy reyestr lekarstvennykh sredstv* [State Register of Medicinal Remedies]. Moscow, Meditsina Publ., 2008, vol. 1, 1392 p. (in Russian).
11. *Gosudarstvennyy reyestr lekarstvennykh sredstv* [State Register of Medicinal Remedies]. Moscow, Meditsina Publ., 2008, vol. 2, 1208 p. (in Russian).
12. *Gosudarstvennaya farmakopeya SSSR XI izdaniye* [State Pharmacopoeia USSR XI edition]. Moscow, Meditsina Publ., 1990, vol. 2, 400 p. (in Russian).
13. Zaitceva E.N., Zaitcev A.R., Dubishchev A.V. *Ustroystvo dlya vvedeniya vodnoy nagruzki laboratornym zivotnym* [Device for the introduction of water load in laboratory animals]: patent na poleznuyu model' 115651 Ros. Federatsiya. No. 2011138631/13; yayavl. 20.09.11; opubl. 10.05.12, Byul. № 13. 2 p. (in Russian).
14. Zaitceva E.N. *Sposob polucheniya diureza u laboratornykh zivotnykh* [Method for producing a diuresis of laboratory animals]: patent na izobreteniy 2494703 Ros. Federatsiya. No. 2012104057/13; yayavl. 06.02.12; opubl. 10.10.13, Byul. № 28. 11 p. (in Russian).
15. Zaitceva E.N., Kurkin V.A., Pravdivtseva O.E., Zimina L.N. Izucheniye farmakologicheskogo deystviya lekarstvennykh preparatov na osnove zvyeroboya travi [The study of the pharmacological action of medicinal preparations on the basis of St. John's wort herb]. *Traditsionnaya meditsina – Traditional medicine*, 2010, no. 3, p. 58–60 (in Russian).

16. Berkhin E.B. *Metody eksperimental'nogo issledovaniya pochek i vodno-solevogo obmena* [Methods of experimental studies of the kidneys and water-salt metabolism]. Barnaul, Omskaya Pravda Publ., 1972. 200 p. (in Russian).
17. Khabriev R.U. *Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv* [Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances]. Moscow, OAO «Medicina» Publ., 2005. 832 p. (in Russian).

Kurkin Vladimir A., Samara State Medical University, Samara, Russian Federation.

Kurkina Anna V., Samara State Medical University, Samara, Russian Federation.

Zaitceva Elena N. (✉), Samara State Medical University, Samara, Russian Federation.

Dubishchev Aleksey V., Samara State Medical University, Samara, Russian Federation.

Afanasyeva Polina V., Samara State Medical University, Samara, Russian Federation.

✉ **Zaitceva Elena N.**, e-mail: 13zen31@mail.ru

Samara State Medical University, 89, Chapaevskay St., Samara, 443099, e-mail: info@samsmu.ru, ph. (846)-332-16-34.

ПСИХОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СИМПТОМОВ И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИНАМИКА ШИЗОФРЕНИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ТИПА БОЛЬНЫХ

Микилев Ф.Ф.¹, Корнетова Е.Г.¹, Лобачева О.А.¹, Корнетов А.Н.², Семке А.В.^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт психического здоровья (НИИ ПЗ), г. Томск

² Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

РЕЗЮМЕ

Целью данной работы являлось изучение психометрических показателей и клинико-динамических характеристик пациентов с шизофренией в зависимости от их конституционно-морфологического типа.

Материал и методы. Проведено обследование 86 пациентов с шизофренией, проходивших стационарное лечение в отделении эндогенных расстройств клиники НИИ ПЗ. В исследование включались лица 18–65 лет с давностью катмнеза заболевания не менее 1 года, состояние которых на момент обследования соответствовало диагностическим критериям шизофрении по МКБ–10 (Международная классификация болезней – 10). На всех пациентов заполнялись модифицированный вариант Базисной карты стандартизированного описания больного шизофренией и родственника, Шкала позитивных и негативных синдромов (positive and negative syndrome scale – PANSS), Шкала общего клинического впечатления (clinical global impression – CGI), пациентам проводилось антропометрическое обследование по методике В.В. Бунака. Статистическая значимость различий полученных данных оценивалась с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу – Уоллису, теста Манна – Уитни, теста χ^2 Пирсона. Проводился корреляционный анализ с помощью ранговой корреляции по Спирмену и кластерный анализ (метод k-средних) для определения качественной связи и сопряженности между клиническими характеристиками обследованных.

Результаты и обсуждение. Выявлено, что многие параметры функционирования у данных групп пациентов статистически значимо отличаются между собой. Применение кластерного анализа позволило выявить внутреннюю структуру данных, сгруппировать отдельные наблюдения по степени их схожести.

Выводы. Полученные данные позволяют предположить, что конституционно-морфологический тип пациентов оказывает влияние на течение шизофрении, а также их адаптационные возможности. Астенический конституционно-морфологический тип фактически выступает фактором неблагоприятной клинической динамики шизофрении и ассоциируется со стойкими негативными нарушениями как ведущим профилем симптоматики, а также с суицидальными действиями. В целом данное исследование, продолжая интегративно-антропологическое направление в психиатрии, закладывает основу для дальнейшего изучения вклада конституциональных факторов в развитие шизофрении. Полученные результаты могут выступить моделью для изучения фасадной симптоматики при расстройствах шизофренического спектра в целом, а также использоваться в построении индивидуально ориентированных терапевтических и реабилитационных программ в клинической психиатрии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, адаптация, соматотип, психофармакотерапия.

Введение

Конституциональные особенности пациентов являются не только фоном развития шизофрении, но и факторами, входящими в характеристики процесса, определяющими его реактивность. В разное время в психиатрии предпринимались попытки формирования целостного конституционально-биологического взгляда на природу, клинику, течение и прогноз шизофрении, изучались особенности типов телосложения, аномалий развития, встречавшихся у данной группы пациентов [1, 2].

На сегодняшний день дано подробное и разностороннее психопатологическое описание расстройств шизофренического спектра. При этом без должного рассмотрения остаются клиничко-конституциональные особенности пациентов, страдающих данными расстройствами, в достаточной мере не изучено их влияние на клиническую картину заболевания и его прогноз [3–5]. Сохраняется дефицит работ, посвященных проблемам адаптации, социо- и психотерапевтической реабилитации данных пациентов на современном методологическом уровне, подразумевающем интегрированную биопсихосоциальную модель терапии данных расстройств [6].

В связи с этим нами было проведено настоящее научное исследование. Целью данной работы являлось изучение психометрических показателей и клиничко-динамических характеристик пациентов с шизофренией в зависимости от их конституционально-морфологического типа.

Материал и методы

Проведено обследование 86 пациентов, страдающих шизофренией, проходивших стационарное лечение в отделении эндогенных расстройств клиники НИИ психического здоровья. В исследование включались лица 18–65 лет с давностью катамнеза заболевания не менее 1 года, состояние которых на момент обследования соответствовало диагностическим критериям шизофрении по МКБ–10. При проведении исследования были соблюдены принципы информированного согласия Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом НИИ психического здоровья.

В качестве основных методов исследования использовались клиничко-психопатологический, клиничко-динамический, клиничко-катамнестический, клиничко-терапевтический, антропометри-

ческий и статистический. На всех пациентов выполнялся модифицированный вариант Базисной карты стандартизированного описания больного шизофренией и родственника [7], Шкала позитивных и негативных синдромов (positive and negative syndrome scale – PANSS) [8], Шкала Общего клинического впечатления (clinical global Impression – CGI) [9], пациентам проводилось антропометрическое обследование по методике В.В. Бунака [10].

Статистическая обработка данных проводилась с применением пакета стандартных прикладных программ Statistica for Windows (V. 6.0). Статистическая значимость различий при сравнении независимых выборок количественных признаков была оценена с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни и рангового анализа вариаций по Краскелу–Уоллису. Статистическая значимость различий качественных признаков была оценена с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера (F). Проводился непараметрический ранговый корреляционный анализ по Спирмену и кластерный анализ (метод k-средних). За критический уровень значимости p при проверке гипотез принят 0,05.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного обследования пациенты были разделены на три группы по конституционально-морфологическому типу. Из них астенический оказался у 17 пациентов, мезостенический – у 47 и гиперстенический – у 22. Проведенное исследование не выявило статистически значимых различий по длительности заболевания ($p = 0,1842$) и возрасту манифестации заболевания ($p = 0,3953$) между пациентами с различным типом телосложения; во всех группах преобладали пациенты с эпизодическим типом течения шизофрении ($p > 0,05$).

В клинической картине заболевания у пациентов с астеническим конституционально-морфологическим типом преобладали негативные нарушения, а у пациентов остальных групп – позитивные. При этом различия между группами пациентов с астеническим и мезостеническим соматотипами, пациентов с астеническим и гиперстеническим соматотипами были статистически значимыми – $p = 0,0476$ и $p = 0,0071$ соответственно (табл. 1).

Для психометрической оценки выраженности симптомов шизофрении на момент поступления в стационар у исследуемых пациентов использовались PANSS и CGI.

Т а б л и ц а 1

Распределение исследуемых пациентов по преобладающим нарушениям						
Показатель	Астеники		Мезостеники		Гиперстеники	
	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %
Негативные нарушения	12	71	20	43*	6	27**
Позитивные нарушения	5	29	27	57	16	73
Итого	17	100	47	100	22	100

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Оценка психопатологической симптоматики по PANSS на момент поступления не выявила статистически значимых различий между группами пациентов с различными конституционально-морфологическими типами: по степени выраженности позитивных синдромов $p = 0,8197$; по степени выраженности негативных синдромов $p = 0,954$; по степени выраженности общих психопатологических синдромов $p = 0,5371$; по общему баллу $p = 0,6331$. Ранговый корреляционный анализ по Спирмену выявил в группе гиперстеников среднюю прямую корреляционную связь между величиной индекса Rees – Eysenk и выраженностью общих психопатологических синдромов ($r = 0,6587044$; $p = 0,000858$; $t = 3,915212$).

Для изучения происходящего в ходе течения заболевания изменения адаптационных возможностей пациентов исследуемой выборки нами производилось определение прогноза заболевания, а также изучение таких показателей их социальной адаптации, как трудоспособность и семейное положение. Полученные данные свидетельствовали о том, что среди пациентов с различным соматотипом преобладали лица, у которых отмечалось прогрессирующее снижение адаптационных возможностей в ходе заболевания и неблагоприятный его прогноз. При этом различия между группами не имели статистических различий ($p = 0,73149$). Анализ трудоспособности исследуемых пациентов на момент обследования выявил, что во всех группах преобладали лица, у которых трудоспособность была снижена, при этом различия между группами не имели статистической значимости ($p = 0,73401$). Подавляющее число пациентов в исследуемых группах на момент обследования не состояли в браке, при этом различия между группами не имели статистической значимости ($p = 0,50909$).

Среди комплекса факторов, характеризующих клинику, течение и прогноз шизофрении, значимыми являются частота госпитализаций в пси-

хиатрические стационары в связи с обострением заболевания и длительность приема антипсихотической терапии. Во всех группах преобладали пациенты, госпитализировавшиеся в стационар в течение последних двух лет реже одного раза в год, при этом различия между группами не имели статистической значимости ($p = 0,0575$).

В ряду показателей адаптационных возможностей больных шизофренией одно из важных мест занимает способность к управлению своим эмоциональным состоянием и контролю поведения. Это, с одной стороны, снижает интенсивность поведенческих расстройств, а с другой – препятствует развитию аутоагрессивных тенденций. Частота возникновения суицидальных мыслей и риск попыток суицида могут быть обусловлены чувством безысходности, возникшим в качестве реакции на длительность, интенсивность и стойкость побочных эффектов антипсихотической терапии [11]. В связи с этим нами проводилось исследование распространенности парасуицидов среди пациентов исследуемых групп. При анализе суицидального поведения в анамнезе было выявлено, что среди пациентов с астеническим конституционально-морфологическим типом было статистически значимо наибольшим число лиц, совершавших в прошлом попытки суицида (астеники – мезостеники $p < 0,001$; астеники – гиперстеники $p = 0,0087$) (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

Суицидальное поведение у исследуемых пациентов в анамнезе						
Пара-суициды в анамнезе	Астеники		Мезостеники		Гиперстеники	
	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %
Нет	7	41,2	43	91,5**	18	81,8*
Да	10	58,8	4	8,5	4	18,2
Итого	17	100	47	100	22	100

* $p < 0,01$, ** $p < 0,001$.

По типу антипсихотической фармакотерапии между пациентами с различными соматотипами не было выявлено статистической значимости ($p = 0,69225$): во всех группах более половины пациентов принимали атипичные антипсихотики (оланзапин и рисперидон) в терапевтических дозах. При этом у подавляющего числа пациентов резистентность к проводимому лечению не отмечалась ($p = 0,67555$).

Полученные данные были подвергнуты кластерному анализу с целью определения качественной связи и сопряженности между клиническими и конституционально-морфологическими характеристиками пациентов. После стандартизации параметров было выявлено два кластера: кла-

стер 1 (20 человек) характеризуется высокими значениями индекса Rees-Eysenk и низкими значениями баллов позитивной симптоматики по шкале PANSS; кластер 2 (43 пациента) – низкими значениями индекса Rees – Eysenk и высокими значениями баллов позитивной симптоматики по шкале PANSS (рисунок). Параметры, по которым проведена кластеризация, статистически значимо отличались в выделенных кластерах: индекс Rees – Eysenk $p = 0,017$; показатель PANSS по шкале позитивных симптомов $p = 0,0001$. Кроме того, выявлены значимо более высокие показатели общего балла общепсихопатологической симптоматики по PANSS у пациентов, отнесенных к кластеру 1 ($p = 0,0064$), что может свидетельствовать о сопряженности изменений этого параметра с клиническими характеристиками, на основе которых проводилась кластеризация.

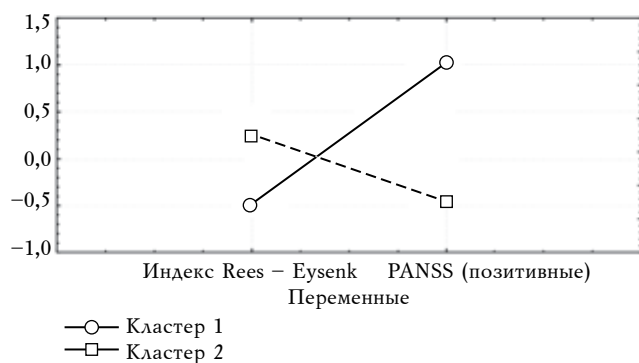


Рисунок. Диаграмма значений для каждого кластера

Статистическое описание кластеров представлено в табл. 3–4.

Таблица 3

Описательная статистика для кластера 1 (20 случаев)			
Показатель	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Var</i>
Индекс Rees – Eysenk	–0,517363	1,035345	1,071939
Позитивная симптоматика по PANSS	1,018368	0,834082	0,695693

Примечание. Здесь и в табл. 4: *M* – среднее, *SD* – стандартное отклонение, *Var* – дисперсия.

Таблица 4

Описательная статистика для кластера 2 (43 случая)			
Показатель	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Var</i>
Индекс Rees – Eysenk	0,240634	0,896952	0,804523
Позитивная симптоматика по PANSS	–0,473660	0,661764	0,437932

Для двух кластеров результаты дисперсионного анализа говорят о хорошем качестве кластеризации, $p = 0,05$ (табл. 5).

Таблица 5

Дисперсионный анализ						
Показатель	Дисперсия между класте- рами	df1	Дисперсия внутри кластеров	df	<i>F</i>	<i>p</i>
Индекс Rees – Eysenk	7,84319	1	54,15681	61	8,83425	0,004227
Позитивная симптоматика по PANSS	30,38869	1	31,61131	61	58,64074	0,000000

При оценке эффективности терапии по CGI было выявлено, что среди пациентов с астеническим соматотипом у наименьшего числа лиц отмечается существенное улучшение (астеники – мезостеники $p = 0,0007$) и у наибольшего – незначительное улучшение (мезостеники – гиперстеники $p = 0,0158$) (табл. 6).

Таблица 6

Оценка эффективности проводимого исследуемым пациентам лечения по CGI						
Показатель	Астеники		Мезостеники		Гиперстеники	
	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %
Существенное улучшение	5	38,5**	32	86,5	9	50,0
Незначительное улучшение	8	61,5	5	13,5*	7	50,0
Итого	13	100	37	100	16	100

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$.

При оценке эффективности проводимого лечения по CGI внутри групп пациентов с различными соматотипами в зависимости от варианта антипсихотической терапии статистически значимые различия не выявлялись ($p > 0,05$). В нашей работе мы не проводили оценку эффективности проводимого лечения по CGI 20 пациентам исследуемой выборки с целью исключения эффекта аугментации, так как в процессе лечения им была предписана сопутствующая иммуномодулирующая терапия.

Опираясь на анализ полученных сведений о трудовом и семейном статусе пациентов исследуемой выборки, можно констатировать, что адаптационные возможности пациентов на момент обследования находились на низком уровне: в выборке преобладают одинокие лица с инвалидностью; в большинстве случаев прогноз заболевания неблагоприятен. Эти данные согласуются с данными, полученными другими исследователями [12, 13].

Астенический конституционально-морфологический тип, являющийся компонентом морфологической триады непрерывнотекущей «ядерной» шизофрении [14], фактически выступает фактором неблагоприятной клинической динамики шизофрении. Применительно к исследованной

выборке можно отметить его ассоциацию со стойкими негативными нарушениями как ведущим профилем симптоматики, низким уровнем позитивных симптомов, а также с суицидальными действиями.

Заключение

Полученные результаты позволяют предположить, что конституционально-морфологический тип пациентов оказывает влияние на течение шизофрении, а также их адаптационные возможности. Применение кластерного анализа позволило выявить внутреннюю структуру данных, сгруппировать отдельные наблюдения по степени их схожести. Продолжая интегративно-антропологическое направление в психиатрии, представленное исследование закладывает основу для дальнейшего изучения вклада конституциональных факторов в развитие шизофрении. Полученные результаты могут выступить моделью для изучения фасадной симптоматики при расстройствах шизофренического спектра в целом, а также использоваться в построении индивидуально ориентированных терапевтических и реабилитационных программ в клинической психиатрии.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Zammit S., Rasmussen F., Farahmand B., Gunnell D., Lewis G., Tynelius P., Brobert G.P. Height and body mass index in young adulthood and risk of schizophrenia: a longitudinal study of 1 347 520 Swedish men // *Acta Psychiatr. Scand.* 2007. V. 116, № 5. P. 378–385.
2. Sivkov S., Akabaliev V., Nikolova Y. Somatotypic characteristic of schizophrenic patients // *Folia Med. (Plovdiv)*. 2005. V. 47, № 2. P. 29–38.
3. Микилев Ф.Ф., Семке А.В., Корнетова Е.Г. Клинико-конституциональные аспекты ипохондрии при расстройствах шизофренического спектра // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2013. № 5. С. 44–48.
4. Семке А.В., Ветлугина Т.П., Рахмазова Л.Д., Иванова С.А., Счастный Е.Д., Федоренко О.Ю., Лобачева О.А., Гуткевич Е.В., Корнетова Е.Г., Даниленко О.А. Биологические и клиничко-социальные механизмы развития шизофрении (итоги комплексной темы НИР ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН, 2009 – 2012 гг.) // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2013. № 4. С. 18–26.
5. Корнетов Н.А. Концепция клинической антропологии в медицине // *Бюллетень сибирской медицины*. 2008. Т. 7, № 1. С. 7–31.
6. Бохан Н.А., Семке В.Я. Психиатрическая наука в Сибири: итоги и перспективы // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 1998. № 4. С. 48.
7. Рицнер М.С., Логвинович Г.В., Красик Е.Д., Корнетов Н.А. Указания и глоссарии по заполнению «Базисной карты стандартизованного описания пробанда и родственника» / под ред. В.Я. Семке. Томск, 1985. 80 с.
8. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophrenia Bull.* 1987. V. 13, № 2. P. 261–76.
9. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology – Rev. Rockville, MD // U.S. National Institute of Health, Psycho-pharmacology Research Branch. 1976. P. 218–222.
10. Бунак В.В. Антропометрия. Практический курс. М.: Учпедгиз, 1941. 367 с.
11. Togaу B., Noyan H., Tasdelen R., Uçok A. Clinical variables associated with suicide attempts in schizophrenia before and after the first episode // *Psychiatry Res.* 2015. V. 229, № 1–2. P. 252–256.
12. Семке А.В., Зинчук М.С. Негативные расстройства у больных параноидной шизофренией // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2012. № 4. С. 29–33.
13. Старичков Д.А., Дресвянников В.Л., Овчинников А.А. Современные проблемы адаптации больных шизофренией // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2009. № 3. С. 17–20.
14. Корнетов Н.А. Морфологическая триада непрерывнотекущей «ядерной» шизофрении // *Акт. вопр. психиатрии: матер. III науч. отчетной сессии НИИ ПЗ ТНЦ АМН СССР*. Томск, 1987. Вып. 3. С. 114–115.

Поступила в редакцию 02.02.2016 г.

Утверждена к печати 15.03.2016 г.

Микилев Филипп Филиппович (✉) – канд. мед. наук, научный сотрудник отделения эндогенных расстройств НИИ ПЗ (г. Томск).

Корнетова Елена Георгиевна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения эндогенных расстройств НИИ ПЗ (г. Томск).

Лобачева Ольга Анатольевна – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии НИИ ПЗ (г. Томск).

Корнетов Александр Николаевич – д-р мед. наук, декан факультета поведенческой медицины и менеджмента, заведующий кафедрой клинической психологии и психотерапии СибГМУ (г. Томск).

Семке Аркадий Валентинович – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора, заведующий отделением эндогенных расстройств НИИ ПЗ, (г. Томск), профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии СибГМУ (г. Томск).

✉ **Микилев Филипп Филиппович**, e-mail: mikilev@mail.ru

НИИ психического здоровья, 634014. г. Томск, ул. Алеутская, 4, e-mail: redo@mail.tomsknet.ru, тел. (382-2)-72-43-79.

Сибирский государственный медицинский университет, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2, e-mail: office@ssmu.ru, тел. (382-2)-90-11-01.

PSYCHOMETRIC EVALUATION OF SYMPTOMS AND CLINICAL DYNAMICS OF SCHIZOPHRENIA IN DEPENDING ON CONSTITUTIONALLY-MORPHOLOGICAL TYPE OF THE PATIENTS

Mikilev F.F.¹, Kornetova E.G.¹, Lobacheva O.A.¹, Kornetov A.N.², Semke A.V.^{1,2}

¹ *Mental Health Research Institute, Tomsk, Russian Federation*

² *Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation*

ABSTRACT

The purpose of this study was to research the psychometrical parameters and the clinical-dynamic features of patients with schizophrenia in depending on their constitutionally-morphological type.

Material and methods. The examination of 86 patients with schizophrenia who are hospitalized at Department of endogenous mental disorders of Mental Health Research Institute was conducted. The study included patients of age from 18 to 65 years old with prescription of catamnesis at least 1 year and whose state at the time of examination corresponded to the diagnostic criteria for schizophrenia from the ICD-10 (International Classification of Diseases 10th Revision). The examination included filling in a modified version of Basic Card of Standardized Description of the Patient with Schizophrenia and his Relative, Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Clinical Global Impression Scale (CGI). In addition to that patients were examined using anthropometrical method by V.V. Bunak. Statistical significance of differences in the data was evaluated using the Kruskal – Wallis test by ranks, the Mann – Whitney U-test, and Pearson's chi-squared test. The correlation analysis was performed by the Spearman's rank correlation test. The K-Means Cluster Analysis was used to determine of the qualitative interrelation and conjugation between the clinical characteristics of the examined.

The results of the study revealed that many parameters of the functioning in these patient groups have statistically significant differences. Use of the K-Means Cluster Analysis was allowed to reveal the internal structure of the data, to group the individual observations according to their degree of similarity.

Conclusions. The obtained data leads to the assumption that the constitutionally-morphological type of patients has an impact on the clinical course of schizophrenia, as well as their adaptation abilities. Asthenic constitutionally-morphological type is a factor of adverse clinical dynamic of schizophrenia and associates with persistent negative disorders and suicidal actions. Overall, this study continues integrative anthropological trend in psychiatry and lays the foundation for further study of the constitutional factors effect on the course of schizophrenia. The obtained results can serve as a model for studying the facade symptoms in general schizophrenia spectrum disorders and be used in the development of individually oriented therapeutic and rehabilitation programs in clinical psychiatry.

KEY WORDS: schizophrenia, adjustment, somatotype, psychopharmacotherapy.

References

1. Zammit S., Rasmussen F., Farahmand B., Gunnell D., Lewis G., Tynelius P., Brobert G.P. Height and body mass index in young adulthood and risk of schizophrenia: a longitudinal study of 1 347 520 Swedish men. *Acta Psychiatr. Scand.* 2007. V. 116, № 5. P. 378–385.
2. Sivkov S., Akabaliev V., Nikolova Y. Somatotypic characteristic of schizophrenic patients. *Folia Med. (Plovdiv)*. 2005. V. 47, №2. P. 29–38.
3. Mikilev F.F., Semke A.V., Kornetova Ye.G. Kliniko–konstitutsional'nyye aspekty ipokhondrii pri rasstroystvakh shizofrenicheskogo spektra [Clinical-constitutional aspects of hypochondria in schizophrenia spectrum disorders]. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*, 2013, no. 5, pp. 44–48 (in Russian).
4. Semke A.V., Vetlugina T.P., Rakhmazova L.D., Ivanova S.A., Schastnyy Ye.D., Fedorenko O.Yu., Lobachylova O.A., Gutkevich Ye.V., Kornetova Ye.G., Danilenko O.A. Biologicheskiye i kliniko-sotsial'nyye mekhanizmy razvitiya shizofrenii (itogi kompleksnoy temy NIR FGBU «NIIPZ» SO RAMN, 2009–2012 gg.) [Biological, clinical and social mechanisms of schizophrenia (results of complex topic of NIR FGBU «NIIPZ» SO RAMN, 2009–2012 gg.)]. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*, 2013, no. 4, pp. 18–26 (in Russian).
5. Kornetov N.A. Kontseptsiya klinicheskoy antropologii v meditsine [Conception of clinical anthropology in medicine]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*, 2008, vol. 7, no. 1, pp. 7–31 (in Russian).
6. Bokhan N.A., Semke V.Ya. Psikiatricheskaya nauka v Sibiri: itogi i perspektivy [Psychiatric science in Siberia: results and prospects]. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*, 1998, no. 4, p. 48 (in Russian).
7. Ritsner M.S., Logvinovich G.V., Krasik E.D., Kornetov N.A. *Ukazaniya i glossariy po zapolneniyu «Bazisnoi karty standartizirovannogo opisaniya probanda i rodstvennika»* [Instructions and glossary for completing of the «Basic card of standardized description of the proband and the relative»] / ed. V.Ya. Semke. Tomsk, 1985. 80 p. (in Russian).
8. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 1987, vol. 13, no 2, pp. 261 – 276.
9. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. *Psycho-pharmacology Research Branch*. 1976. P. 218–222.
10. Bunak V.V. *Anthropometry. Prakticheskiy kurs* [Anthropometry. Practical course]. Moscow, Uchpedgiz Publ., 1941. 367 p. (in Russian).
11. Togay B., Noyan H., Tasdelen R., Ucok A. Clinical variables associated with suicide attempts in schizophrenia before and after the first episode. *Psychiatry Res.* 2015. V. 229, № 1–2. P. 252–256.
12. Semke A.V., Zinchuk M.S. Negativnyye rasstroystva u bol'nykh paranoidnoy shizofreniyey [Negative disorders in patients with paranoid schizophrenia]. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*, 2012, no. 4, pp. 29–33 (in Russian).
13. Starichkov D.A., Dresvyannikov V.L., Ovchinnikov A.A. Sovremennyye problemy adaptatsii bol'nykh shizofreniyey [Modern problems of adaptation of schizophrenic patients]. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*, 2009, no. 3, pp. 17–20 (in Russian).
14. Kornetov N.A. Morfologicheskaya triada nepreryvnotekushchey «yadernoy» shizofrenii [Morphological triad of continuous «nuclear» schizophrenia]. *Akt. vopr. psikiatrii: Mater. III nauch. otchetnoy sessii NII PZ TNTs AMN SSSR*, 1987, vol. 3, pp. 114–115 (in Russian).

Mikilev Filipp F. (✉), Mental Health Research Institute, Tomsk, Russian Federation.

Kornetova Elena G., Mental Health Research Institute, Tomsk, Russian Federation.

Lobacheva Ol'ga A., Mental Health Research Institute, Tomsk, Russian Federation.

Kornetov Aleksandr N., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Semke Arkadij V., Mental Health Research Institute, Tomsk, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Mikilev Filipp F.**, mikilev@mail.ru

Mental Health Research Institute, 4 Aleutskaya St., Tomsk, 634014, e-mail: redo@mail.tomsknet.ru, ph. (3822)-72-43-79.

Siberian State Medical University, 2 Moscow Trakt, Tomsk, 634050, e-mail: office@ssmu.ru, ph. (382-2)-90-11-01.

РОЛЬ Na^+ , K^+ , 2Cl^- -КОТРАНСПОРТА И КАЛИЕВОЙ ПРОВОДИМОСТИ В ОСУЩЕСТВЛЕНИИ ЭФФЕКТОВ МОНООКСИДА УГЛЕРОДА В ГЛАДКИХ МЫШЦАХ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ ОРГАНОВ

Скворцов А.В., Медведев М.А., Студницкий В.Б., Ковалёв И.В.,
Погудин Ю.А., Гусакова С.В., Антонов О.И., Бирулина Ю.Г.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

РЕЗЮМЕ

Целью исследования явилось изучение роли Na^+ , K^+ , 2Cl^- -котранспорта и калиевой проводимости в осуществлении эффектов монооксида углерода в гладких мышцах (ГМК) мочеточника и *taenia coli* морской свинки.

Материал и методы. Исследование проводилось методом двойного сахарозного мостика. Изучены эффекты донора монооксида углерода CORM2 в гладких мышцах мочеточника и *taenia coli* морской свинки в нормальном растворе Кребса на фоне блокатора Na^+ , K^+ , 2Cl^- -котранспорта буметанида и блокатора калиевых каналов тетраэтиламмония (ТЭА).

Основные результаты. Выявлено, что CORM2 вызывает угнетение сократительной активности ГМК *taenia coli* и мочеточника морской свинки, а его действие ослабляется буметанидом и ТЭА. Показано, что буметанид вызывает угнетение сократительной активности ГМК *taenia coli*, а его действие ослабляется ТЭА.

Заключение. Существуют тканеспецифичные механизмы взаимосвязи с ионной проводимостью.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гладкие мышцы, монооксид углерода, калиевая проводимость мембраны, Na^+ , K^+ , 2Cl^- -котранспорт.

Введение

Монооксид углерода наряду с такими веществами, как оксид азота и сероводород, является газовым трансммиттером – особым видом сигнальных молекул, вовлеченных во внутриклеточную и межклеточную коммуникацию с высокой специфичностью во многих, если не всех, клетках, тканях и органах млекопитающих. Хотя их функция феноменологически сходна с таковой для классических посредников, газовые трансммиттеры имеют отличительные признаки влияния на функции клеток. Поскольку они растворимы в липидах, их оперированию не препятствуют клеточные мембраны, а их хранение в везикулах и органеллах

невозможно. Изучение действия механизмов газовых трансммиттеров – важная задача современной физиологии [1, 2, 3, 4, 5].

Известно, что электрические и сократительные свойства гладкомышечных клеток (ГМК) регулируются кальциевой сигнальной системой и циклическими нуклеотидами. Взаимодействие газовых трансммиттеров с этими системами активно изучается. В частности не до конца ясна роль ионной проводимости в осуществлении эффектов газовых трансммиттеров в ГМК. В настоящее время имеются сведения о способности СО активировать калиевую проводимость мембраны ГМК, но ее вклад в происходящие при этом эффекты электрогенеза до конца не ясен. Имеются данные о том, что электрические и сократительные свойства гладкомышечных клеток могут

✉ Скворцов Александр Вадимович, prbys@yandex.ru

модулироваться многочисленными ионотранспортирующими системами, в частности Na^+ , K^+ , 2Cl^- -котранспортером (НКСС). Известно, что в ГМК мочеточника их выключение изменяет эффективность нитросоединений [6, 7, 8].

В этой связи возникает необходимость изучения основных закономерностей и особенностей реализации взаимодействия монооксида углерода с ионной проводимостью биологической мембраны ГМК и связанной с ней сократительной активностью. Целью данного исследования явилось изучение роли НКСС и калиевой проводимости в осуществлении эффектов монооксида углерода в ГМК *taenia coli* и мочеточника морской свинки.

Материал и методы

Объектами исследования служили изолированные препараты гладких мышц мочеточника и *taenia coli* морских свинок. Для одновременной регистрации электрической и сократительной активности гладкомышечных клеток морской свинки применялся метод двойного сахарозного моста в модификации Д.П. Артеменко и М.Ф. Шубы с одновременной регистрацией электрической и сократительной активности гладкомышечных полосок. В качестве контрольных (100%) служили значения параметров анэлектротона и величина сократительного ответа гладкомышечных сегментов в нормальном растворе Кребса, а также в растворе Кребса с добавлением тетраэтиламмония и буметанида в концентрации 10^{-2} моль/л, 10^{-4} моль/л соответственно при действии деполяризующего стимула сверхпороговой силы.

Нормальный раствор Кребса, использовавшийся в опытах, имел следующий состав (ммоль): NaCl – 120,4; KCl – 5,9; NaHCO_3 – 15,5; NaH_2PO_4 – 1,2; MgCl_2 – 1,2; CaCl_2 – 2,5; глюкоза – 11,5. Раствор готовился на бидистиллированной воде из солей марки ХЧ, pH растворов 7,3–7,35; температура 36,5–37,0 °C. Изотонический раствор сахарозы (108,8 г/л) готовился на деионизированной воде. Удельное сопротивление раствора 3–5 мОм/см, pH – 6,2. Используемые реактивы: блокатор K^+ -проводимости мембраны – тетраэтиламмоний (ТЭА), блокатор Na^+ , K^+ , 2Cl^- -котранспорта – буметанид, донор монооксида углерода (tricarboxyldichlororuthenium(2)-dimer (CORM2)).

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программы Statistica 7.0 for Windows (фирма Statsoft, США). Для проверки однородности парных или зависимых выборок использовали Т-критерий Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test). Достоверными

считали различия при значении $p < 0,05$. Количество измерений (n) в каждой из выборок превышало или равнялось 5.

Результаты и обсуждение

В нормальном растворе Кребса полоски *taenia coli* морской свинки, как правило, обладали спонтанной электрической активностью, генерируя сложные потенциалы действия, состоящие из медленной волны, на гребне которой возникали пиковые потенциалы действия. Каждый такой электрический комплекс сопровождался сократительным ответом. Сам по себе буметанид в концентрациях 0,1–10000 мкмоль в течение 30–60 с вызывал дозозависимое снижение величины спонтанных и вызванных сокращений *taenia coli* морской свинки, в концентрациях свыше 10 мкмоль также уменьшал величину анэлектротона. Добавление блокатора калиевых каналов тетраэтиламмония в концентрации 10 мкмоль значительно ослабляло эффекты буметанида (рис. 1). Мочеточник морской свинки в нормальном растворе Кребса не обладал спонтанной активностью. На воздействие сверхпорогового электрического стимула мочеточник отвечал сокращением. Предобработка буметанидом практически не изменяла силу вызванных сокращений мочеточника морской свинки.

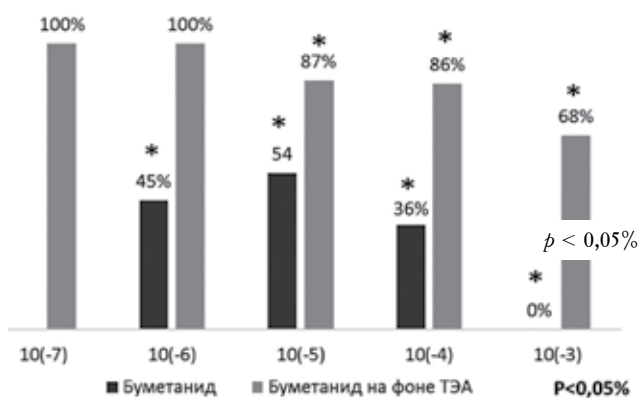


Рис. 1. Влияние буметанида на величину сократительной активности *taenia coli* морской свинки

CORM2 в концентрации менее 1 мкмоль не оказывал значимого влияния на величину электрической и сократительной активности *taenia coli* морской свинки. В концентрациях 10 мкмоль и более наблюдалось дозозависимое уменьшение силы сокращений гладкомышечных препаратов. На фоне действия блокатора Na^+ , K^+ , 2Cl^- -котранспорта буметанида в концентрации 100 мкмоль

релаксирующее действие монооксида углерода ослабевало (рис. 2). В мочеточнике морской свинки CORM2 аналогично вызывал достоверное ($n = 6$, $p < 0,05$) уменьшение силы вызванных сокращений. На фоне действия буметанида этот эффект также ослабевал (рис. 3).

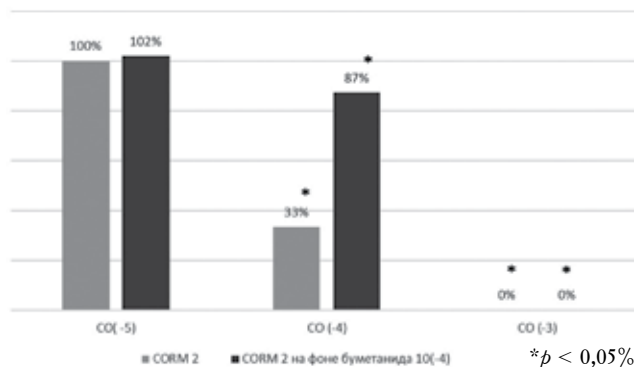


Рис. 2. Влияния донора монооксида углерода CORM2 на силу вызванных сокращений в *taenia coli* морской свинки на фоне действия буметанида в концентрации 10^{-4} моль/л и в нормальном растворе Кребса

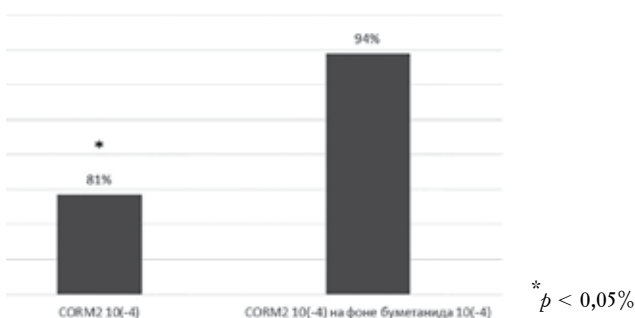


Рис. 3. Влияния донора монооксида углерода CORM2 на силу сокращения в мочеточнике морской свинки на фоне буметанида и в нормальном растворе Кребса

Известно, что реполяризация мембраны и угнетение сократительного ответа ГМК могут быть обусловлены усилением выходящих калиевых ионных токов. Для изучения влияния донора СО на проницаемость мембраны гладкомышечных клеток для ионов калия использовали блокатор калиевых каналов ТЭА. Само добавление ТЭА в раствор Кребса вызывало увеличение мембранного потенциала, длительности плато, амплитуды потенциала действия, силы сокращений гладких мышц по сравнению с контрольными значениями в нормальном растворе Кребса. На его фоне действие СО на силу сокращения гладкомышечных сегментов достоверно ($n = 5$, $p < 0,05$) уменьшалось, что указывает на то, что увеличение калиевой проводимости может являться одним из механизмов действия

монооксида углерода на сократительную активность гладких мышц в *taenia coli* (рис. 4). В мочеточнике морской свинки присутствие CORM2 в концентрации 1 мкмоль в растворе Кребса не вызывало значимых эффектов. Увеличение концентрации CORM2 до 10 мкмоль приводило к значимому снижению амплитуды сокращения гладкомышечных полосок ($n = 6$, $p < 0,05$). Добавление 5 ммоль ТЭА в раствор Кребса вызывало достоверное увеличение амплитуды ($n = 6$, $p < 0,05$) сокращения ГМК до 137% по отношению к сокращениям в нормальном растворе Кребса. На фоне ТЭА действие CORM2 достоверно ($n = 6$, $p < 0,05$) ослаблялось (рис. 5).

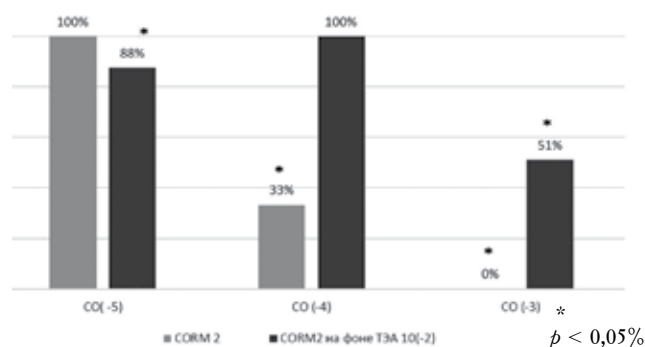


Рис. 4. Влияния донора монооксида углерода CORM2 на силу вызванных сокращений в *taenia coli* морской свинки на фоне ТЭА и в нормальном растворе Кребса

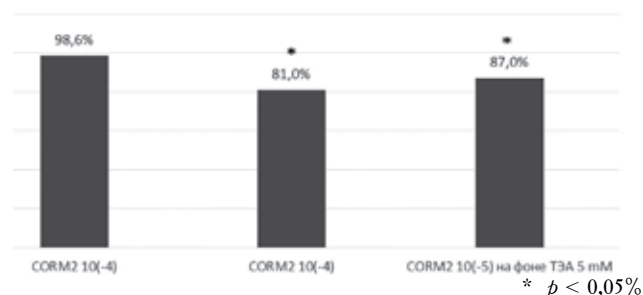


Рис. 5. Действие монооксида углерода мембранного потенциала на силу сокращений мочеточника морской свинки на фоне ТЭА и в нормальном растворе Кребса

Заключение

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что монооксид углерода оказывает релаксирующее действие на гладкие мышцы *taenia coli* и мочеточника морской свинки. Ингибирование натрий-калий-хлор-котранспорта и калиевых каналов достоверно снижает этот эффект в каждом из изучаемых объектов, что, по всей видимости, свидетельствует о них, как об универсальных мишенях для монооксида углерода. Сам по себе буметанид вызывает релаксацию

ГМК *taenia coli*, но не мочеточника, причем его действие ослабляется ТЭА, что указывает на наличие тканеспецифичного взаимодействия НКСС и калиевой проводимости. Таким образом, изучаемые ионтранспортирующие системы вносят вклад в реализацию эффектов монооксида углерода в гладких мышцах висцеральных органов, могут быть связаны с друг другом. Однако механизмы, лежащие в основе этой взаимосвязи, как и роль Na^+ , K^+ , 2Cl^- -котранспорта, тканеспецифичны.

Литература

1. Wu L., Wang R. Carbon monoxide: endogenous production, physiological functions and pharmacological applications. // *Pharmac. Rev.* 2005. V. 57. P. 585–630.
2. Баскаков М.Б., Юсубов М.С. Газовая атака, или Осторожно, газы! // *Бюллетень сибирской медицины*. 2010. Т. 9, № 6. С. 160–164.
3. Donat, Farugia et al. The role of carbon monoxide in the gastrointestinal tract. // *The journal of physiology*. 2004. V. 556. P. 325–336.
4. Коржов В.И., Видмаченко А.В., Коржов М.В. Монооксид углерода // *Журн. АМН Украины*. 2010. Т. 16, № 1. С. 23–37.
5. Leffler Ch.W., Parfenova H., Jaggar J.H. Carbon monoxide as an endogenous vascular modulator // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2011. V. 301. P. 1–11.
6. Anfinogenova Y.J., Baskakov M.B., Kilin A.A. et al. Cell-volume-dependent vascular smooth muscle contraction: role of Na^+ , K^+ , 2Cl^- -cotransport, intracellular Cl^- and L-type Ca^{2+} channels // *Pflugers Arch. Eur. J. Physiol.* 2004. V. 449. P. 42–55.
7. Peers Ch., Dallas M.L., Scragg J.L. Ion channels as effectors in carbon monoxide signaling // *Comm. Integ. Biol.* 2009. V. 2. P. 241–242.
8. Wilkinson W.J., Kemp P.G. Carbon monoxide: an emerging regulator of ion channels // *J. Physiol.* 2011. V. 589, № 13. P. 3055–3062.

Поступила в редакцию 19.02.2016 г.

Утверждена к печати 15.03.2016 г.

Скворцов Александр Вадимович (✉) – аспирант кафедры нормальной физиологии СибГМУ (г. Томск).

Медведев Михаил Андреевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой нормальной физиологии СибГМУ (г. Томск).

Студницкий Василий Борисович – канд. биол. наук, доцент кафедры нормальной физиологии СибГМУ (г. Томск).

Ковалёв Игорь Викторович – д-р мед. наук, профессор кафедры биофизики и функциональной диагностики СибГМУ (г. Томск).

Погудин Юрий Анатольевич – канд. мед. наук, ст. преподаватель кафедры нормальной физиологии СибГМУ (г. Томск).

Гусакова Светлана Валерьевна – д-р мед. наук, заведующая кафедрой биофизики и функциональной диагностики СибГМУ (г. Томск).

Антонов Олег Иванович – ассистент кафедры нормальной физиологии СибГМУ (г. Томск).

Бирулина Юлия Георгиевна – ассистент кафедры биофизики и функциональной диагностики медико-биологического факультета СибГМУ (г. Томск).

✉ Скворцов Александр Вадимович, nphys@yandex.ru

Сибирский государственный медицинский университет, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2, e-mail: office@ssmu.ru, тел. (382-2)-90-11-01.

ROLE OF Na^+ , K^+ , 2Cl^- -COTRANSPORTER AND POTASSIUM CONDUCTIVITY IN THE REALIZATION OF THE EFFECT OF CARBON MONOXIDE, IN THE SMOOTH MUSCLE OF VISCERAL ORGANS

Skvortsov A.V., Medvedev M.A., Studnitsky V.B., Kovalev I.V., Pogudin Y.A., Gusakova S.V., Antonov O.I., Birulina J.G.

Siberian State Medical University, Tomsk. Russian Federation

ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the role of the Na^+ , K^+ , 2Cl^- -transport and potassium conductance, in the implementation of the effects of carbon monoxide in the SMC *taenia coli* and ureter of guinea pig.

Materials and methods. The study was conducted by the method of double saccharose bridge.

Was studied the effects of carbon monoxide donor CORM2 in ureter and smooth muscle of guinea pig of taenia coli, in normal Krebs solution, against inhibitor-bumetanide and potassium channel blocker tetraethylammonium chloride (TEA).

Studied the effects of bumetanide in normal Krebs solution and the background of TEA.

Main results. CORM2 causes inhibition of contractile activity of SMC taenia coli and guinea pig ureter. Its effect is weakened by bumetanide and TEA. Bumetanide causes inhibition of contractile activity of SMC taenia coli, and its effect is weakened by TEA.

Conclusions. In this way, it shows that there are tissue-specific mechanisms of interrelation effects CO and ion conductivity.

KEY WORDS: smooth muscle cells, carbon monoxide, smooth muscle, potassium conductance of the membrane, Na^+ , K^+ , 2Cl^- -cotransporter.

Bulletin of Siberian Medicine, 2016, vol. 15, no. 2, pp. 65–69

References

1. Wu L., Wang R. Carbon monoxide: endogenous production, physiological functions and pharmacological applications. // *Pharmac. Rev.* 2005. V. 57. P. 585–630.
2. Baskakov M.B., Yusubov M.S. Gazovaya ataka, ili Ostorozhno, gazy! [Gas attack or gently, the gases!]. *Byulleten sibirskoj mediciny – Bulletin of Siberian Medicine*, 2010, no. 6, pp. 160–164 (in Russian).
3. Simon J., Gianrico F. The role of carbon monoxide in the gastrointestinal tract. // *The Journal of Physiology*. 2004. V. 556. P. 325–336.
4. Korzhov V.I., Vidmachenko A.V., Korzhov M.V. Monooksid ugleroda [Carbon monoxide]. *Gurnal AMN Ukraina – Journal of Academy of Medical Sciences of Ukraine*, 2010, vol. 16, no. 1, pp. 23–37 (in Russian).
5. Leffler Ch.W., Parfenova H., Jaggar J.H. Carbon monoxide as an endogenous vascular modulator // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2011. V. 301. P. 1–11.
6. Anfinogenova Y.J., Baskakov M.B., Kilin A.A. et al. Cell-volume-dependent vascular smooth muscle contraction: role of Na^+ , K^+ , 2Cl^- cotransport, intracellular Cl^- and L-type Ca^{2+} channels // *Pflugers Arch. – Eur. J. Physiol.* 2004. V. 449. P. 42–55.
7. Peers Ch., Dallas M.L., Scragg J.L. Ion channels as effectors in carbon monoxide signaling // *Comm. Integ. Biol.* 2009. V. 2. P. 241–242.
8. Wilkinson W.J., Kemp P.G. Carbon monoxide: an emerging regulator of ion channels // *J. Physiol.* 2011. V. 589. № 13. P. 3055–3062.

Skvortsov Alexandr V. (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Medvedev Michail A., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Studnitsky Vasiliy B., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Kovalev Igor V., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Pogudin Yriy A., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Gusakova Svetlana V., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Antonov Oleg I., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Birulina Uliya G., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ Skvortsov Alexandr V., e-mail: nphys@yandex.ru.

Siberian State Medical University, 2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, e-mail: office@ssmu.ru, ph. (382-2)-90-11-01.

ЛОКАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АУТОЛОГИЧНЫХ МОНОНУКЛЕАРОВ КРОВИ В ЛЕЧЕНИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНО-ЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСТРОФИИ РОГОВИЦЫ

Филиппова Е.О., Кривошеина О.И., Запускалов И.В.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

РЕЗЮМЕ

В работе изучены закономерности развития регенерации при эндотелиально-эпителиальной дистрофии (ЭЭД) роговицы на фоне внутрикамерного применения аутологичных моноклеаров крови.

Цель исследования – в эксперименте *in vivo* изучить закономерности развития репаративной регенерации при ЭЭД роговицы на фоне внутрикамерного применения аутологичных моноклеаров крови.

Материал и методы исследования. Выполнена серия экспериментов на крысах-самцах породы Wistar, основной группе (12 особей) которых производили внутрикамерное введение и наложение аутологичной суспензии моноклеарных клеток на заднюю поверхность роговицы с предварительно индуцированной ЭЭД. Животные группы сравнения (12 особей) получили традиционное консервативное лечение.

Основные результаты. При анализе результатов лечения ЭЭД роговицы в эксперименте выявлена высокая эффективность внутрикамерного применения аутологичных моноклеаров крови. Так, на 3-и сут от начала лечения в основной группе количество дистрофически измененных эпителиоцитов сократилось в 15,9 раз от исходного значения, в группе сравнения – лишь в 0,95 раза. Соответственно толщина переднего эпителия роговой оболочки в основной группе уменьшилась в 1,5 раза от первоначального уровня, в группе сравнения – в 0,9 раза. Площадь тканевых щелей в строме роговицы на 3-и сут в основной группе сократилась в 2,2 раза, в группе сравнения – в 1,04 раза. Необходимо отметить, что уже на 14-е сут от начала лечения в основной группе передний эпителий роговицы и его толщина находились в пределах нормы. В группе сравнения данные показатели уменьшились лишь в 1,14 раза и в 1,8 от достигнутого уровня соответственно. Начиная с 7-х сут в основной группе обнаруживались признаки пролиферации эндотелиального слоя роговой оболочки, который к 14-м сут был представлен слоем отростчатых клеток. В группе сравнения эндотелиальный слой роговицы на 21-е сут от начала лечения содержал дистрофически измененные клетки.

Заключение. Внутрикамерное введение аутологичных моноклеаров крови с их наложением на внутреннюю поверхность роговицы при ЭЭД индуцирует регенерацию эндотелиального слоя, способствуя восстановлению его барьерной функции и уменьшению отека роговой оболочки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эндотелиально-эпителиальная дистрофия, аутологичные моноклеары крови, полипотентность клеток, микроокружение, регенерация.

Введение

Согласно современным представлениям [1–3], в основе эндотелиально-эпителиальной дистрофии (ЭЭД) роговицы лежит развитие хрониче-

ского отека ткани роговой оболочки, сопровождающееся значительным снижением остроты зрения и выраженными болевыми ощущениями. Многие аспекты патогенеза данного заболевания до настоящего времени остаются не достаточно изученными, однако ведущим патогенетическим фактором считается прогрессирующее и необра-

✉ Филиппова Екатерина Олеговна, e-mail: katerinabosix@mail.ru

тимое уменьшение численности клеток эндотелия роговицы и, как следствие, утрата им барьерной и насосной функций [4, 5].

Наиболее радикальным и патогенетически ориентированным способом лечения ЭЭД роговицы является кератопластика с заменой эндотелиального слоя, позволяющая достичь как лечебного, так и оптического эффекта. Однако, как и при всяком хирургическом вмешательстве, в послеоперационном периоде высок риск развития гнойных осложнений и отторжения трансплантата [6–9].

Использование клеточной терапии, на наш взгляд, является альтернативой радикальной хирургии. Особый интерес в связи с этим представляют мононуклеары крови, обладающие высокой пластичностью и способностью легко адаптироваться к любому микроокружению и меняющимся условиям среды.

Цель исследования – в эксперименте *in vivo* изучить закономерности развития репаративной регенерации при ЭЭД роговицы на фоне локального (внутрикамерного) применения аутологичных мононуклеаров крови.

Материал и методы

Выполнена серия экспериментов на 24 половозрелых крысах – самцах породы Wistar массой 250 г, полученных из вивария СибГМУ. На I этапе животным в условиях операционной под наркозом моделировали ЭЭД путем механического повреждения и удаления эндотелия роговицы одного из глаз. На II этапе через 2 нед после развития патологического процесса в роговой оболочке животные в зависимости от планируемого лечения были разделены на две группы:

– основная – 12 крыс (24 глаза), которым выполняли локальное (внутрикамерное) введение аутологичных мононуклеаров крови. При этом в условиях операционной под наркозом с соблюдением правил асептики и антисептики каждому животному в роговице с предварительно индуцированной ЭЭД выполняли два парацентеза, в один из которых устанавливали ирригационную систему с подачей стерильного воздуха в переднюю камеру. С помощью шприца через второй парацентез в переднюю камеру на границе с внутренней поверхностью роговицы и воздухом вводили суспензию аутологичных мононуклеаров крови, аккуратно насаивая ее на поврежденную заднюю поверхность роговой оболочки. Затем ирригационную систему удаляли, края парацентезов гидратировали. Мононуклеарные клетки из крови экспериментальных животных выделяли методом фракционирования в градиенте плот-

ности на разделяющем растворе фиколл – верографин. Чистота мононуклеаров, полученных на градиенте плотности, составляла 96–98%;

– сравнения – 12 крыс (24 глаза), которым проводилось традиционное консервативное лечение (метаболические средства, кератопротекторы).

Общая продолжительность эксперимента составила 35 сут. В ходе эксперимента проводили наружный осмотр, фоторегистрацию. Забор материала осуществляли на 3-и, 7, 14- и 21-е сут от начала эксперимента. Экспериментальные исследования выполнялись с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609 ЕЕС) и Хельсинской декларации, а также с разрешения этического комитета ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава РФ (протокол № 3898 от 24.11.2014). Полученный материал фиксировали для световой микроскопии. В качестве фиксирующей смеси использовали жидкость Карнуа. После приготовления парафиновых срезов препараты окрашивали гематоксилином и эозином, по методу Ван-Гизона.

Результаты

При сравнительном анализе результатов лечения ЭЭД роговицы в эксперименте выявлена высокая эффективность внутрикамерного применения аутологичных мононуклеаров крови.

По данным наружного осмотра у животных основной группы уже на 3-и сут от начала лечения отмечено существенное уменьшение блефароспазма и слезотечения. Наблюдались перикорнеальная инъекция и умеренный отек роговицы. На 14-е сут признаки роговичного синдрома отсутствовали, прозрачность роговицы восстанавливалась полностью. У животных группы сравнения на протяжении всего эксперимента сохранялись роговичный синдром и диффузный отек роговицы.

В ходе морфологического исследования были получены следующие данные. Через 2 нед после индуцирования ЭЭД у животных обеих групп в роговице обнаруживались характерные для данного патологического процесса изменения. Передний эпителий многослойный с признаками баллонной дистрофии. Количество дистрофически измененных эпителиоцитов составляло $(19 \pm 1,0)$ клеток в поле зрения. Толщина переднего эпителия находилась в пределах $(34,1 \pm 0,5)$ мкм. Собственное вещество роговицы представлено гидратированными коллагеновыми волокнами, между которыми обнаруживались тканевые щели общей площадью до (1250 ± 120) мкм². Задняя пограничная мембрана была неравномерно утолщена, эндотелий отсутствовал на всем протяжении.

На 3-и сут от начала лечения у животных основной группы среди клеток переднего эпителия роговой оболочки толщиной ($23,7 \pm 1,4$) мкм обнаруживались единичные клетки с явлениями баллонной дистрофии – ($1,2 \pm 0,1$) в поле зрения. Собственное вещество роговой оболочки было представлено рыхло расположенными коллагеновыми волокнами, площадь тканевых щелей между которыми сократилась до (567 ± 95) мкм², что свидетельствовало об уменьшении гидратации стромы роговицы. Эндотелий отсутствовал.

У животных группы сравнения передний эпителий был представлен дистрофически измененными эпителиоцитами – до ($20 \pm 1,3$) клеток в поле зрения. Его толщина составляла ($35,9 \pm 1,8$) мкм. Строма представлена рыхло расположенными коллагеновыми волокнами, среди которых обнаруживались полости общей площадью (1197 ± 110) мкм². Эндотелий отсутствовал.

На 7-е сут от начала лечения у животных основной группы передний эпителий был без признаков дистрофии. В собственном веществе роговицы ход коллагеновых волокон на уровне передних 2/3 стромы становился более упорядоченным, в задней 1/3 стромы пучки коллагена сохраняли повышено извитой ход. Площадь полостей между волокнами уменьшилась до (449 ± 63) мкм². Со стороны эндотелия обнаруживалась выраженная пролиферация клеток отростчатой формы (рис. 1).

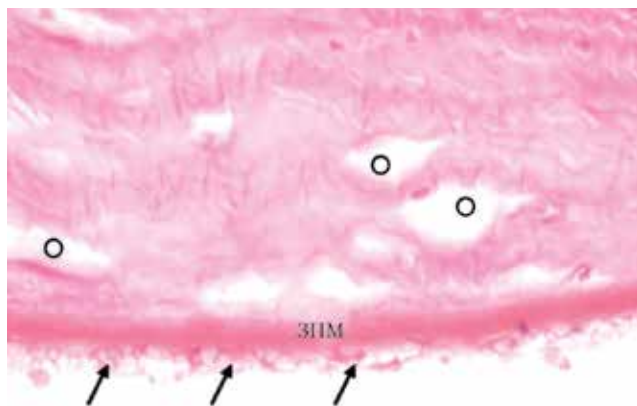


Рис. 1. Отек собственного вещества, нечеткие границы задней пограничной мембраны и пролиферация эндотелиальных клеток (стрелки) роговицы у животных основной группы на 7-е сут после внутрикамерного введения аутологических мононуклеаров крови: ЗПМ – задняя пограничная мембрана; О – отек собственного вещества роговицы. Окраска гематоксилином и пикрофуксином по Ван-Гизону. Ув. 600.

У животных группы сравнения цитоплазма эпителиоцитов переднего эпителия содержала большое количество вакуолей, ядра клеток были гиперхромны. Толщина эпителия – ($33,4 \pm 0,9$) мкм.

Коллагеновые волокна собственного вещества роговицы с явлениями отека. Площадь тканевых щелей составляла ($986 \pm 90,5$) мкм². Эндотелий отсутствовал.

На 14-е сут от начала лечения у животных основной группы передний эпителий – без признаков дистрофии. Коллагеновые волокна стромы лишь вблизи задней пограничной мембраны были незначительно раздвинуты отеком жидкостью. Общая площадь тканевых щелей не превышала (195 ± 44) мкм². Эндотелий был представлен одним слоем отростчатых клеток (рис. 2).

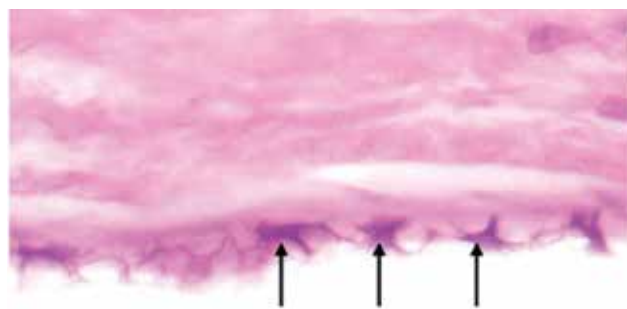


Рис. 2. Отростчатые клетки (стрелки) на внутренней поверхности роговицы у животных основной группы на 14-е сут после внутрикамерного введения аутологических мононуклеаров крови. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 600.

В группе сравнения в значительном количестве обнаруживались дистрофически измененные эпителиоциты – ($2,6 \pm 0,25$) клеток в поле зрения. Толщина переднего эпителия составляла ($30 \pm 0,8$) мкм. Среди коллагеновых волокон основного вещества сохранялись неравномерно выраженные явления отека. Площадь тканевых щелей – (665 ± 93) мкм². Местами обнаруживались новообразованные сосуды. Эндотелий представлял собой неравномерный, местами слущивающийся слой дистрофически измененных клеток.

На 21-е сут от начала лечения у животных основной группы передний эпителий был представлен 4–5 слоями плоских клеток. Передняя пограничная мембрана дифференцировалась на всем протяжении. Собственное вещество роговой оболочки содержало компактно расположенные коллагеновые волокна с нормальными тинкториальными свойствами. Задняя пограничная мембрана хорошо визуализировалась на всем протяжении и была гомогенна. Эндотелий представлял собой слой отростчатых клеток (рис. 3).

У животных группы сравнения в переднем эпителии сокращалось число клеток с признаками баллонной дистрофии – ($1,8 \pm 0,17$) клеток в поле зрения, вследствие чего уменьшалась толщина переднего эпителия до ($25,7 \pm 0,7$) мкм.

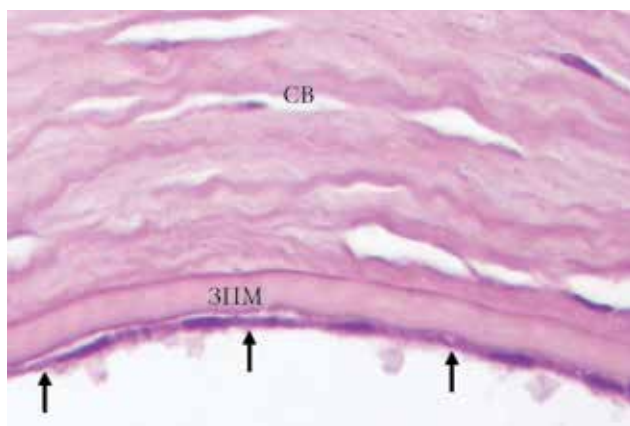


Рис. 3. Задняя пограничная мембрана и эндотелий (стрелки) роговицы у животных основной группы на 21-е сут после внутрикамерного введения аутологичных мононуклеаров крови: ЗПМ – задняя пограничная мембрана. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 600.

Площадь тканевых щелей в строме роговицы между волокнами коллагена составляла (485 ± 79) мкм², что свидетельствовало об уменьшении степени гидратации. Однако число новообразованных сосудов увеличилось. Эндотелий представлял собой слой дистрофически измененных клеток.

Обсуждение

Современное представление о биологической роли мононуклеаров основывается на их функциональной гетерогенности, которая характеризуется фагоцитарными, регенераторными и эффекторными свойствами. А также способностью секретировать многочисленные продукты метаболизма, опосредующие функции данных клеток [10, 11]. Подтверждением этому служит возможность разделения клеточной популяции на фракции и субклассы, отличающиеся по своим свойствам. Кроме того, среди мононуклеаров крови присутствуют клетки гемопоэтической и мезенхимальной линии различной степени дифференцировки. Однако, несмотря на гетерогенность мононуклеаров, неизменным остается их свойство функциональной полипотентности, то есть способности реализовывать различные потенции генома в зависимости от регуляторного воздействия микроокружения [11].

Можно предположить, что аутологичные мононуклеары крови после введения в переднюю камеру роговицы экспериментальных животных основной группы и наслоения на внутреннюю поверхность роговой оболочки адгезируются к десцеметовой оболочке. Причем в данном случае, по всей видимости, имеет место гиперадгезивность –

не новое качество, а усиление физиологической функции, сопряженное с реактивной перестройкой клеток под влиянием стимулов из микроокружения [11].

Адгезированные к внутренней поверхности роговицы мононуклеары оказываются на пути циркулирующей в определенном направлении внутриглазной жидкости. Наличие направленного движения жидкости через мононуклеарные клетки, как было показано в ходе экспериментальных исследований *in vitro* [11], вызывает в них биохимические и морфологические изменения.

Как известно, изменения внутриклеточного гомеостаза и гемокинеза сопряжены с процессами блокирования – деблокирования различных наборов генов на субклеточном уровне. Изменение же экспрессии генов и репрограммирование генома клеток непосредственно связаны с процессом их дифференцировки. Возможно, активация генов, обусловленная внутриклеточными биохимическими сдвигами, инициирует в одной из фракций мононуклеаров реализацию определенной дифференцировочной программы. В результате часть аутологичных мононуклеаров крови, адгезированных на внутренней поверхности роговицы, при модулирующем влиянии направленного движения внутриглазной жидкости дифференцируются в эндотелиоциты, которые постепенно в виде монослоя выстилают изнутри заднюю поверхность роговой оболочки.

Заключение

В ходе эксперимента показано, что внутрикамерное введение аутологичных мононуклеаров крови с последующим их наслоением на внутреннюю поверхность роговой оболочки при ЭАД способствует регенерации эндотелиального слоя, благодаря чему компенсируется его нарушенная функция, и как следствие уменьшается отек стромы и восстанавливается прозрачность роговицы.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Сметанина М.А., Данилова Д.Ю., Ким А.Э. Микроинвазивная трансплантация десцеметовой мембраны с эндотелием: результаты первых 20 случаев // Тезисы докладов IX съезда офтальмологов России. М.: Печатная мануфактура, 2010. С. 317.

2. Каспаров А.А., Каспарова Е.А., Павлюк А.С. Способ лечения отека роговицы и других проявлений ранней буллезной кератопатии. Патент РФ № 2357743.
3. Каспаров А.А., Каспарова Е.А., Павлюк А.С. Способ лечения поствоспалительной буллезной кератопатии. Патент РФ № 2165747.
4. Егоров В.В., Посвялюк В.Д., Сорокин Е.Л. Поиск возможностей повышения эффективности лечения тяжелых индуцированных дистрофий роговицы методом эксимерной хирургии // Офтальмология. 2008. Т. 5, № 3. С. 35–40.
5. Мороз З.И., Тахчиди Х.П., Калинин Ю.Ю. Современные аспекты кератопластики // Новые технологии в лечении заболеваний роговицы: мат-лы конф. М.: Печатная мануфактура, 2004. С. 280–288.
6. Волков В.В., Бржеский В.В., Ушаков Н.А. Офтальмохирургия с использованием полимеров. СПб.: Наука, 2003. 178 с.
7. Каспаров А.А., Каспарова Е.А., Труфанов С.В. Послеоперационная буллезная кератопатия: трансплантационные и нетрансплантационные методы лечения // Тезисы докладов IX съезда офтальмологов России. М.: Печатная мануфактура, 2010. С. 307.
8. Мамиконян В.Р., Труфанов С.В., Осипян Г.А. Современные технологии пересадки роговицы // Тезисы докладов IX съезда офтальмологов России. М.: Печатная мануфактура, 2010. С. 311.
9. Жаров В.В., Малов В.М., Первозчиков П.А., Точилов Е.Р. Экспериментально-клиническое обоснование применения пласта фетальных клеток в комплексном лечении эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговой оболочки // Новые технологии в лечении заболеваний роговицы: материалы научно-практической конференции «Федоровские чтения». М.: Печатная мануфактура, 2004. С. 439–442.
10. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. 2002. № 1. С. 9–16.
11. Запускалов И.В., Кривошеина О.В., Хороших Ю.И. Биомеханика «периферического сердца» в тканях глаза. Томск: Иван Федоров, 2013. 140 с.

Поступила в редакцию 15.11.2015 г.

Утверждена к печати 15.03.2016 г.

Филиппова Екатерина Олеговна (✉) – аспирант кафедры офтальмологии СибГМУ (г. Томск).

Кривошеина Ольга Ивановна – д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии СибГМУ (г. Томск).

Запускалов Игорь Викторович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии СибГМУ (г. Томск).

✉ Филиппова Екатерина Олеговна, e-mail: katerinabosix@mail.ru

Сибирский государственный медицинский университет, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2, e-mail: office@ssmu.ru, тел. (382-2)-90-11-01.

THE LOCAL APPLICATION OF AUTHOLOGICAL MONONUCLEAR BLOOD CELLS FOR THE ENDOTHELIAL EPITHELIAL CORNEAL DYSTROPHY EXPERIMENTAL TREATMENT

Filippova E.O., Krivosheina O.I., Zapuskalov I.V.

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. The article illustrates the way of endothelial – epithelial corneal dystrophy regeneration with intracameral using of authological mononuclear blood cells.

Materials and methods. The series of experiments were made on Wistar rats. The main group of animals (12) was done intracameral injection the authological mononuclear blood cells on the posterior corneal surface after corneal dystrophy simulation. The control animals group (12) was made a tradition treatment.

The results experiment has shown a high effect of mononuclear cells treatment. The number of dystrophy changed epithelial cells reduced in the main group on the third day after treatment start. The proliferation of endothelial was shown on the seventh day after the treatment in the main group. On the fourteenth day the corneal endothelial was restored in the main animals group. The corneal endothelial layer in the control

group hasn't restored on the twenty first day.

Thus, intra cameral injection of autologous mononuclear blood cells induces the regeneration of corneal endothelial layer in endothelial – epithelial corneal dystrophy treatment.

KEY WORDS: endothelial – epithelial corneal dystrophy, autologous mononuclear cells, regeneration, microenvironment, poly functional properties of cell.

Bulletin of Siberian Medicine, 2016, vol. 15, no. 2, pp. 70–75

References

1. Smetanin M.A., Danilova L.Y., Kim A.E. Mikroinvazivnaya transplantaciya descemetovoj membrany s ehndoteliem: rezul'taty pervyh 20 sluchaev [Descemet's membrane micro-invasive transplantation of the endothelium: the results of the first 20 cases]. *Tezisy dokladov IX s'ezda oftal'mologov Rossii – Book abstracts of IX ophthalmology's conference*. M.: Pechatnauy Manufaktura Publ., 2010, P. 317 (in Russian).
2. Kasparov A.A., Kasparov E.A., Pavlyuk A.S. Cposob lecheniya oteka rogovicy i drugih proyavlenij rannej bulleznoj keratopatii [A method for treating edema and other manifestations of early bullous keratopathy]. The Patent of the Russian Federation. Number 2357743.
3. Kasparov A.A., Kasparov E.A., Pavlyuk A.S. Sposob lecheniya postvospalitel'noj bulleznoj keratopatii [A method of treating post-inflammatory bullous keratopathy]. The Patent of the Russian Federation. Number 2165747.
4. Egorov V.V., Posvaluk V.D., Sorokin E.L. Poisk vosmozhnostei povysheniya effektivnosti lecheniya tjazhelih inducirovannih distrofii rogovichi metodom eksimernoi hirurgii [Search for opportunities to improve the efficiency of the treatment of severe corneal dystrophy induced by excimer surgery]. *Ophthalmologiya – Ophthalmology*, 2008, no. 3, pp. 35–40 (in Russian).
5. Moroz Z.I., Takhchidi J.P., Kalinnikov Y.Y. Sovremennije aspekty keratoplasliki [Modern aspects of keratoplasty]. *Novije tehnologii v lechenii zabolevanij rogovichi – New technologies in corneal disease treatment*. M., Pechatnauy Manufaktura Publ., 2004, pp. 280–288 (in Russian).
6. Volkov V.V., Brzhesky V.V., Ushakov N.A. Oftal'mohirurgiya s ispol'zovaniem polimerov [Ophthalmosurgery using polymers]. St. Petersburg: Science Publ., 2003, p. 178 (in Russian).
7. Kasparov A.A., Kasparov E.A., Trufanov S.V. Posleoperacionnaya bulleznaya keratopatiya transplantacionnye i netransplantacionnye metody lecheniya [Postoperative bullous keratopathy: transplantation and transplantation therapies]. *Tezisy dokladov IX s'ezda oftal'mologov Rossii – Book abstracts of IX ophthalmology's conference*. M., Pechatnauy Manufaktura Publ., 2010, p. 307 (in Russian).
8. Mamikonyan V.R., Trufanov S.V., Osipyany G.A. Sovremennye tekhnologii peresadki rogovicy [Modern technologies of corneal transplantation]. *Tezisy dokladov IX s'ezda oftal'mologov Rossii – Book abstracts of IX ophthalmology's conference*. M., Pechatnauy Manufaktura Publ., 2010, p. 311 (in Russian).
9. Zharov V.V., Maslov V.M., Carriers P.A., Tomilova E.R. EHksperimental'no-klinicheskoe obosnovanie primeneniya plasta fetal'nyh kletok v kompleksnom lechenii ehndotelial'no-ehpitelial'noj distrofii rogovoy obolochki [Experimental and clinical rationale for the use of the formation of fetal cells in treatment of endothelial-epithelial corneal dystrophy]. *Novye tekhnologii v lechenii zabolevanij rogovicy: materialy nauchno-prakticheskoy konferencii Fedorovskie chteniya – New technologies in corneal disease treatment: conference book "Fedor reading"*. M., Pechatnauy Manufaktura Publ., 2004, pp. 439–442 (in Russian).
10. Simbirtsev A.S. Citokiny – novaya sistema regulyacii zashchitnyh reakcij organizma [Cytokines – a new system of regulation of defense reactions]. *Cytokines and Inflammation – Cytokines and Inflammation*, 2002, no. 1, pp. 9–16 (in Russian).
11. Zapuskalov I.V., Krivosheina O.V., Horoshih Yu.I., Biomekhanika «perifericheskogo serdca» v tkanyah glaza [Biomechanics of distal heart in eyes tissue]. Tomsk, Ivan Fedorov Publ., 2013, 140 p. (in Russian).

Filippova Ekaterina O. (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Krivosheina Olga I., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Zapuskalov Igor V., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ Filippova Ekaterina O., e-mail: katerinabosix@mail.ru

Siberian State Medical University, 2, Moscow Trakt, 634050, Tomsk, e-mail: office@ssmu.ru, ph. (382-2)-90-11-01.

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СОЗДАНИЯ ИМПЛАНТАТОВ С ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИЕЙ ЦИПРОФЛОКСАЦИНА И ИХ АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ В ЭКСПЕРИМЕНТАХ *IN VITRO*

Шейкин В.В.¹, Шелихова Е.А.¹, Москвитина Е.Н.², Осипов А.Н.³,
Ермаков В.В.³, Чучалин В.С.¹, Мелентьева А.Н.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства, Томская обл., г. Северск

³ НПО Томский медицинский инструмент, г. Томск

РЕЗЮМЕ

С целью снижения риска развития инфекционных осложнений в постимплантационный период и повышения эффективности хирургического лечения изучали возможность иммобилизации на поверхность титановых имплантируемых устройств (модельные пластинки, «п-образные» скобки) лекарственного вещества антимикробного действия.

Материал и методы. Объектом исследований являлись модельные титановые пластинки и титановые «п-образные» скобки для инструмента сшивающего «ГЕРА-10» (ООО «НПО ТМИ», г. Томск) с модифицированной методом лазерной абляции поверхностью. В качестве действующего вещества разрабатываемой фармацевтической композиции использован ципрофлоксацин, в качестве вспомогательных компонентов — растворы метилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы. Антимикробную активность имплантируемых объектов с фармацевтической композицией определяли методом диффузии в агар на плотной питательной среде путем изучения размеров зон угнетения роста тест-штаммов микроорганизмов (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *E. faecalis* и *S. pyogenes*).

Результаты. В результате исследований показана возможность нанесения и удержания лекарственного вещества в пазах на модифицированной поверхности титановых имплантатов. Предложены фармацевтические композиции ципрофлоксацина с использованием в качестве связывающего и матрицеобразующего компонента гидроксипропилметилцеллюлозы. Установлено отсутствие зависимости между структурой поверхности рабочих элементов модельных пластинок со способностью связывания и удержания фармацевтической композиции на имплантатах. Выявлено, что кратность нанесения фармацевтической композиции непосредственно влияет на количественное содержание лекарственного вещества, а также на закрепление композиции на поверхности имплантата. Наиболее оптимально одно- или двукратное нанесение в зависимости от требуемой дозы лекарственного вещества. В экспериментах *in vitro* выявлена выраженная антимикробная активность «п-образных» скобок с ципрофлоксацином в отношении *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *E. faecalis* и *S. pyogenes*, что свидетельствует о целесообразности использования скобок с иммобилизованным на их поверхности антимикробным веществом с целью снижения вероятности развития имплантат-ассоциированной инфекции в послеоперационный период.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: имплантат, «п-образная» скобка, ципрофлоксацин, фармацевтическая композиция, антимикробная активность.

Введение

В настоящее время интенсивно развиваются технологии, связанные с использованием медицинских инструментов, аппаратов для сшивания тканей и решением других задач, что определено растущей потребностью таких устройств в хирургической практике. В частности широкое распространение находят новые шовные материалы и сшивающие инструменты – аппараты для соединения биологических тканей металлическими скобками и другими устройствами.

Однако установка имплантируемого устройства сопровождается риском развития инфекции, которая может привести к хроническому постимплантационному воспалению и инвалидизации больного, а в самых тяжелых случаях (при генерализации процесса с развитием синдрома системной воспалительной реакции или сепсиса) – к летальному исходу [1]. В настоящее время доказано, что многие инфекции, возникающие в результате имплантации медицинских конструкций, в том числе и сшивающих металлических скобок, обусловлены способностью бактерий формировать на их поверхностях биопленочные сообщества (биопленки) [2, 3, 4]. Проблема заключается в том, что бактерии в этих сообществах проявляют большую устойчивость к действию антибактериальных веществ, в том числе антибиотиков, факторов иммунной защиты организма и неблагоприятных факторов среды [5].

Все это угрожает жизни больного, а также увеличивает сроки и стоимость лечения. Нанесение антибактериального средства на поверхность имплантируемых конструкций позволит предотвратить образование биопленки и доставить лекарственное вещество к поврежденным органам и тканям, снизить их альтерацию, уменьшить риск инфекционного заражения, ускорить процесс ранозаживления.

Целью работы являлась разработка технологических приемов иммобилизации лекарственных

средств на поверхность титановых имплантатов и исследование их антимикробной активности в опытах *in vitro*.

Материал и методы

Объектами исследования служили модельные титановые пластинки и титановые «п-образные» скобки для инструмента сшивающего «ГЕРА-10» (ООО «НПО ТМИ», г. Томск). В качестве модельных образцов имплантата использовали титановые пластинки с площадью $(1,98 \pm 0,02)$ см², массой $(0,88 \pm 0,02)$ г с тремя пазами. Так как поверхность изучаемых объектов, изготовленных из титанового сплава, обладает очень низкой адгезией к жидким средам, в том числе к лекарственным средствам, для устойчивого закрепления фармакологического агента на пластинках вытачивали по три паза методом лазерной абляции [6]. Предполагая, что конструктивные особенности поверхности паза могут повлиять на их адгезионные свойства, применяли две модификации пластинок: с плоским профилем дна (модель 1: длина паза 1,8 мм, ширина – 0,25 мм, глубина – 0,09 мм) и с модифицированным профилем дна (модель 2: длина паза 1,8 мм, ширина – 0,25 мм, глубина – от 0,045 до 0,090 мм) (рис. 1).

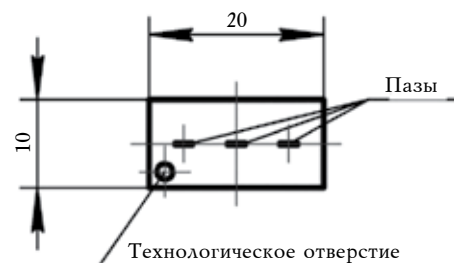


Рис. 1. Эскиз модельной пластинки толщиной 1 мм. М. 1:1

Для модификации «п-образных» скобок на поверхности вытачивали три паза с плоским профилем дна (длина паза 1,8 мм, ширина – 0,25 мм, глубина – 0,09 мм), приходящиеся на ножки и спинку скобки (рис. 2).

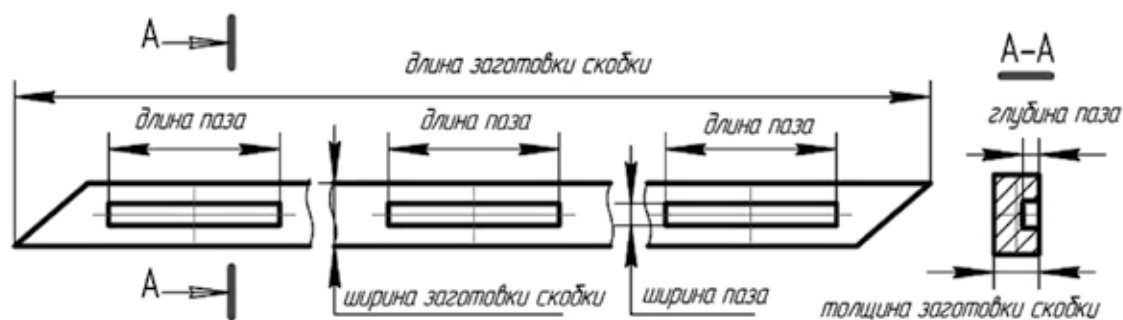


Рис. 2. Эскиз заготовки для «п-образной» скобки

Первый этап работы был направлен на выбор и обоснование ингредиентов для создания лекарственной композиции с последующим нанесением ее на «п-образную» скобку.

В качестве основной терапии имплантат-ассоциированных инфекций используют антибиотикотерапию [1]. Установлено, что многие инфекции, возникновение которых связано с использованием медицинского имплантируемого оборудования, обусловлены способностью бактерий расти в виде биопленок на поверхностях этих устройств [2, 3, 4]. Причем будучи организованными в биопленочные сообщества, бактерии проявляют большую устойчивость к действию антибактериальных препаратов, что связано с наличием биополимерных матриц, окружающих биопленки и способных не только препятствовать диффузии, но и связывать антимикробные вещества. В случае образования в клетках биопленки ферментов, вызывающих деградацию или модификацию антибиотиков, имеет место синергетическое действие двух эффектов, обеспечивающее биопленкам еще более эффективную защиту [7].

В связи с вышеизложенным для снижения и (или) предотвращения образования на имплантируемых титановых скобках биопленок было предложено создать фармацевтическую композицию, обладающую противомикробными свойствами. Нами был предложен ципрофлоксацин (ЦФ) – антибактериальное средство группы фторхинолонов II поколения (17850-25G-F Sigma-Aldrich, США). Он характеризуется большой шириной антибактериального спектра, включающего воздействие на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, в том числе множественно-устойчивые штаммы, анаэробные микроорганизмы и внутриклеточные возбудители, а также приемлемыми фармакокинетическими характеристиками [8, 9, 10, 11]. Кроме того, выбор представителя фторхинолонов объясняли доказанной способностью препаратов этой группы проникать в бактериальные биопленки и угнетать процесс биопленкообразования [4, 12, 13, 14].

Будучи синтетическим веществом, ципрофлоксацин не подвержен деградации ни одним из известных бактериальных ферментов, не гидролизуются и устойчив к физическим факторам (нагревание, ионное излучение). Это позволяет внедрять его в любые водорастворимые каркасы и подвергать стерилизации, что является весьма важным с технологической точки зрения.

Таким образом, указанные свойства ципрофлоксацина определили целесообразность его использования для создания фармацевтической

композиции с последующим нанесением на титановые «п-образные» скобки.

В качестве вспомогательных веществ для формирования и закрепления композиции на модифицированной поверхности имплантата использовали растворы высокомолекулярных соединений неживотного происхождения на основе целлюлозы – метилцеллюлозу (МЦ) (Ashland, США) и гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ) (Ashland, США) [15, 16]. Эти соединения растворимы в воде в любых пропорциях с образованием прозрачных гелеобразных жидкостей различной вязкости в зависимости от молекулярной массы. При высыхании они образуют упругую пленку, не растворимую в жирах, стабильны к изменению уровня pH, что является немаловажным фактором в условиях воспалительного процесса [10, 17].

Для создания фармацевтической композиции с ЦФ использовали его 2,5%-й раствор (концентрация ограничена пределом растворимости) в 0,1 Н растворе хлористоводородной кислоты. В качестве носителя применяли растворы гелеобразующих веществ (МЦ и ГПМЦ) с разными индексами вязкости (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Состав и маркировка фармацевтических композиций с ципрофлоксацином					
№ п/п	Маркировка прописи	МЦ Е-15	МЦ К-100	ГПМЦ Е-6	ГПМЦ Е-50
1	Е-6	–	–	5%	–
2	Е-15	5%	–	–	–
3	Е-50	–	–	–	5%
4	К-100	–	5%	–	–

Для приготовления вязких растворов точную навеску гелеобразующего компонента растворяли в половинном объеме 2,5%-го раствора ципрофлоксацина при медленном перемешивании на магнитной мешалке «КА С-MAG HS 10» (Германия) в течение 5 мин и оставляли набухать в течение 40 мин при температуре 5–8 °С. После набухания добавляли вторую половину раствора, перемешивали и оставляли для стабилизации на 24 ч при температуре 5–8 °С.

Количественное определение ципрофлоксацина проводили методом спектрофотометрии в ультрафиолетовой области [18]. Регистрацию ультрафиолетовых спектров проводили с помощью спектрофотометра «Ломо СФ 2000» (Россия).

Антимикробную активность имплантируемых объектов с фармацевтической композицией определяли методом диффузии в агар на плотной питательной среде путем изучения размеров зон угнетения роста тест-штаммов микроорганизмов

(табл. 2) [19]. Все тестируемые штаммы были получены от компании Becton Dickinson (США) в 2015 г. (микротролы с чистой культурой микроорганизмов) (ПУ № ФСЗ 2012/11485 от 03 февраля 2012 г.).

Т а б л и ц а 2

Наименование и характеристика культуральных свойств используемых тест-штаммов микроорганизмов при выращивании на плотной среде			
№ п/п	Название тест-микроба	Используемая среда	Культуральные свойства
1	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	Агар Мюллера–Хинтона	Гладкие с ровными краями колонии с золотистой пигментацией
2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	Агар Мюллера–Хинтона	Колонии плоские, голубовато-зеленые
3	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	Агар Мюллера–Хинтона	Колонии белые, слизистые с ровным краем
4	<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 254602	Агар Мюллера–Хинтона	Колонии серые, гладкие, с ровным краем
5	<i>Streptococcus pyogenes</i> ATCC 19615	Агар Мюллера–Хинтона с 5%-й кровью барана	Колонии серые, мелкие с бета-гемолизом, с ровным краем

Микробиологические исследования проводили на базе микробиологической лаборатории Сибирского федерального научно-клинического центра Федерального медико-биологического агентства России (г. Северск) (СИБФНКЦ ФМБА России). Лаборатория имеет лицензию на осуществление медицинской деятельности (№ ФС-70-01-001145 от 21.01.2015 г.) и проведение работ с микроорганизмами 3–4 групп патогенности (№ 0059330 от 10.03.2011 г.).

В чашки Петри, установленные на столиках со строго горизонтальной поверхностью, разливали расплавленные питательные среды определенного состава высотой 4 мм, что достигалось внесением строго 25 мл агара на чашку Петри диаметром 100 мм. После застывания на поверхность среды наносили культуры микроорганизмов. Для инокулюма использовали стерильный 0,9%-й физиологический раствор натрия хлорида, в который помещали исследуемые культуры, соответствующие по плотности 0,5 по стандарту МакФарланда. После нанесения микроорганизмов стерильным пинцетом на поверхность среды помещали «п-образные» скобки с фармацевтической композицией и без нее, слегка вдавливая в питательную среду. Затем чашки помещали в тер-

мостат на 24 ч при температуре $(36 \pm 1) ^\circ\text{C}$. После инкубации с точностью до 0,1 мм измеряли зоны угнетения роста тест-микроба, образуемые скобками без нанесения на их поверхность лекарственного вещества и скобками с фармацевтической композицией. Находили среднее значение величин зон из трех чашек.

Выраженность эффекта оценивали по размеру зоны, задерживающей рост микроорганизмов.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы MS Excel 2007. Статистическую значимость различий ($p < 0,05$) определяли параметрически по t-критерию Стьюдента. Данные представляли в виде $X \pm m$, где X – среднее арифметическое значение, m – ошибка среднего.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования отработывали методику нанесения фармацевтических композиций на модельные титановые пластинки (модель 1 и модель 2). Композиции с ЦФ наносили с помощью микродозатора до заполнения пазов, пластинки сушили в потоке воздуха при температуре не более $40 ^\circ\text{C}$ в течение 30 мин. С учетом оставшегося в пазах свободного пространства после сушки композицию наносили повторно для увеличения количества иммобилизуемого ципрофлоксацина.

Качество фармацевтических композиций оценивали по количественному содержанию лекарственного вещества в пазах. При испытании пластинки помещали в шейкер (IKA KS 4000i control, Германия) и перемешивали при $37 ^\circ\text{C}$ в течение 45 мин при 300 колебаний в минуту, после чего определяли концентрацию ципрофлоксацина в растворе. Полноту перехода препарата в раствор контролировали путем осмотра поверхности обработанных пластинок под микроскопом. Количество ЦФ выражали в процентах в пересчете на массу пластинки. Результаты измерений представлены на рис. 3.

Анализ полученных результатов показал, что кратность нанесения существенно влияет на содержание ЦФ в пазах модельных пластинок. Наиболее оптимальным оказалось двукратное нанесение композиции, так как последующее нанесение сопровождалось отслаиванием композиции с поверхности пазов. Лучше удерживались композиции, в составе которых использовали ГПМЦ (рис. 3, а и 3, в). При этом количество удерживаемого ципрофлоксацина на модельных пластинках с различным профилем дна существенно не отличалось.

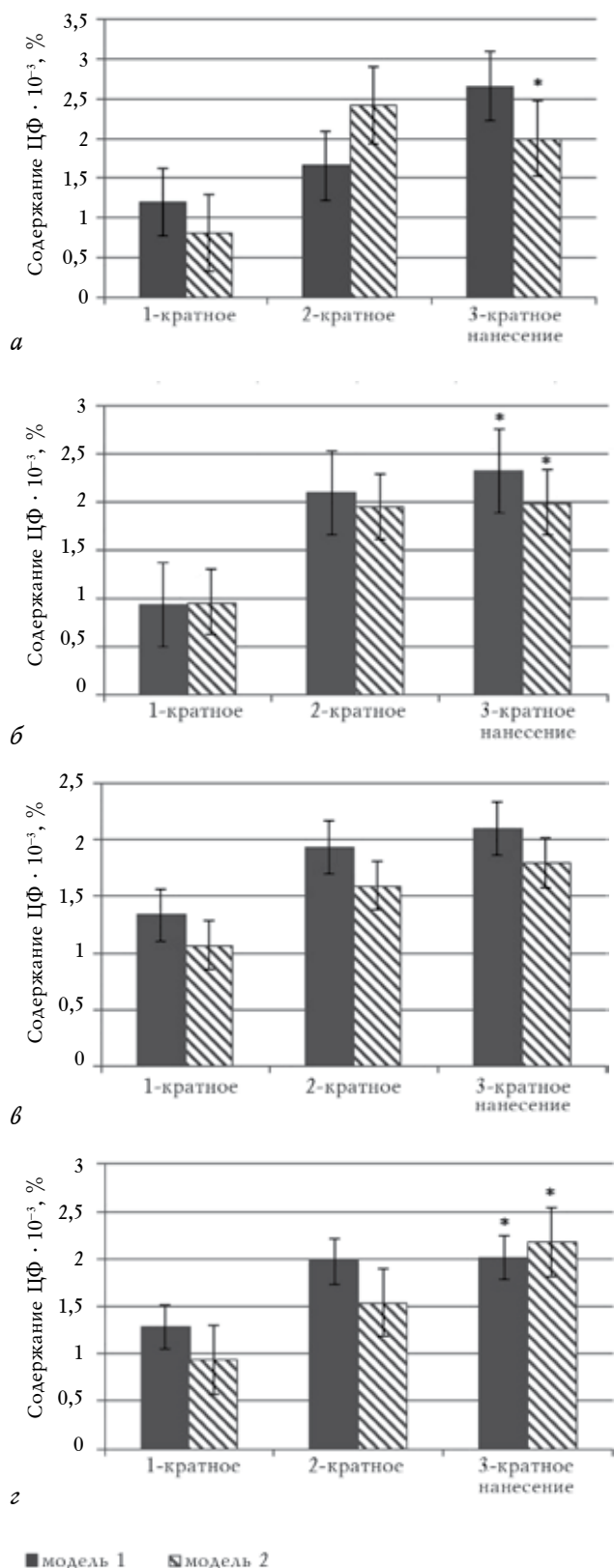


Рис. 3. Показатели качества модельных пластинок с фармацевтическими композициями ципрофлоксацина в зависимости от кратности нанесения и вида гелеобразующего вещества: а – E-6, б – E-15, в – E-50, г – K-100; * – композиция отслаивается

На следующем этапе исследования отрабатывали технологию нанесения фармацевтических композиций на титановые «п-образные» скобки. В процессе иммобилизации лекарственного вещества на поверхности скобок использовали одно- и двукратное нанесение раствора ЦФ.

Качество полученных имплантатов с фармацевтической композицией оценивали по первоначальному количеству ципрофлоксацина в пазах (Y_1), его количеству в пазах после сгиба скобки (Y_2) и после испытания скобок на вибрационном устройстве в течение 1 ч (Y_3). Количество лекарственного вещества пересчитывали в процентах относительно массы скобки. Результаты измерений представлены в табл. 3.

Т а б л и ц а 3

Показатели качества «п-образных» скобок с фармацевтической композицией ципрофлоксацина в зависимости от кратности нанесения и вида гелеобразующего вещества ($X \pm m$)			
Кратность нанесения	Содержание ципрофлоксацина, % (E-6)		
	Y_1	Y_2	Y_3
1	$0,041 \pm 0,001$	$0,042 \pm 0,003$	$0,044 \pm 0,002$
2	$0,088 \pm 0,002$	$0,086 \pm 0,003$	$0,085 \pm 0,003$
	Содержание ципрофлоксацина, % (E-50)		
	Y_1	Y_2	Y_3
1	$0,046 \pm 0,002$	$0,045 \pm 0,003$	$0,045 \pm 0,001$
2	$0,082 \pm 0,004$	$0,079 \pm 0,004$	$0,079 \pm 0,003$

Таким образом, предложенные композиции и способ их нанесения позволяют достигнуть достаточно высокой степени иммобилизации лекарственного вещества.

Антимикробные свойства полученных изделий исследовали путем оценки активности «п-образных» скобок с фармацевтической композицией в отношении микроорганизмов, чаще всего вызывающих нозокомиальные инфекции. В эксперименте использовали скобки с одно- и двукратным нанесением фармацевтической композиции ЦФ: конечная концентрация лекарственного вещества на скобке составляла соответственно $(0,044 \pm 0,001)\%$ и $(0,081 \pm 0,002)\%$.

Результаты испытаний представлены в табл. 4.

Согласно полученным данным, «п-образные» скобки с иммобилизованным на их поверхности ципрофлоксацином подавляли рост всех выбранных тест-микробов: зона задержки роста колоний варьировала от 26 до 37 мм, что свидетельствовало об их выраженном антимикробном действии в отношении *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *E. faecalis* и *S. pyogenes*.

Т а б л и ц а 4

Антимикробная активность «п-образных» скобок ($X \pm m$)						
№ п/п	Параметр	Диаметр зоны задержки роста микроорганизма, мм				
		<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>S. pyogenes</i>
1	Скобка без ЦФ	0	0	0	0	0
2	Скобка с ЦФ 0,044% (ГПМЦ Е-6 однократно)	26,4 ± 0,6	36,7 ± 0,3	33,0 ± 0,1	30,7 ± 0,5	28,8 ± 0,2
3	Скобка с ЦФ 0,080% (ГПМЦ Е-6 двукратно)	28,1 ± 0,2	37,9 ± 0,2	33,3 ± 0,2	34,1 ± 0,4	32,0 ± 0,3
4	Скобка с ЦФ 0,044% (ГПМЦ Е-50 однократно)	25,9 ± 0,2	34,8 ± 0,4	30,9 ± 0,5	29,8 ± 0,5	27,4 ± 0,3
5	Скобка с ЦФ 0,080% (ГПМЦ Е-50 двукратно)	27,2 ± 0,4	36,1 ± 0,4	32,2 ± 0,6	29,9 ± 0,2	30,2 ± 0,6

Антимикробное действие скобок с ципрофлоксацином регистрировали уже при однократном нанесении лекарственного вещества в дозе 0,044%. При этом «п-образные» скобки с разными гелеобразующими веществами (Е-6 и Е-50) и с отличной дозировкой ципрофлоксацина проявляли в эксперименте равную антимикробную активность.

Выводы

Показана возможность нанесения и удержания лекарственного вещества на примере ципрофлоксацина в пазах на модифицированной поверхности титановых имплантатов.

Предложены фармацевтические композиции ципрофлоксацина для нанесения на поверхность имплантатов с использованием в качестве гелеобразующего и связывающего компонента ГПМЦ.

Модификация поверхности дна паза модельных пластинок не влияет на способность к удержанию фармацевтической композиции на имплантатах.

Целесообразно использовать одно- или двукратное нанесение фармацевтической композиции в зависимости от требуемой дозы лекарственного вещества.

«П-образные» скобки с фармацевтической композицией ципрофлоксацина проявляют выраженную антимикробную активность в отношении *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *E. faecalis* и *S. pyogenes*.

Скобки с иммобилизованным на их поверхности антимикробным веществом целесообразно использовать с целью снижения вероятности развития инфекции в постоперационный период.

Финансирование

Работа выполнена за счет средств гранта Президента Российской Федерации № МК-3511.2013.7.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

- Божкова С.А., Тихилов Р.М., Краснова М.В., Рукина А.Н. Ортопедическая имплантат-ассоциированная инфекция: ведущие возбудители, локальная резистентность и рекомендации по антибактериальной терапии // Травматология и ортопедия России. 2013. Т. 4, № 70. С. 5–15.
- Гостев В.В., Сидоренко С.В. Бактериальные биопленки и инфекции // Журнал инфектологии. 2010. Т. 2, № 3. С. 5–15.
- Чернявский В.К. Бактериальные биопленки и инфекция (лекция) // Annals of Mechnikov Institute. 2013. № 1. С. 86–90.
- Голуб А.В. Бактериальные биопленки – новая цель терапии? // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012. Т. 14, № 1. С. 23–29.
- Чеботарь И.В., Маянский А.Н., Кончакова Е.Д., Лазарева А.В., Чистякова В.П. Антибиотикорезистентность биопленочных бактерий // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012. Т. 14, № 1. С. 51–58.
- Ермаков В.В., Лейтман А.Г., Реймер И.В., Шейкин В.В., Чучалин В.С., Осипов А.Н., Вусович О.В., Гольцова П.А. Формирование поверхности оксида титана методом лазерной абляции // Известия высших учебных заведений. Физика. 2013. Т. 6, № 11. С. 76–80.
- Смирнова Т.А., Диденко А.В., Азизбеян Р.Р., Романова Ю.М. Структурно-функциональная характеристика бактериальных биопленок // Микробиология. 2010. № 4. С.1–12.
- Сидоренко С.В. Фторхинолоны: свойства и клиническое применение // Трудный пациент. 2011. Т. 9, № 5. С. 21–27.
- Кабанова С.А. Антибиотикотерапия гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области в амбулаторных условиях // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2008. Т. 7, № 4. С. 87–93.
- Чуешов В.И., Зайцев А.И., Шебанова С.Т., Чернов Н.Е. Промышленная технология лекарств / под ред. В.И. Чуешова. Харьков: НФАУ МТК-Книга, 2002. 560 с.
- Rosemary M.J., MacLaren Ian, Pradeep T. Investigations of the antibacterial properties of Ciprofloxacin-SiO₂ // Langmuir. 2006. № 22. Р. 10125–10129.
- Петухова И.Н. Роль биопленок в хронизации мочевых инфекций // Урология сегодня. 2013. № 2. С. 14–15.
- Di Bonaventura G., Spedicato I., D'Antonio D., Robuffo I., Piccolomini R. Biofilm formation by Stenotrophomon-

- as maltophilia: modulation by quinolones, trimethoprim-sulfamethoxazole and ceftazidime // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2004. V. 48, № 1. P. 151–160.
14. *Скоробогатых Ю.И., Перунова Н.В., Куфлаев П.П.* Экспериментальное изучение комбинации ципрофлоксацина с окситоцином на образование биопленок условно патогенными бактериями // *Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии*. 2010. № 6. С. 3–7.
 15. *Халикова М.А., Фадеева Д.А., Жиликова Е.Т., Новиков О.О., Кузьмичева О.А., Ковалева М.Г.* Определение технологических показателей гидроксипропилметилцеллюлозы // *Научные ведомости*. 2010. № 22. С. 77–80.
 16. *Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм* / И.И. Краснюк, Г.В. Михайлова, Т.В. Денисова, В.И. Складенко; под ред. И.И. Краснюка, Г.В. Михайловой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 656 с.
 17. *Рахметова А.А., Богословская О.А., Семкина О.А., Овсянникова М.Н., Ольховская И.П., Глущенко Н.Н.* Антибактериальная и ранозаживляющая активность мазей с наночастицами меди на основе производных метилцеллюлозы // *Нанотехнологии: разработка, применение – XXI век*. 2014. № 2. С. 43–48.
 18. *Карлов П.М., Сипливая Л.Е.* Анализ фторхинолонов в субстанциях, лекарственных формах и биожидкостях // *Человек и его здоровье*. 2009. № 1. С. 143–148.
 19. *Государственная фармакопея Российской Федерации XII издание. Часть 1. М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008. 704 с.*

Поступила в редакцию 06.02.2016 г.

Утверждена к печати 15.03.2016 г.

Шейкин Владимирovich Викторович (✉) – канд. фарм. наук, доцент базовой кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии СибГМУ (г. Томск)

Шелихова Елена Александровна – студент 5-го курса фармацевтического факультета СибГМУ (г. Томск)

Москвитина Екатерина Николаевна – заведующая лабораторией клинической микробиологии Сибирского федерального научно-клинического центра Федерального медико-биологического агентства (Томская обл., г. Северск)

Осипов Андрей Николаевич – сотрудник НПО Томский медицинский инструмент (г. Томск).

Ермаков Василий Васильевич – главный конструктор НПО Томский медицинский инструмент (г. Томск).

Чучалин Владимир Сергеевич – д-р фарм. наук, профессор базовой кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии СибГМУ (г. Томск).

Мелентьева Александра Николаевна – канд. фарм. наук, старший преподаватель базовой кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии СибГМУ (г. Томск).

✉ **Шейкин Владимирovich Викторович**, tsws@ssmu.ru

Сибирский государственный медицинский университет, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2, e-mail: office@ssmu.ru, тел. (382-2)- 90-11-01.

НПО Томский медицинский инструмент, 634050, г. Томск, ул. Ленина, 97а, e-mail: npotmi@yandex.ru, тел. (382-2)-78-23-62.

Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства, 636035, Томская обл., ЗАТО Северск, г. Северск, ул. Мира, 4, e-mail: kb81@med.tomsk.ru, тел. (383-3)-34-85-67.

TECHNOLOGICAL BASIS FOR THE CREATION OF IMPLANTS WITH A PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF CIPROFLOXACIN AND THEIR ANTIMICROBIAL ACTIVITY IN EXPERIMENTS IN VITRO

**Sheykin V.V.¹, Shelikhova Y.A.¹, Moskvitina E.N.², Osipov A.N.³,
Yermakov V.V.³, Chuchalin V.S.¹, Melenteva A.N.¹**

¹ *Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation*

² *Siberian Federal Scientific Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency, Seversk, Tomsk obl., Russian Federation.*

³ *Tomsk Medical Instrument, Tomsk, Russian Federation*

ABSTRACT

The article is devoted to the investigation of the possibility of immobilized on the surface of the titanium implantable devices (model plates, “U-shaped” brackets) antimicrobial substances.

Material and methods. The object of research were modeling titanium plates and titanium “U-shaped” brackets for implantation. Ciprofloxacin, hydroxypropylmethylcellulose and methylcellulose has been proposed as materials for the creation of antimicrobial pharmaceutical composition to immobilization. The antimicrobial properties of titanium implantable “U-shaped” brackets with ciprofloxacin was evaluated for potential antimicrobial activity against medically important bacterial (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *E. faecalis* and *S. pyogenes*) using method of diffusion in agar.

Results. The results showed the possibility of putting and holding a ciprofloxacin in grooves on the modified surface of titanium implants. In the course of the study was developed a pharmaceutical composition, comprising ciprofloxacin and hydroxypropylmethylcellulose. The results showed high antimicrobial activity of pharmaceutical composition with ciprofloxacin against the test organisms (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *E. faecalis* and *S. pyogenes*).

KEY WORDS: Implant, “U-shaped” bracket, ciprofloxacin, pharmaceutical composition, antimicrobial activity

Bulletin of Siberian Medicine, 2016, vol. 15, no. 2, pp. 76–84.

References

- Bozhkova S.A., Tihilov R.M., Krasnova M.V., Rukina A.N. Ortopedicheskaja implantat-associirovannaja infekcija: vedushhie vozbuditeli, lokal'naja rezistentnost' i rekomendacii po antibakterial'noj terapii [Orthopedic implant-related infections: the pathogens, local resistance and recommendations for antibiotic therapy]. *Travmatologija i ortopedija Rossii – Traumatology and orthopedics of Russia*, 2013, vol. 4, no. 70, pp. 5–15 (in Russian).
- Gostev V.V., Sidorenko S.V. Bakterial'nyye bioplenki i infekcii [Bacterial biofilm formation and infections]. *Zhurnal infektologii*, 2010, vol. 2, no. 3, pp. 5–15 (in Russian).
- Chernjavskij V. K. Bakterial'nye biopljonki i infekcija (lekciija) [Bacterial biofilms and infection (lecture)]. *Annals of Mechnikov Institute*, 2013, no. 1, pp. 86–90 (in Russian).
- Golub A.V. Bakterial'nye bioplenki – novaja cel' terapii? [Bacterial biofilms - a new goal of therapy?]. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja bimioterija – Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2012, vol. 14, no. 1, pp. 23–29 (in Russian).
- Chebota' I.V., Majanskij A.N., Konchakova E.D., Lazareva A.V., Chistjakova V.P. Antibiotikorezistentnost' biopljonochnyh bakterij [Antibiotic resistance of bacterial biofilms]. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja bimioterija – Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2012, vol. 14, no. 1, pp. 51–58 (in Russian).
- Ermakov V.V., Lejtman A.G., Rejmer I.V., Shejkin V.V., Chuchalin V.S., Osipov A.N., Vusovich O.V., Gol'cova P.A. Formirovanie poverhnosti oksida titana metodom lazernoj ablacii [Formation of the surface of titanium dioxide by laser ablation]. *Izvestija vysshibh uchebnyh zavedenij. Fizika*, 2013, vol. 6, no. 11, pp. 76–80 (in Russian).
- Smirnova T.A., Didenko L.V., Azizbekjan R.R., Romanova Ju.M. Strukturno-funkcional'naja harakteristika bakteri-al'nyh bioplenok [Structural and functional characterization of bacterial biofilms]. *Mikrobiologija – Microbiology*, 2010, no. 4, pp. 1–12 (in Russian).
- Sidorenko S.V. Ftorhinolony: svojstva i klinicheskoe primenenie [Fluoroquinolones: properties and clinical application]. *Trudnyj pacient*, 2011, vol. 9, no. 5, pp. 21–27 (in Russian).
- Kabanova S.A. Antibiotikoterapija gnojno-vospalitel'nyh processov cheljjustno-licevoj oblasti v ambulatornyh uslovijah [Antibiotic treatment of inflammatory processes of maxillofacial area in an outpatient setting]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*, 2008, vol. 7, no. 4, pp. 87–93 (in Russian).
- Chueshov V.I., Zajcev A.I., Shebanova S.T., Chernov N.E.; pod red. V.I. Chueshov. Promyshlennaja tehnologija lekarstv [Industrial technology of medications]. Har'kov: NFAU MTK-Kniga Publ., 2002, 560 p. (in Russian).
- Rosemary M.J., MacLaren Ian, Pradeep T. Investigations of the antibacterial properties of Ciprofloxacin-SiO₂ // Langmuir. 2006. № 22. P. 10125–10129.
- Petuhova I.N. Rol' bioplenok v hronizacii mochevyh infekcij [The role of biofilms in chronic urinary tract infections]. *Urologija segodnja*, 2013, no. 2, pp. 14–15 (in Russian).
- Di Bonaventura G., Spedicato I., D'Antonio D., Robuffo I., Piccolomini R. Biofilm formation by *Stenotrophomonas maltophilia*: modulation by quinolones, trimethoprim-sulfamethoxazole and ceftazidime // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2004. V. 48, № 1. P. 151–160 (in Russian).
- Skorobogatyh Ju.I., Perunova N.V., Kurlaev P.P. Jeksperimental'noe izuchenie kombinacii ciprofloksacina s oksitocinom na obrazovanie bioplenok uslovno patogennymi bakterijami [Experimental study of a combination of ciprofloxacin and oxytocin in the formation of biofilms opportunistic bacteria]. *Zhurnal mikrobiologii jepidemiologii i immunobiologii – Journal of Microbiology Epidemiology and immunobiology*, 2010, no. 6, pp. 3–7 (in Russian).

15. Halikova M.A., Fadeeva D.A., Zhiljakova E.T., Novikov O.O., Kuz'micheva O.A., Kovaleva M.G. Opredelenie tehnologicheskikh pokazatelej gidroksipropilmetilcelljulozy [Determination of technological parameters of hydroxypropyl methylcellulose]. *Nauchnye vedomosti*, 2010, no. 22, pp. 77–80 (in Russian).
16. Krasnjuk I.I., Mihajlova G.V., Denisova T.V., Skljarenko V.I.; pod red. I.I. Krasnjuka, G.V. Mihajlovoj. *Farmaceuticheskaja tehnologija. Tehnologija lekarstvennyh form* [Pharmaceutical Technology. Technology of Medicinal forms]. Moscow, GJeOTAR-Media Publ., 2013, 656 p. (in Russian).
17. Rahmetova A.A., Bogoslovskaja O.A., Semkina O.A., Ovsjanikova M.N., Ol'hovskaja I.P., Glushhenko N.N. Antibakterial'naja i ranozazhivljajushhaja aktivnost' mazej s nanochasticiami medi na osnove proizvodnyh metilcelljulozy [Antibiotic and wound healing activity of ointments of copper nanoparticles based on derivatives of methylcellulose]. *Nanotehnologii: razrabotka, primenenie – XXI vek*, 2014, no. 2, pp. 43–48 (in Russian).
18. Karlov P.M., Siplivaja L.E. Analiz fluorhinolonov v substancijah, lekarstvennyh formah i biozhidkostjah [An analysis of fluoroquinolones in substances, dosage forms and bioliquids]. *Chelovek i ego zdorov'e*, 2009, no. 1, pp. 143–148.
19. *Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj federacii XII izdanie. Chast' I* [State Pharmacopoeia XII edition of the Russian Federation. Part 1]. Moscow, Nauchnyj centr jekspertizy sredstv medicinskogo primenenija Publ., 2008, 704 p.

Sheykin Vladimir V. (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Shelikhova Yelena A., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Moskvitina Ekaterina N., Siberian Federal Scientific Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency, Seversk, Tomsk obl., Russian Federation.

Osipov Andrey N., Tomsk Medical Instrument, Tomsk, Russian Federation.

Yermakov Vasilij V., Tomsk Medical Instrument, Tomsk, Russian Federation.

Chuchalin Vladimir S., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Melenteva Alexandra N., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Sheykin Vladimir V.**, e-mail: tsws@ssmu.ru

Siberian State Medical University, 2, Moscow Trakt, 634050, Tomsk, e-mail: office@ssmu.ru, ph. (382-2)-90-11-01.

Tomsk Medical Instrument, 97(A), Lenin St., 634050, Tomsk, e-mail: protmi@yandex.ru, ph. (382-2)-78-23-62.

Siberian Federal Scientific Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency, 4, Mira St., 636035, Seversk, Tomsk Region, e-mail: kb81@med.tomsk.ru.

УДК 616.37-006.2-002.2-089

DOI 10.20538/1682-0363-2016-2-85-97

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО КИСТОЗНОГО ПАНКРЕАТИТА

След О.Н.¹, Мерзликин Н.В.², След Н.Ю.¹, Попов А.Е.³, Менделеева Л.Я.³,
Космаченко С.П.¹, Тумаков И.О.¹

¹ Красноярская межрайонная клиническая больница (КМКБ) № 20, г. Красноярск

² Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

³ Красноярский государственный медицинский университет (КГМУ) имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск

РЕЗЮМЕ

В последние десятилетия отмечается увеличение числа пациентов с осложненными формами хронического панкреатита и кистами поджелудочной железы. Заболеванию подвержены преимущественно лица трудоспособного возраста, что придает этой проблеме социальное значение. В статье представлен современный взгляд на выбор метода хирургического лечения хронического кистозного панкреатита и оптимальных сроков его проведения, в зависимости от степени «зрелости» панкреатической кисты. Дается небольшой исторический экскурс относительно хирургических методов лечения кист поджелудочной железы.

В настоящем обзоре литературы проведен детальный анализ как традиционных хирургических, так и современных малоинвазивных методов лечения панкреатических кист. Сделан акцент на радикальных методах лечения, в частности на дуоденумсохраняющих операциях, проведено их патогенетическое обоснование. Проблема выбора наиболее радикального и в то же время органосохраняющего метода, способствующего улучшению ближайших и отдаленных результатов, качества жизни и социально-трудовой реабилитации, не потеряли своей значимости, а исследования, проводимые в этом направлении, весьма актуальны.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: киста поджелудочной железы, хронический кистозный панкреатит, хирургическое лечение, дуоденумсохраняющие операции.

Вопрос о выборе оптимальной и рациональной лечебной тактики при кистозном панкреатите по-прежнему является актуальным и одним из самых сложных в современной панкреатологии. Выбор хирургического метода и сроков его проведения являются весьма сложной задачей [1, 2].

Первая попытка пунктировать кисту поджелудочной железы была предпринята в 1862 г. LeDentu, однако пациент погиб от перитонита. В 1881 г. Bozeman успешно удалил кисту, годом позже Gassenbaug впервые выполнил марсупиализацию полости кисты. Однако наружное дренирование приводило к формированию длительно не зажи-

вающих панкреатических свищей. По этой причине были предприняты попытки формирования соустья панкреатической кисты с желудочно-кишечным трактом: с полостью желудка – Bassel – F. Hagen (1900), Yedlik (1921), A. Jurasz (1931), с тонкой кишкой – Honle (1923). В нашей стране впервые операцию внутреннего дренирования выполнил Ю.Ю. Джанелидзе в 1935 г. [3]. Однако на протяжении длительного времени данные вмешательства являлись единичными вследствие большого числа осложнений и высокой послеоперационной летальности.

Целью хирургического лечения является устранение осложнений панкреатических кист (различными вариантами дренирующих операций) и этиологической причины кистообразования – хронического панкреатита (резекционными

✉ След Николай Юрьевич, e-mail: nsled@bk.ru

методами). При этом стремятся достичь компромисса между органосохраняющим принципом используемого метода и его радикальностью [4].

Показанием к хирургическому лечению кистозного панкреатита является выраженный болевой синдром и развитие таких грозных осложнений, как нагноение, перфорация, кровотечение, компрессия окружающих органов и подозрение на малигнизацию. Учитывая вероятность развития осложнений, ряд авторов придерживаются активной тактики, выполняя операции в раннем периоде, как только установлен диагноз заболевания (не дожидаясь формирования стенки панкреатической кисты) [5]. Это чревато большим количеством осложнений в послеоперационном периоде и высокой летальностью, достигающей 40–60% [6]. Отсутствие прочной стенки кисты исключает возможность выполнения операций внутреннего дренирования или радикального ее удаления.

По мнению других авторов, неосложненные кисты разной степени зрелости дают повод занять выжидательную тактику и отложить хирургическое лечение в надежде на возможную их резорбцию под воздействием консервативных мероприятий, которые направлены на купирование причины кистообразования – острого и хронического воспаления поджелудочной железы [7]. Стихание воспалительного процесса в поджелудочной железе, уменьшение обструкции дренирующей кисту панкреатического протока способствуют ее регрессу. По данным литературы, успешное консервативное лечение панкреатических кист наблюдается в 14–70% случаев [8], ряд авторов приводят данные о возможности спонтанного регресса ложных кист, возникших на фоне острого панкреатита без консервативного лечения у 15–30% больных [9]. Положительный результат консервативного лечения панкреатических кист наиболее вероятен в первые 4–6 нед с момента их образования, когда киста является острой, с несформированной стенкой [10]. Неосложненные кисты небольших размеров (менее 4 см) в этот период хорошо поддаются консервативному лечению [5, 11, 12].

Возможность консервативного излечения хронических панкреатических кист (в сроки более 6 нед) со сформированной фиброзной стенкой, размерами более 6 см и связью с протоковой системой поджелудочной железы крайне мала и возможна в исключительных случаях, при вскрытии ее и опорожнении в просвет желудочно-кишечного тракта [13].

По этой причине сроки консервативного лечения не должны превышать 4–6 нед от момен-

та образования кисты, а терапия должна носить активно-выжидательный характер с целью выбора оптимальных сроков хирургического лечения, ориентируясь на степень зрелости кисты. По истечении этого времени реализуются оптимальные условия для выполнения оперативного вмешательства с наименьшим риском развития послеоперационных осложнений [5]. По мнению М.В. Данилова и соавт. (1995), «...выявление ... у больного панкреатитом сформированной кисты поджелудочной железы следует считать абсолютным показанием к операции» [11].

Среди большого разнообразия хирургических способов лечения можно выделить следующие: наружное дренирование, внутреннее дренирование, наружно-внутреннее дренирование, резекционные и резекционно-дренирующие операции, малоинвазивные методы. Подход к выбору метода хирургического лечения и сроков его проведения должен быть индивидуальным. Необходимо учитывать не только длительность существования панкреатической кисты, но и клинические данные (тяжесть течения хронического панкреатита, общее состояние пациента), данные инструментальных методов обследования – степень зрелости кисты, сообщение ее с протоковой системой поджелудочной железы, наличие осложнений [14, 15, 16, 17].

Внедрение в клиническую практику новых лекарственных препаратов, современных средств медицинской визуализации, совершенствование эндоскопической аппаратуры позволили расширить показания к малоинвазивным методам лечения панкреатических кист [18, 19, 20, 21]. Но несмотря на прогресс в этом направлении, в лечении таких осложнений панкреатических кист, как перфорация с развитием перитонита, аррозивное кровотечение, до сих пор используются традиционные лапаротомные доступы [11, 22]. Вопрос выбора оптимальных сроков, метода и объема хирургического вмешательства по-прежнему остается актуальным.

В настоящее время наружное дренирование кист, выполняемое из традиционного лапаротомного доступа, расценивается как вынужденная мера при невозможности дренировать малоинвазивным способом или выполнения более радикальной операции. В недавнем прошлом наружный дренаж панкреатической кисты открытым способом выполнялся почти у трети пациентов, а при осложненных кистах эти цифры достигали 85–95% [11, 23].

Существенным недостатком данного метода является формирование длительно не зажива-

ющих панкреатических свищей, которые встречаются у 10–33% больных [24]. Это приводит к потере панкреатического сока, нарушению пищеварения и в ряде случаев требует повторных реконструктивных операций. Рецидив заболевания наблюдается в 18–57% случаев, а количество послеоперационных осложнений достигает 55–80% [25, 26]. Применение санационно-аспирационных дренажных систем позволило улучшить результаты наружного дренирования, снизить количество послеоперационных осложнений [3].

Наиболее распространенным и эффективным методом хирургического лечения кист поджелудочной железы является внутреннее дренирование, заключающееся в формировании анастомозов с различными отделами желудочно-кишечного тракта для отведения содержимого кисты. Частота применения данного метода достигает 60%. Основным условием выполнения внутреннего дренирования является наличие сформированной стенки панкреатической кисты [14, 27, 28]. Данный метод позволяет купировать болевой синдром, снизить панкреатическую гипертензию, сохранить поступление панкреатического сока в желудочно-кишечный тракт, тем самым предотвратить дальнейшее угнетение экзокринной и эндокринной функций поджелудочной железы, что в большинстве случаев позволяет добиться хороших результатов [11, 29, 30, 31].

Проведение операций внутреннего дренирования сопряжено с рядом специфических осложнений, таких как нагноение полости кисты, несостоятельность швов анастомоза, развитие перитонита и абсцессов брюшной полости, образование пептических язв анастомозов и аррозивное кровотечение, обострение панкреатита, преждевременная облитерация анастомоза, рецидив заболевания. Частота послеоперационных осложнений достигает 25–35% [32, 33], летальность составляет 3,1–5,5% [34, 35]. Количество рецидивов заболевания колеблется в широких пределах от 8 до 20–30 % [11, 25, 36], что, вероятно, зависит от варианта внутреннего дренирования и техники формирования соустья.

При невозможности наложить широкий анастомоз, а также для предотвращения его облитерации ряд авторов предлагает использовать с «каркасной» целью при формировании соустья металлические стенты с памятью формы [37]. При выраженной панкреатической гипертензии, обусловленной стриктурами и конкрементами Вирсунгова протока, операция дополняется формированием продольного панкреатоеюноанастомоза [38]. В раннем послеоперационном периоде

возможно развитие отека соустья, особенно в условиях некупированного воспалительного процесса в кисте, что приводит к неадекватному дренированию и развитию несостоятельности швов анастомоза. Для профилактики этого осложнения некоторые авторы рекомендуют завершать операцию дополнительным наружным дренированием (еюностомой, гастростомой) для санации полости кисты [11, 14].

Выбор варианта формируемого цистодигестивного анастомоза зависит от анатомической локализации, размеров кисты, взаимосвязи ее с протоковой системой поджелудочной железы, характера осложнений. Соустье может быть сформировано с желудком, двенадцатиперстной кишкой, тонким кишечником. Окончательное решение принимается во время проведения операции [14, 29, 31].

Среди вариантов цистодигестивных соустьев наибольшее распространение получил анастомоз с тощей кишкой на отключенной петле по Ру, Брауну и А.А. Шалимову. Преимущества метода заключаются в хорошей дренажной функции, в возможности формирования анастомоза с панкреатической кистой любой локализации благодаря мобильной петле тонкой кишки [39, 40]. Наиболее простым и достаточно безопасным вариантом внутреннего дренирования является анастомоз кисты с желудком. Соустье формируется трансабдоминально при больших панкреатических кистах, расположенных в дистальных отделах поджелудочной железы и имеющих интимное сращение с задней стенкой желудка [30, 31]. Цистодуоденоанастомоз – наиболее редкий и технически сложный вариант анастомоза. Данный вариант внутреннего дренирования выполняется при локализации панкреатической кисты в головке поджелудочной железы. Трансдуоденальный доступ, близость большого дуоденального сосочка существенно ограничивают размеры накладываемого анастомоза, а также не позволяют выполнить дренирование главного панкреатического протока при его обструкции [34].

Недостатком цистогастроанастомоза и цистодуоденоанастомоза является заброс пищевых масс в полость кисты, который приводит к нагноению, прогрессированию панкреатита, кровотечению из пептических язв анастомоза, стенозу соустья и рецидиву заболевания [41]. Некоторые авторы считают опасность рефлюкса пищи преувеличенной. По их мнению, при своевременном опорожнении полости кисты интраабдоминальное давление сжимает остаточную полость, она

сморщивается, заполняется грануляциями и облитерируется [30, 40].

Несмотря на ряд недостатков, на сегодняшний день метод внутреннего дренирования ввиду технической простоты и удовлетворительных результатов является самым распространенным вариантом хирургического лечения панкреатических кист.

Однако дренирующие операции являются паллиативной процедурой, способствующей опорожнению кисты и последующей ее облитерации. При этом не устраняется основная причина кистообразования – воспалительно-дегенеративные изменения в ткани поджелудочной железы [42, 43]. Поэтому наиболее радикальными и патогенетически обоснованными являются операции, направленные на причину заболевания – хронический панкреатит. Резекция кисты с фиброзно-измененной частью органа является наиболее эффективным и радикальным методом лечения, препятствующим дальнейшему прогрессированию хронического панкреатита, и служит профилактикой его осложнений [16, 39, 44, 45]. Хорошие результаты у 80–90% больных, низкие цифры летальности (не более 2,5%) и желание добиться полного излечения пациентов побуждают ряд хирургов расширять показания для резекционных операций [46, 47]. В специализированных центрах частота послеоперационных осложнений и летальность после проведения резекционных операций сопоставима с результатами внутреннего дренирования панкреатических кист. По мнению других авторов, большая травматичность, техническая сложность, угроза развития тяжелых осложнений, достигающая порой 40%, высокая летальность (10–30%) существенно ограничивают возможность широкого применения резекционных методов [48]. К тому же удаление части поджелудочной железы, в особенности дистального ее отдела, способствует развитию секреторной недостаточности у 55% пациентов, сахарный диабет развивается в 70–90% случаев, что приводит к инвалидизации и снижению качества жизни [49]. По мнению Н.Б. Губергриц и соавт. (2007), причинами этих осложнений являются прогрессирование хронического панкреатита и развитие воспалительных изменений в поджелудочной железе. Вследствие сказанного радикальные операции на практике выполняются лишь в 20–30% случаев [50].

К резекционным методам лечения кистозного панкреатита относят следующие варианты: дистальная резекция поджелудочной железы, цистэктомия, панкреатодуоденальная резекция; тотальная панкреатэктомия.

Среди радикальных методик лечения панкреатических кист наиболее часто применяются различные по объему дистальные резекции поджелудочной железы [51, 52]: каудальная резекция, корпокаудальная резекция, субтотальная резекция поджелудочной железы (операция Child).

Потеря при этом большей части паренхимы поджелудочной железы, содержащей наибольшее количество островков Лангерганса, приводит к развитию панкреатассоциированного сахарного диабета [49, 50]. При выполнении данных вмешательств из-за образования спаек между поджелудочной железой и селезенкой в результате хронического воспаления приходится выполнять спленэктомию. Это приводит к развитию таких негативных последствий, как внутрибрюшные абсцессы, постспленэктомический сепсис, снижение противоопухолевого иммунитета, повышение риска развития сахарного диабета. В этой связи ряд авторов указывают на возможность сохранения селезенки при резекции дистальной части поджелудочной железы [53].

Цистэктомия (экстирпация, энуклеация кисты) технически трудновыполнима в результате развития плотных сращений с окружающими органами и опасности кровотечения [3].

Панкреатодуоденальная резекция по поводу кист головки поджелудочной железы выполняется в исключительных случаях: при кистозных опухолях (цистаденома, цистаденокарцинома), подозрении на малигнизацию, сочетании кисты с головчатым псевдотуморозным панкреатитом, при хроническом болевом синдроме.

С учетом теории возникновения болевого синдрома, доброкачественной природы кистозного панкреатита, и придерживаясь органосохраняющих принципов, в 1970–1980 гг. рядом зарубежных и отечественных авторов был предложен целый ряд комбинированных методик, так называемых дуоденумсохраняющих операций, заключающихся в изолированной резекции патологически измененной головки поджелудочной железы [38]. Эти операции изначально были предложены для лечения головчатого панкреатита, осложненного болевым синдромом. Фиброзно измененная головка поджелудочной железы рассматривается как причина боли вследствие возникновения нейроиммунного воспаления, которое приводит к нейропатии. Панкреатическая киста, формирующаяся в головке поджелудочной железы в результате перенесенного деструктивного и прогрессирования хронического панкреатита, осложняется болевым синдромом и компрессией соседних органов, таких как общий

желчный и панкреатический протоки, мезентериальные сосуды, двенадцатиперстная кишка. По этой причине дренирующие операции не всегда позволяют устранить осложнения и добиться хороших результатов в отдаленном периоде. Было предложено много вариантов дуоденумсохраняющих методик, основными из которых являются операции Бегера, Фрея, Бернская модификация операции Бегера. Они сочетают резекционный (резекция большей части ткани головки поджелудочной железы) и декомпрессионный компонент (дренирование протоковой системы поджелудочной железы в желудочно-кишечный тракт). При этом сохраняются смежные органы: двенадцатиперстная кишка, внепеченочные желчные протоки, селезенка, тем самым повышается уровень качества жизни [54, 55]. Несмотря на то что эти операции были предложены для лечения осложненного хронического панкреатита, в последние годы появился ряд публикаций об успешном применении данных органосохраняющих методик при кистозном поражении головки поджелудочной железы [39, 46, 56].

В последние десятилетия в связи с интенсивным развитием средств медицинской визуализации, эндоскопических технологий, медицинского оборудования, все большую актуальность приобретают малоинвазивные методы. Они становятся перспективной альтернативой традиционным хирургическим вмешательствам. Малоинвазивные оперативные вмешательства представлены чрескожным (наружным или внутренним) дренированием кист под лучевым контролем, эндоскопическим дренированием их в просвет желудочно-кишечного тракта, лапароскопическими операциями [57, 58, 59]. Неоспоримыми достоинствами данных методик являются техническая простота, малая травматичность, возможность их проведения у пациентов с высоким операционным риском под местной анестезией, при осложненных кистах – без учета сроков и степени ее зрелости. Они сопровождаются значительно меньшим количеством осложнений и летальностью [10, 21].

Наиболее доступным, технически простым и популярным методом является чрескожная пункция и наружное дренирование кист поджелудочной железы под контролем ультразвуковой, которая была внедрена в клиническую практику в 1976 г. S. Hancke и J.F. Pedersen [60]. Эта методика в большинстве случаев дает возможность отказаться от традиционного наружного дренирования открытым способом, что особенно актуально у пациентов с тяжелой сопутствующей

патологией [61, 62]. Использование малоинвазивного наружного дренирования приводит к снижению количества осложнений, вероятность развития которых варьирует от 3 до 25 % [57, 58, 59].

При хронических кистах данные методики малоэффективны вследствие сформированной стенки, связи ее с протоковой системой поджелудочной железы. Они используются как вспомогательный метод (первый этап) лечения, позволяющий подготовить пациента для проведения планового оперативного вмешательства, улучшить его результаты и снизить вероятность развития осложнений [39, 61, 62]. Дополнительное использование эндоскопического дренирования (стентирования) главного панкреатического протока позволяет существенно улучшить результаты перкутанных методов дренирования панкреатических кист, связанных с протоковой системой поджелудочной железы, добиться облитерации их полости, избежать формирования панкреатических свищей и снизить количество рецидивов заболевания [20].

Довольно перспективным является транслюминальное эндоскопическое дренирование панкреатических кист в просвет желудочно-кишечного тракта трансмуральным и транспапиллярным доступом. Выполнение данного метода дренирования возможно при кистах поджелудочной железы, расположенных близко к стенке желудка или двенадцатиперстной кишки, имеющих связь с магистральным панкреатическим протоком [10, 57, 59, 63].

Трансмуральное дренирование осуществляется через стенку этих органов в месте наиболее близкого прилегания кисты путем пункции и формирования соустья. После эвакуации содержимого кисты с целью профилактики преждевременной облитерации сформированного отверстия в него устанавливают стент. При необходимости осуществляют цистоназальное дренирование для аспирации содержимого и санации полости кисты [63, 64].

Несомненным преимуществом данного метода является возможность малоинвазивно достичь хорошего клинического эффекта путем быстрого опорожнения панкреатической кисты в просвет желудочно-кишечного тракта, формирования внутреннего анастомоза, проведения санации полости кисты, что позволяет избежать внутреннего дренирования открытым доступом. Выполнение трансмурального доступа сопровождается развитием таких осложнений, как кровотечение, перфорация стенки кисты в свободную брюшную

полость, нагноение, частота которых может достигать 30% [21]. Слепое трансмуральное дренирование чревато интраоперационным повреждением крупных сосудов и перфорацией окружающих органов [65]. Использование эндоскопической сонографии позволяет выбрать наиболее оптимальный доступ и избежать перечисленных грозных осложнений [66].

Наиболее физиологичным является транспапиллярный доступ, так как позволяет наладить отток содержимого кисты через панкреатический проток в двенадцатиперстную кишку посредством папиллосфинктеротомии и стентирования, не нарушая анатомические взаимоотношения органов. Технически метод более сложный и трудоемкий, а результат напрямую зависит от мастерства врача. Он сопровождается наименьшим количеством осложнений, позволяет добиться хороших результатов и является эффективным у 72–92% пациентов [20, 59, 67].

В последнее время наиболее перспективным является сочетание трансмурального и транспапиллярного доступов, что приводит к более стойкому клиническому эффекту и улучшает результаты эндоскопического дренирования панкреатических кист. На первом этапе киста опорожняется и дренируется через стенку желудка или двенадцатиперстной кишки, в дальнейшем отток осуществляется через транспапиллярный стент [10, 68].

Среди малоинвазивных методик эндоскопическое дренирование панкреатических кист в просвет желудочно-кишечного тракта приобретает все большую популярность, так как этот метод более физиологичен, не происходит формирования наружной панкреатической фистулы. Выздоровления удается достичь в 87–90% случаев, осложнения развиваются у 11 % больных, летальность составляет 0,7–5,1% [69, 70].

Благодаря совершенствованию эндовидеохирургического оборудования, технологий, разработке и внедрению нового инструментария, лапароскопические методы лечения хронического панкреатита, осложненного кистами, приобретают все большую актуальность [36, 71]. Преимуществами лапароскопического доступа перед традиционным являются: меньшая операционная травма, возможность выполнения вмешательства у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией; они легче переносят операцию, сокращаются период реабилитации и время пребывания в стационаре. Рядом авторов накоплен большой опыт проведения эндохирургических вмешательств по поводу кист поджелудочной железы: различные

варианты дренирующих, резекционных операций [35, 36, 72, 73]. В последние годы достаточно широкое распространение получили лапароскопическая цистогастростомия, цистоеюностомия, с успехом выполняется лапароскопическая дистальная резекция поджелудочной железы, имеются единичные сообщения о проведении дуоденум-сохраняющих резекций головки поджелудочной железы [74].

Развитие хирургической панкреатологии, внедрение высокотехнологичных диагностических и малоинвазивных методов лечения позволило улучшить непосредственные результаты лечения кистозного панкреатита – снизить количество послеоперационных осложнений и летальность. Но паллиативный характер большинства этих хирургических вмешательств приводит к неудовлетворительным отдаленным результатам, большому количеству рецидивов и инвалидизации. Проблема выбора наиболее радикального и в то же время органосохраняющего метода, способствующего улучшению непосредственных и отдаленных результатов, качества жизни и социально-трудовой реабилитации, остается актуальной.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Акилов Х.А., Ваккасов М.Х. Лечебная тактика при поздних осложнениях панкреонекроза // Материалы IX Всероссийского съезда хирургов. 2000. С. 7.
2. Johnson M.D., Walsh R.M., Henderson J.M., Brown N., Ponsky J., Dumot J., Zuccaro G., Vargo J. Surgical versus nonsurgical management of pancreatic pseudocysts // J. Clin. Gastroenterol. 2009. V. 43. P. 586–590.
3. Гришин И.Н., Гриц В.Н., Лагодич С.Н. Кисты, свищи поджелудочной железы и их осложнения. Минск: Высшая школа, 2009. 272 с.
4. Boerma D., Obertop H., Gouma D.J. Pancreatic pseudocysts in chronic pancreatitis. Surgical or interventional drainage? // Ann. Ital. Chir. 2000. V. 71. P. 43–50.
5. Прокофьев О.А., Ахаладзе Г.Г., Гальперин Э.И. Псевдокисты поджелудочной железы: какую тактику избирать? // Анналы хирургической гепатологии. 2001. № 2. С. 100–105.
6. Курыгин А.А., Нечаев Э.А., Смирнов А.Д. Хирургическое лечение кист поджелудочной железы. СПб.: Гиппократ, 1996. 144 с.
7. Gullo L., Barbara L. Treatment of pancreatic pseudocysts with octreotide // Lancet. 1991. V. 338. P. 540–541.
8. Chervu C.V., Clarke M.G., Prentice M., Eyre-Brook I.A. Conservative treatment as an option in the manage-

- ment of pancreatic pseudocyst // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2003. V. 85. P. 313–316.
9. Хирургия поджелудочной железы / А.А. Шалимов, С.А. Шалимов, М.Е. Ничитайло, А.П. Радзиховский. Симферополь: Таврида, 1997. 560 с.
 10. Королев М.П., Федотов А.Е., Аванесян Р.Г., Турянчик М.М., Фадеева Ю.В. Комбинированные малоинвазивные технологии в лечении постнекротических кист поджелудочной железы и их осложнений // *Анналы хирургической гепатологии.* 2012. № 4. С. 57–65.
 11. Данилов М.В., Федоров В.Д. Хирургия поджелудочной железы. М.: Медицина, 1995. 509 с.
 12. Минимально инвазивная хирургия некротизирующего панкреатита / М.И. Прудков, А.М. Шулуто, Ф.В. Галимзянов, А.А. Левит, А.Д. Ковалевский, С.Ю. Алферов. Екатеринбург: ЭКС-Пресс, 2001. 48 с.
 13. Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г., Ахаладзе Г.Г. Нурутдинов Р.М. Хронический панкреатит, резекционные и дренирующие вмешательства // *Хирургия им. Н.И. Пирогова.* 2006. № 8. С. 4–10.
 14. Аносенко С.А. К вопросу хирургической тактики у больных с хроническим панкреатитом // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии.* 2012. № 1. С. 33–37.
 15. Agbdassi A.A., Mayerle J., Kraft M., Sielenkötter A.W., Heidecke C.-D., Lerch M.M. Pancreatic pseudocysts – when and how to treat? // *HPB (Oxford).* 2006. V. 8. P. 432–441.
 16. Lerch M.M., Stier A., Wabnschaffe U., Mayerle J. Pancreatic pseudocysts: observation, endoscopic drainage, or resection? // *Dtsch. Arztebl. Int.* 2009. V. 106. P. 614–621.
 17. Панкреатит / Н.В. Мерзликин, Н.А. Бражникова, В.Ф. Цхай, И.Ю. Клиновицкий, Т.Б. Комкова, А.А. Сотников, Т.Н. Ярошкина; под ред. Н.В. Мерзликина. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2014. 528 с.
 18. Парфенов И.П., Карпачев А.А., Францев С.П., Ярош А.А., Солошенко А.В., Хлынин А.Ю. Хирургическое лечение больных хроническим панкреатитом // *Анналы хирургической гепатологии.* 2011. № 2. С. 76–82.
 19. Прядко А.С., Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Бойко И.Ю. Малоинвазивные технологии в диагностике и лечении хронического панкреатита // *Анналы хирургической гепатологии.* 2012. № 2. С. 55–64.
 20. Wang G.X., Liu X., Wang S., Ge N., Guo J.-T., Liu W., Sun S.-Y. Stent displacement in endoscopic pancreatic pseudocyst drainage and endoscopic management // *World J. Gastroenterol.* 2015. V. 21. P. 2249–2253.
 21. Zerem E., Hauser G., Loga-Zec S., Kunosic Kunosić S., Jovanović P., Crnkić D. Minimally invasive treatment of pancreatic pseudocysts // *World J. Gastroenterol.* 2015. V. 21. P. 6850–6860.
 22. Татаршев М.Х.-Б. Лечение осложненных ложных кист поджелудочной железы // *Анналы хирургической гепатологии.* 1999. № 2. С. 176.
 23. Rosso E., Alexakis N., Ghaneh P., Lombard M., Smart H.L., Evans J., Neoptolemos J.P. Pancreatic pseudocyst in chronic pancreatitis: endoscopic and surgical treatment // *Dig. Surg.* 2003. V. 20. P. 397–406.
 24. Альперович Б.И., Цхай В.Ф., Хабас Г.Н. Лечение кист и свищей поджелудочной железы // *Анналы хирургической гепатологии.* 2000. № 1. С. 70–76.
 25. Bradley E.L. A clinical based classification system of acute pancreatitis // *Arch. Surg.* 1993. V. 128. P. 586–590.
 26. Moran B., Rew D.A., Johnson C.D. Pancreatic pseudocyst should be treated by surgical drainage. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 1994. V. 76. P. 54–58.
 27. Nealon W.H., Walse E. Main Pancreatic Ductal Anatomy Can Direct Choice of Modality for Treating Pancreatic Pseudocysts (Surgery Versus Percutaneous Drainage) // *Annals of Surgery.* 2002. V. 235. P. 751–758.
 28. Schlosser W., Siech M., Beger H.G. Pseudocyst treatment in chronic pancreatitis – surgical treatment of the underlying disease increases the long-term success // *Dig. Surg.* 2005. V. 22. P. 340–345.
 29. Пронин А.Р., Полуэктов В.А. Продольная панкреато-еюностомия при осложненном течении хронического панкреатита // *Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.* 2012. № 4. С. 37–40.
 30. Силаев В.Н., Бозова Е.Ю., Ситкин С.И., Петрушин М.А. Цистогастроанастомоз в лечении больных псевдокистой поджелудочной железы // *Анналы хирургической гепатологии.* 2012. № 2. С. 80–85.
 31. Nuno-Guzman C.M., Arroniz-Jauregui J., Gomez-Ontiveros J.I., Hernández-Estrada H., Estrada-Castaceda H.I., Araiza-Navarro J.R., Esparza-Arias N. Recurrent pancreatic pseudocyst diagnosed 9 years after initial surgical drainage // *JOP.* 2011. V. 12. P. 274–278.
 32. Позребняков В.Ю., Иванов П.А. Малоинвазивное хирургическое лечение осложненных кист поджелудочной железы // *Анналы хирургической гепатологии.* 1999. № 2. С. 171–172.
 33. Byrne M.F., Mitchell R.M., Baillie J. Pancreatic pseudocysts // *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* 2002. V. 5. P. 331–338.
 34. Шалимов А.А., Грубник В.В., Горюниц Д. Хронический панкреатит. Современные концепции патогенеза, диагностики и лечения. Киев: Здоровье, 2000. 255 с.
 35. Palanivelu C., Senthilkumar K., Madhankumar M.V., Rajan P.S., Shetty A.R., Jani K., Rangarajan M., Maheshkumar G.S. Management of pancreatic pseudocyst in the era of laparoscopic surgery—Experience from a tertiary centre // *Surg. Endosc.* 2007. V. 21. P. 2262–2267.
 36. Щастный А.Т., Сятковский А.Р. Лапароскопическая цистогастростомия и цистоеюностомия // *Новости хирургии.* 2011. № 1. С. 117–121.
 37. Медицинские материалы и импланты с памятью формы. Импланты с памятью формы в панкреатобилиарной хирургии. Т. 12 / С.Г. Штофин, В.Э. Гюнтер, В.В. Анищенко и др. Томск: Изд-во МИЦ, 2013. 126 с.
 38. Егоров В.И., Вишневский В.А., Щастный А.Т., Шевченко Т.В., Жаворонкова О.И., Петров Р.В., Полторацкий М.В., Мелехина О.В. Резекция головки поджелудочной железы при хроническом панкреатите.

- Как делать и как называть? (аналитический обзор) // Хирургия им. Н.И. Пирогова. 2009. № 8. С. 57–66.
39. Щастный А.Т. Сравнительная оценка вариантов хирургического лечения псевдокист поджелудочной железы // Новости хирургии. 2009. № 2. С. 14–25.
 40. Apostolou C., Krige J.E.J., Bornman P.C. Pancreatic pseudocysts // South African Journal of Science. 2006. V. 44. P. 148–155.
 41. Morgan K.A., Adams D.B. Management of internal and external pancreatic fistulas // Surg. Clin. North Am. 2007. V. 87. P. 1503–1513.
 42. Паклина О.В. Морфогенез хронического панкреатита и протоковой аденокарциномы поджелудочной железы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. 26 с.
 43. Olesen S.S., Juel J., Graversen C., Kolesnikov Y., Wilder-Smith O.H.G., Drewes A.M. Pharmacological pain management in chronic pancreatitis // World J. Gastroenterol. 2013. V. 19. P. 7292–7301.
 44. Козлов И.А., Кубышкин В.А., Яшина Н.А. Винокурова Л.В., Пашовкин И.Т. Обоснование выбора способа хирургического лечения хронического панкреатита // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008. № 7. С. 63–68.
 45. Perwaiz A., Singh A., Chaudhary A. Surgery for chronic pancreatitis // Indian J. Surg. 2012. V. 74. P. 47–54.
 46. Кочатков А.В., Кругер А.Г., Бейлавичус С.В., Королев С.В., Свитина К.А., Косова И.А. Резекция головки поджелудочной железы с продольным панкреатоеюноанастомозом (операция Фрея) // Хирургия им. Н.И. Пирогова. 2012. № 2. С. 31–36.
 47. Пропт А.Р., Полуэктов В.А., Вьюшков Д.М., Никулина С.А. Результаты резекции головки поджелудочной железы при хроническом панкреатите // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2011. № 3. С. 49–51.
 48. Guitron-Cantu A., Adalid-Martinez R., Gutierrez-Bermudez J.A. Transpapillary and transmural drainage of pancreatic pseudocysts // Rev. Gastroenterol. Mex. 2005. V. 70. P. 240–246.
 49. Burkhart R.A., Gerber S.M., Tholey R.M., Lamb K.M., Somasundaram A., McIntyre C.A., Fradkin E.C., Ashok A.P., Felle R.F., Mehta J.M., Rosato E.L., Lavu H., Jabbour S.A., Yeo C.J., Winter J.M. Incidence and severity of pancreatogenic diabetes after pancreatic resection // J. Gastrointest. Surg. 2015. V. 19. P. 217–225.
 50. Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Голубева О.А. Беляева Н.В., Загоренко Ю.А. Панкреатогенный сахарный диабет // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2007. № 6. С. 11–16.
 51. Буриев И.М., Икрамов Р.З. Дистальная резекция поджелудочной железы // Анналы хирургической гепатологии. 1997. № 2. С. 136–138.
 52. Сангаджиев С.Б., Байтимилов А.М., Подшивалов А.Г., Анисимов А.Ю., Галимзянов А.Ф. Дистальная резекция поджелудочной железы в лечении больных с рецидивирующими кистами корпокаудальной локализации // Казанский медицинский журнал. 2008. № 4. С. 1223–1225.
 53. Jain G., Chakravarty S., Patel A.G. Spleen-preserving distal pancreatectomy with and without splenic vessel ligation: a systematic review // HPB (Oxford). 2013. V. 15. P. 403–410.
 54. Roch A., Teyssedou J., Mutter D., Marescaux J., Pessaux P. Chronic pancreatitis: A surgical disease? Role of the Frey procedure // World J. Gastrointest. Surg. 2014. V. 6. P. 129–135.
 55. Zhou Y., Shi B., Wu L., Wu X., Li Y. Frey procedure for chronic pancreatitis: evidence-based assessment of short- and long-term results in comparison to pancreaticoduodenectomy and Beger procedure: a meta-analysis // Pancreatology. 2015. V. 15. P. 372–379.
 56. След Н.Ю. Хирургические методы лечения больных со сформированными панкреатическими кистами: дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2015. 163 с.
 57. Ивануса С.Я., Лазуткин М.В., Шершень Д.П., Аленетьев С.А. Миниинвазивные вмешательства в лечении кист поджелудочной железы. // Вестник хирургии. 2013. № 3. С. 39–41.
 58. Damoli L., Butturini G., Ramera M., Paiella S., Marchegiani G., Bassi C. Minimally invasive pancreatic surgery – a review // Wideochir. Inne. Tech. Maloinwazyjne. 2015. V. 10. P. 141–149.
 59. Zuleta M.A. Endoscopic management of pancreatic pseudocysts // Rev. Col. Gastroenterol. 2013. V. 28. P. 183–190.
 60. Hancke S., Pedersen J.F. Percutaneous puncture of pancreatic cysts guided by ultrasound // Surg. Gynecol. Obstet. 1976. V. 142. P. 551–552.
 61. Ачкасов Е.Е., Пугаев А.В., Харин А.А. Пункционный метод в лечении постнекротических кист поджелудочной железы // Хирургия им. Н.И. Пирогова. 2007. № 8. С. 33–37.
 62. Zerem E., Imamovic G., Omerovic S., Ljuka F., Haracic B. Percutaneous treatment for symptomatic pancreatic pseudocysts: long-term results in a single center // Eur. J. Intern. Med. 2010. V. 21. P. 393–397.
 63. Rana S.S., Bhasin D.K. Nonfluoroscopic endoscopic ultrasound-guided transmural drainage of pseudocysts: a pictorial technical review // Endosc. Ultrasound. 2015. V. 4. P. 92–97.
 64. Седов А.П., Парфенов И.П., Карпачев А.А. Способ эндоскопического наружно-внутреннего дренирования нагноившихся псевдокист поджелудочной железы // Анналы хирургической гепатологии. 2008. № 3. С. 187.
 65. Brandon J.L., Ruden N.M., Turba U.C., Bozlar U., Yeaton P., Hagspiel K.D. Angiographic embolization of arterial hemorrhage following endoscopic US-guided cystogastrostomy for pancreatic pseudocyst drainage // Diagn. Interv. Radiol. 2008. V. 14. P. 57–60.
 66. Nasr J.Y., Chennat J. Endoscopic ultrasonography-guided transmural drainage of pseudocysts // Tech. Gastrointest. Endosc. 2012. V. 14. P. 195–198.
 67. Будзинский С.А., Мильников А.Г., Чернякевич П.А., Бакаев З.Р., Шаповальянц С.Г. Ретроградное транскapиллярное стентирование протока поджелудочной

- железы в комплексном лечении больных хроническим панкреатитом // *Анналы хирургической гепатологии*. 2014. № 1. С. 40–49.
68. Bhasin D.K., Rana S.S. Combining transpapillary pancreatic duct stenting with endoscopic transmural drainage for pancreatic fluid collections: two heads are better than one! // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. V. 25. P. 433–434.
69. Евтихова Е.Ю., Гагуа А.К., Евтихов Р.М. Результаты внутреннего эндоскопического дренирования псевдокист поджелудочной железы // XVI международный конгресс хирургов-гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии». Екатеринбург, 2009. С. 156.
70. Guitron-Cantu A., Adalid-Martinez R., Gutierrez-Bermudez J.A. Transpapillary and transmural drainage of pancreatic pseudocysts // *Rev. Gastroenterol. Mex.* 2005. V. 70. P. 240–246.
71. He J., Pawlik T.M., Makaev M.A., Pollard C., Metcalfe M.S., Dennison A.R. Laparoscopic pancreatic surgery // *Minerva Chir.* 2014. V. 69. P. 371–278.
72. Кригер А.Г., Берелавичус С.В., Смирнов А.В., Горин Д.С., Ахтанин Е.А. Сравнительные результаты открытой робот-ассистированной и лапароскопической дистальной резекции // *Хирургия им. Н. И. Пирогова*. 2015. № 1. С. 23–29.
73. Sial G.Z., Qazi A.Q., Yusuf M.A. Endoscopic cystogastrostomy: minimally invasive approach for pancreatic pseudocyst // *APSP J. Case Rep.* 2015. № 6. P. 4.
74. Хатъков И.Е., Цвиркун В.В., Израйлов Р.Е., Алиханов Р.Б., Андрианов А.В. Первый опыт лапароскопической операции при хроническом панкреатите // *Анналы хирургической гепатологии*. 2014. № 3. С. 10–16.

Поступила в редакцию 14.02.2016 г.

Утверждена к печати 15.03.2016 г.

След Ольга Николаевна – врач хирургического отделения № 1 КМКБ № 20 (г. Красноярск).

Мерзликин Николай Васильевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой хирургических болезней педиатрического факультета СибГМУ (г. Томск).

След Николай Юрьевич (✉) – зав. хирургическим отделением № 1 КМКБ № 20 (г. Красноярск).

Попов Александр Евгеньевич – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной хирургии КГМУ имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск).

Менделеева Людмила Яковлевна – старший преподаватель кафедры латинского и иностранного языков КГМУ имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск).

Космаченко Сергей Павлович – врач хирургического отделения № 1 КМКБ № 20 (г. Красноярск).

Тумаков Илья Олегович – врач хирургического отделения № 1 КМКБ № 20 (г. Красноярск).

✉ След Николай Юрьевич, e-mail: nsled@bk.ru.

Красноярская межрайонная клиническая больница № 20, 660123, г. Красноярск, ул. Инструментальная, 12, e-mail: gkb20@mail.ru, тел. (391)-264-14-15.

Сибирский государственный медицинский университет, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2, e-mail: office@ssmu.ru, тел. (382-2)-90-11-01.

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, rector@krasgmu.ru, тел. (391)-228-08-60.

SURGICAL TREATMENT OF CHRONIC PANCREATIC CYSTS

Sled O.N.¹, Merzlikin N.V.², Sled N.Yu.¹, Popov A.E.³,
Mendeleeva L.Ja.³, Kosmachenko S.P.¹, Tumakov I.O.¹

¹ Krasnoyarsk inter-regional clinical hospital № 20, Krasnoyarsk, Russian Federation

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

³ Krasnoyarsk State Medical University named prof. V.F. Vojno-Jaseneckiy, Krasnoyarsk, Russian Federation

ABSTRACT

Increasing the number of patients with complicated forms of chronic pancreatitis and pancreatic cysts observed in recent decades. Mostly people of working age are susceptible to disease. This makes the issue a social

importance. The article presents a modern view of the choice of method of surgical treatment of chronic pancreatitis and cystic optimal terms of therapy, depending on the degree of "maturity" of pancreatic cysts.

A detailed analysis of both traditional surgery and advanced minimally invasive treatment for pancreatic cysts is performed in this review of the literature. Emphasis is placed on radical methods of treatment, particularly in the duodenum-preserving operations. Pathogenic study is carried out. The problem of choosing the most radical and at the same time the organ-preserving technique, helping to improve the immediate and long-term results, the quality of life and social and labor rehabilitation, has not lost its relevance. Studies carried out in this area are currently important.

KEY WORDS: cyst of the pancreas, chronic cystic pancreatitis, surgical treatment, duodenum-preserving operations.

Bulletin of Siberian Medicine, 2016, vol. 15, no. 2, pp. 85–97

References

1. Akilov Kh.A., Vakkasov M.Kh. Lechebnaya taktika pri pozdnykh oslozhneniyakh pankreonekroza [Therapeutic tactics in late complications of pancreatic necrosis]. *Materialy IX Vserossiyskogo s'ezda khirurgov* [Materials of All-Russian Congress of Surgeons], 2000, pp. 7.
2. Johnson M.D., Walsh R.M., Henderson J.M., Brown N., Ponsky J., Dumot J., Zuccaro G., Vargo J. Surgical versus nonsurgical management of pancreatic pseudocysts. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2009, vol. 43, pp. 586–590.
3. Grishin I.N., Grits V.N., Lagodich S.N. *Kisty, svishchi podzbeludochnoy zhelezy i ikh oslozhneniya* [Cysts, pancreatic fistulas and their complications]. Minsk, Vysheyskaya shkola Publ. 2009, 272 p.
4. Boerma D., Obertop H., Gouma D.J. Pancreatic pseudocysts in chronic pancreatitis. Surgical or interventional drainage? *Ann. Ital. Chir.*, 2000, vol. 71, pp. 43–50.
5. Prokofev O.A., Akhaladze G.G., Gal'perin E.I. Pseudokisty podzbeludochnoy zhelezy: kakuyu taktiku izbrat' [Pseudocyst of the pancreas: what tactics to choose?] *Annaly khirurgicheskoy gepatologii – Annals of Surgical Hepatology*, 2001, no. 2, pp. 100–105.
6. Kurygin A.A., Nechaev E.A., Smirnov A.D. *Khirurgicheskoe lechenie kist podzbeludochnoy zhelezy* [Surgical treatment of pancreatic cysts]. SPb., Gippokrat Publ. 1996, 144 p.
7. Gullo L., Barbara L. Treatment of pancreatic pseudocysts with octreotide. *Lancet*, 1991, vol. 338, pp. 540–541.
8. Cheruvu C.V., Clarke M.G., Prentice M., Eyre-Brook I.A. Conservative treatment as an option in the management of pancreatic pseudocyst. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.*, 2003, vol. 85, pp. 313–316.
9. *Khirurgiya podzbeludochnoy zhelezy* [Surgery of the pancreas] / A.A. Shalimov, S.A. Shalimov, M.E. Nichitaylo, A.P. Radzhikovskiy. Simferopol', Tavrida, 1997, 560 p.
10. Korolev M.P., Fedotov L.E., Avanesyan R.G., Turyanchik M.M., Fadeeva Yu.V. Kombinirovannye maloinvazivnye tekhnologii v lechenii postnecroticheskikh kist podzbeludochnoy zhelezy i ikh oslozhneniy [Combined Minimally Invasive Technologies in the Treatment of Postnecrotic Pancreatic Cysts and Their Complications]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii – Annals of Surgical Hepatology*, 2012, no. 4, pp. 57–65.
11. Danilov M.V., Fedorov V.D. *Khirurgiya podzbeludochnoy zhelezy* [Surgery of the pancreas]. M., Meditsina, 1995, 509 p.
12. *Minimal'no invazivnaya khirurgiya nekrotiziruyushchego pankreatita* [Minimally invasive surgery necrotizing pancreatitis] M.I. Prudkov, A.M. Shulutko, F.V. Galimzyanov, A.L. Levit, A.D. Kovalevskiy, S.Yu. Alferov. Ekaterinburg, EKS-Press, 2001. 48 p.
13. Gal'perin E.I., Dyuzheva T.G., Akhaladze G.G. Nurutdinov R.M. Khronicheskiy pankreatit, rezektsionnye i dreniruyushchie vmeshatel'stva [Chronic pancreatitis: resective and decompressive procedures]. *Khirurgiya im. N.I. Pirogova – Surgery named after N.I. Pirogov*, 2006, no. 8, pp. 4–10.
14. Anosenko S.A. K voprosu khirurgicheskoy taktiki u bol'nykh s khronicheskim pankreatitom [On the question of surgical treatment in patients with chronic pancreatitis]. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii – Journal of Experimental and Clinical Surgery*, 2012, no. 1, pp. 33–37.
15. Aghdassi A.A., Mayerle J., Kraft M., Sielenkämper A.W., Heidecke C.-D., Lerch M.M. Pancreatic pseudocysts – when and how to tread? *HPB (Oxford)*, 2006, vol. 8, pp. 432–441.
16. Lerch M.M., Stier A., Wahnschaffe U., Mayerle J. Pancreatic pseudocysts: observation, endoscopic drainage, or resection? *Dtsch. Arztebl. Int.*, 2009, vol. 106, pp. 614–621.
17. *Pankreatit* [Pancreatitis] N.V. Merzlikin, N.A. Brazhnikova, V.F. Tskhay, I.Yu. Klinovitskiy, T.B. Komkova, A.A. Sotnikov, T.N. Yaroshkina; pod red. N.V. Merzlikina. M., GEOTAR-Media Publ. 2014, 528 p.
18. Parfenov I.P., Karpachev A.A., Frantsev S.P., Yarosh A.L., Soloshenko A.V., Khlynin A.Yu. Khirurgicheskoe lechenie bol'nykh khronicheskim pankreatitom [Surgical

- Treatment of Chronic Pancreatitis]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii – Annals of Surgical Hepatology*, 2011, no. 2, pp. 76–82.
19. Pryadko A.S., Maystrenko N.A., Romashchenko P.N., Boyko I.Yu. Maloinvazivnye tekhnologii v diagnostike i lechenii khronicheskogo pankreatita [Minimally Invasive Technologies in Diagnostics and Treatment of Chronic Pancreatitis]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii – Annals of Surgical Hepatology*, 2012, no. 2, pp. 55–64.
 20. Wang G.X., Liu X., Wang S., Ge N., Guo J.-T., Liu W., Sun S.-Y. Stent displacement in endoscopic pancreatic pseudocyst drainage and endoscopic management. *World J. Gastroenterol.*, 2015, vol. 21, pp. 2249–2253.
 21. Zerem E., Hauser G., Loga-Zec S., Kunosic Kunosić S., Jovanović P., Crnkić D. Minimally invasive treatment of pancreatic pseudocysts. *World J. Gastroenterol.*, 2015, vol. 21, pp. 6850–6860.
 22. Tatarshev M.Kh.-B. Lechenie oslozhnennykh lozhnykh kist podzheludchnoy zhelezy [Treatment of complications of pancreatic cysts false]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii – Annals of Surgical Hepatology*, 1999, no. 2, pp. 176.
 23. Rosso E., Alexakis N., Ghaneh P., Lombard M., Smart H.L., Evans J., Neoptolemos J.P. Pancreatic pseudocyst in chronic pancreatitis: endoscopic and surgical treatment. *Dig. Surg.*, 2003, vol. 20, pp. 397–406.
 24. Al'perovich B.I., Tskhay V.F., Khabas G.N. Lechenie kist i svishchey podzheludchnoy zhelezy [Treatment of cysts and pancreatic fistulas]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii – Annals of Surgical Hepatology*, 2000, no. 1, pp. 70–76.
 25. Bradley E.L. A clinical based classification system of acute pancreatitis. *Arch. Surg.*, 1993, vol. 128, pp. 586–590.
 26. Moran B., Rew D.A., Johnson C.D. Pancreatic pseudocyst should be treated by surgical drainage. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.*, 1994, vol. 76, pp. 54–58.
 27. Nealon W.H., Walse E. Main Pancreatic Ductal Anatomy Can Direct Choice of Modality for Treating Pancreatic Pseudocysts (Surgery Versus Percutaneous Drainage). *Annals of Surgery*. 2002. V. 235. P. 751–758.
 28. Schlosser W., Siech M., Beger H.G. Pseudocyst treatment in chronic pancreatitis – surgical treatment of the underlying disease increases the long-term success. *Dig. Surg.*, 2005, vol. 22, pp. 340–345.
 29. Propp A.R., Poluektov V.A. Prodol'naya pankreatoeyunostomiya pri oslozhnennom techenii khronicheskogo pankreatita [Lateral pancreojejunostomy with complications of chronic pancreatitis]. *Vestnik natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova – Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*, 2010, no. 4, pp. 37–40.
 30. Silaev V.N., Bozova E.Yu., Sitkin S.I., Petrushin M.A. Tsistogastroanastomoz v lechenii bol'nykh psevdokistoy podzheludchnoy zhelezy [Cystogastrostomy in the Treatment of Pancreatic Pseudocyst Patients]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii – Annals of Surgical Hepatology*, 2012, no. 2, pp. 80–85.
 31. Nuno-Guzman C.M., Arroniz-Jauregui J., Gomez-Ontiveros J.I., Hernández-Estrada H., Estrada-Castaceda H.I., Araiza-Navarro J.R., Esparza-Arias N. Recurrent pancreatic pseudocyst diagnosed 9 years after initial surgical drainage. *JOP*, 2011, vol. 12, pp. 274–278.
 32. Pogrebnyakov V.Yu., Ivanov P.A. Maloinvazivnoe khirurgicheskoe lechenie oslozhnennykh kist podzheludchnoy zhelezy [Minimally invasive surgical treatment of complicated pancreatic cysts]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii – Annals of Surgical Hepatology*, 1999, no. 2, pp. 171–172.
 33. Byrne M.F., Mitchell R.M., Baillie J. Pancreatic pseudocysts. *Curr. Treat. Options Gastroenterol.*, 2002, vol. 5, pp. 331–338.
 34. Shalimov A.A., Grubnik V.V., Gorovits D. *Khronicheskii pankreatit. Sovremennye kontseptsii patogeneza, diagnostiki i lecheniya* [Chronic pancreatitis. Current concepts Publ. of the pathogenesis, diagnosis and treatment]. Kiev: Zdorov'e Publ. 2000, 255 p.
 35. Palanivelu C., Senthilkumar K., Madhankumar M.V., Rajan P.S., Shetty A.R., Jani K., Rangarajan M., Maheshkumar G.S. Management of pancreatic pseudocyst in the era of laparoscopic surgery – Experience from a tertiary centre. *Surg. Endosc.*, 2007, vol. 21, pp. 2262–2267.
 36. Shchastnyy A.T., Syatkovskiy A.R. Laparoskopicheskaya tsistogastrostomiya i tsistoeyunostomiya [Laparoscopic tsistogastrostomiya and tsistoeyunostomiya]. *Novosti khirurgii – Surgery News*, 2011, no. 1, pp. 117–121.
 37. *Meditzinskie materialy i implanty s pamyat'yu formy. Implanty s pamyat'yu formy v pankreatobiliarnoy khirurgii* [Medical Materials and Implants with Shape Memory. Implants with Shape Memory pancreatobiliary in surgery]. T. 12 / S.G. Shtofin, V.E. Gyunter, V.V. Anishchenko et al. Tomsk: Izd-vo MITs, 2013, 126 p.
 38. Egorov V.I., Vishnevskiy V.A., Shchastnyy A.T., Shevchenko T.V., Zhavoronkova O.I., Petrov R.V., Poltoratskiy M.V., Melekina O.V. Rezektsiya golovki podzheludchnoy zhelezy pri khronicheskom pankreatite. Kak delat' i kak nazyvat'? [Resection of the head of the pancreas by chronic pancreatitis] (analiticheskiy obzor). *Khirurgiya im. N. I. Pirogova – Surgery named after N.I. Pirogov*, 2009, no. 8, pp. 57–66.
 39. Shchastnyy A.T. Sravnitel'naya otsenka variantov khirurgicheskogo lecheniya psevdokist podzheludchnoy zhelezy [Comparative evaluation of options for surgical treatment of pancreatic pseudocysts]. *Novosti khirurgii – Surgery News*, 2009, no. 2, pp. 14–25.
 40. Apostolou C., Krige J.E.J., Bornman P.C. Pancreatic pseudocysts. *South African Journal of Science*, 2006, vol. 44, pp. 148–155.
 41. Morgan K.A., Adams D.B. Management of internal and external pancreatic fistulas. *Surg. Clin. North Am.*, 2007, vol. 87, pp. 1503–1513.
 42. Paklina O.V. *Morfogenez khronicheskogo pankreatita i protokovoy adenokartsinomy podzheludchnoy zhelezy: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk* [Morphogenesis of chron-

- ic pancreatitis and pancreatic ductal adenocarcinoma. Diss. dr. med. sci.]. M., 2009, 26 p.
43. Olesen S.S., Juel J., Graversen C., Kolesnikov Y., Wilder-Smith O.H.G., Drewes A.M. Pharmacological pain management in chronic pancreatitis. *World J. Gastroenterol.*, 2013, vol. 19, pp. 7292–7301.
 44. Kozlov I.A., Kubyshev V.A., Yashina N.A. Vinokurova L.V., Pashovkin I.T. Obosnovanie vybora sposoba khirurgicheskogo lecheniya khronicheskogo pankreatita [Justification of the choice of method of surgical treatment of chronic pancreatitis]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya – Experimental and clinical gastroenterology*, 2008, no. 7, pp. 63–68.
 45. Perwaiz A., Singh A., Chaudhary A. Surgery for chronic pancreatitis. *Indian J. Surg.*, 2012, vol. 74, pp. 47–54.
 46. Kochatkov A.V., Kriger A.G., Berelavichus S.V., Korolev S.V., Svitina K.A., Kosova I.A. Rezektsiya golovki podzheludochnoy zhelezy s prodol'nym pankreatoeyunoanastomozom (operatsiya Freya) [The resection of the head of the pancreas with longitudinal pancreatojejunostomy (Frey procedure)]. *Khirurgiya im. N. I. Pirogova – Surgery named after N.I. Pirogov*, 2012, no. 2, pp. 31–36.
 47. Propp A.R., Poluektov V.L., V'yushkov D.M., Nikulina S.A. Rezul'taty rezeksii golovki podzheludochnoy zhelezy pri khronicheskom pankreite [Results of resection of the pancreatic head in chronic pancreatitis]. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova – Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*, 2011, no. 3, pp. 49–51.
 48. Guitron-Cantu A., Adalid-Martinez R., Gutierrez-Bermudez J.A. Transpapillary and transmural drainage of pancreatic pseudocysts. *Rev. Gastroenterol. Mex.*, 2005, vol. 70, pp. 240–246.
 49. Burkhart R.A., Gerber S.M., Tholey R.M., Lamb K.M., Somasundaram A., McIntyre C.A., Fradkin E.C., Ashok A.P., Felte R.F., Mehta J.M., Rosato E.L., Lavu H., Jabour S.A., Yeo C.J., Winter J.M. Incidence and severity of pancreatogenic diabetes after pancreatic resection. *J. Gastrointest. Surg.*, 2015, vol. 19, pp. 217–225.
 50. Gubergits N.B., Lukashevich G.M., Golubeva O.A., Belyaeva N.V., Zagorenko Yu.A. Pankreatogennyi sakharannyi diabet [Pancreatogenic diabetes mellitus]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii – Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 2007, no. 6, pp. 11–16.
 51. Buriev I.M., Ikramov R.Z. Distal'naya rezektsiya podzheludochnoy zhelezy [Distal pancreatectomy]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii – Annals of Surgical Hepatology*, 1997, no. 2, pp. 136–138.
 52. Sangadzhiev S.B., Baytimirov A.M., Podshivalov A.G., Anisimov A.Yu., Galimzyanov A.F. Distal'naya rezektsiya podzheludochnoy zhelezy v lechenii bol'nykh s retsidiviruyushchimi kistami korpokaudal'noy lokalizatsii [Distal pancreatectomy in patients with recurrent cysts korpokaudalnoy localization]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal – Kazan Medical Journal*, 2008, no. 4, pp. 1223–1225.
 53. Jain G., Chakravarty S., Patel A.G. Spleen-preserving distal pancreatectomy with and without splenic vessel ligation: a systematic review. *HPB (Oxford)*, 2013, vol. 15, pp. 403–410.
 54. Roch A., Teyssedou J., Mutter D. Marescaux J., Pessaux P. Chronic pancreatitis: A surgical disease? Role of the Frey procedure. *World J. Gastrointest. Surg.*, 2014, vol. 6, pp. 129–135.
 55. Zhou Y., Shi B., Wu L., Wu X., Li Y. Frey procedure for chronic pancreatitis: evidence-based assessment of short- and long-term results in comparison to pancreatoduodenectomy and Beger procedure: a meta-analysis. *Pancreatology*, 2015, vol. 15, pp. 372–379.
 56. Sled N.Yu. *Khirurgicheskie metody lecheniya bol'nykh so sformirovannymi pankreaticheskimi kistami*: dis. ... kand. med. nauk [Surgical treatment of patients with pancreatic cysts formed: diss. med. sci.]. Tomsk, 2015, 163 p.
 57. Ivanusa S.Ya., Lazutkin M.V., Shershen' D.P., Alent'ev S.A. Miniinvazivnye vmeshatel'stva v lechenii kist podzheludochnoy zhelezy [Minimally invasive interventions in treatments of pancreatic cysts]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova – Journal of Surgery II Grekov*, 2013, no. 3, pp. 39–41.
 58. Damoli L., Butturini G., Ramera M. Paiella S., Marchegiani G., Bassi C. Minimally invasive pancreatic surgery – a review. *Wideochir. Inne. Tech. Maloinwazyjne*, 2015, vol. 10, pp. 141–149.
 59. Zuleta M.A. Endoscopic management of pancreatic pseudocysts. *Rev. Col. Gastroenterol.*, 2013, vol. 28, pp. 183–190.
 60. Hancke S., Pedersen J.F. Percutaneous puncture of pancreatic cysts guided by ultrasound. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1976, vol. 142, pp. 551–552.
 61. Achkasov E.E., Pugaev A.V., Kharin A.L. Punktsionnyy metod v lechenii postnekroticheskikh kist podzheludochnoy zhelezy [Puncture technique in the treatment of pancreatic cysts postnecrotic]. *Khirurgiya im. N. I. Pirogova – Surgery named after N.I. Pirogov*, 2007, no. 8, pp. 33–37.
 62. Zerem E., Imamovic G., Omerovic S. Ljuka F., Haracic B. Percutaneous treatment for symptomatic pancreatic pseudocysts: long-term results in a single center. *Eur. J. Intern. Med.*, 2010, vol. 21, pp. 393–397.
 63. Rana S.S., Bhasin D.K. Nonfluoroscopic endoscopic ultrasound-guided transmural drainage of pseudocysts: a pictorial technical review. *Endosc. Ultrasound.*, 2015, vol. 4, pp. 92–97.
 64. Sedov A.P., Parfenov I.P., Karpachev A.A. Sposob endoskopicheskogo naruzhno-vnutrennego drenirovaniya nagnoiivshikhsya psevdokist podzheludochnoy zhelezy [The method of endoscopic external-internal drainage of pancreatic pseudocysts festering]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii – Annals of Surgical Hepatology*, 2008, no. 3, pp. 187.

65. Brandon J.L., Ruden N.M., Turba U.C. Bozlar U., Yeaton P., Hagspiel K.D. Angiographic embolization of arterial hemorrhage following endoscopic US-guided cystogastrostomy for pancreatic pseudocyst drainage. *Diagn. Interv. Radiol.*, 2008, vol. 14, pp. 57–60.
66. Nasr J.Y., Chennat J. Endoscopic ultrasonography-guided transmural drainage of pseudocysts. *Tech. Gastrointest. Endosc.*, 2012, vol. 14, pp. 195–198.
67. Budzinskiy S.A., Myl'nikov A.G., Chernyakevich P.L. Bakaev Z.R., Shapoval'yants S.G. Retrogradnoe transpapillarnoe stentirovanie protoka podzheludchnoy zhelezy v kompleksnom lechenii bol'nykh khronicheskim pankreatitom [Retrograde Transpapillar Stenting of Main Pancreatic Duct in Multimodality Treatment of Chronic Pancreatitis]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii – Annals of Surgical Hepatology*, 2014, no. 1, pp. 40–49.
68. Bhasin D.K., Rana S.S. Combining transpapillary pancreatic duct stenting with endoscopic transmural drainage for pancreatic fluid collections: two heads are better than one! *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2010, vol. 25, pp. 433–434.
69. Evtikhova E.Yu., Gagua A.K., Evtikhov R.M. Rezul'taty vnutrennego endoskopicheskogo drenirovaniya psevdokist podzheludchnoy zhelezy [The results of internal endoscopic drainage of pancreatic pseudocysts] // XVI mezhdunarodnyy kongress khirurgov-gepatologov stran SNG «Aktual'nye problemy khirurgicheskoy gepatologii» [XVI International Congress of surgeons-hepatologists of CIS countries "Urgent problems of surgical hepatology"], Ekaterinburg, 2009, pp. 156.
70. Guitron-Cantu A., Adalid-Martinez R., Gutierrez A.R. Laparoscopic pancreatic surgery. *Minerva Chir.*, 2014, vol. 69, pp. 371–278.
71. Kriger A.G., Berelavichus S.V., Smirnov A.V., Gorin D.S., Akhtanin E.A. Sravnitel'nye rezul'taty otkrytoy robot-assistirovannoy i laparoskopicheskoy distal'noy rezektsii [Comparative results of open robot-assisted and laparoscopic distal pancreatic resection]. *Khirurgiya im. N. I. Pirogova – Surgery named after N.I. Pirogov*, 2015, no. 1, pp. 23–29.
72. Sial G.Z., Qazi A.Q., Yusuf M.A. Endoscopic cystogastrostomy: minimally invasive approach for pancreatic pseudocyst. *APSP J. Case Rep.*, 2015, vol 6, pp. 4.
73. Khat'kov I.E., Tsvirkun V.V., Izrailov R.E., Alikhanov R.B., Andrianov A.V. Pervyy opyt laparoskopicheskoy operatsii pri khronicheskom pankreatite [The First Experience with Laparoscopic Surgery in Chronic Pancreatitis Patients]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii – Annals of Surgical Hepatology*, 2014, no. 3, pp. 10–16.

Sled O.N., Krasnoyarsk inter-regional clinical hospital № 20, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Merzlikin N.V., Siberian State Medical University.

Sled N.Yu. (✉), Krasnoyarsk inter-regional clinical hospital № 20, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Popov A.E., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky.

Mendeleeva L.Ja., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Kosmachenko S.P., Krasnoyarsk inter-regional clinical hospital № 20, Krasnoyarsk, Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Tumakov I.O., Krasnoyarsk inter-regional clinical hospital № 20, Krasnoyarsk, Russian Federation.

✉ Sled O.N., e-mail: nsled@bk.ru.

Krasnoyarsk inter-regional clinical hospital № 20, 12, Instrumentalnuy St., Krasnoyarsk, 660123, e-mail: gkb20@mail.ru, ph. (391)-264-14-15.

Siberian State Medical University, 2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, e-mail: office@ssmu.ru, ph. (382-2)-90-11-01.

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky, 1, Partizana Geleznyuka St., Krasnoyarsk, 660022, e-mail: rector@krasgmu.ru, ph. (391)-228-08-60.

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ХИРУРГИИ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

Сысолятин П.Г.¹, Сысолятин С.П.², Байдик О. Д.³, Ильенко О.В.¹

¹ Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

² Клиника «Ортоспайн», г. Москва

³ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

РЕЗЮМЕ

В статье представлены основные этапы исторического развития хирургии височно-нижнечелюстного сустава. Показана эволюция методов лечения заболеваний и повреждений сустава. Кратко охарактеризованы основные работы отечественных и зарубежных авторов, оказавшие влияние на развитие хирургии височно-нижнечелюстного сустава.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: височно-нижнечелюстной сустав, анкилоз, артроскопия, обзор.

Заболевания и повреждения височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) известны с древности. Еще в 460–370 гг. до н. э. представителем известной коской медицинской школы Гиппократом были описаны особенности лечения повреждения челюстей. В так называемом гиппократовском корпусе описана клиника и лечение односторонних и двусторонних передних вывихов нижней челюсти [1]. Предложенный им метод вправления передних вывихов нижней челюсти применяется до настоящего времени. Об острых вывихах нижней челюсти кзади сообщалось еще в XIV в. Гюи де Шолиаком, XVI в. – Амбруазом Паре. По сообщению М.Б. Фабриканта (1943) [2], клиника, диагностика, методика вправления нижней челюсти при заднем вывихе была подробно описана значительно позднее, в 1888 г., Tiem. Он установил, что головка нижней челюсти при заднем вывихе смещается в *fossa tympanico-mastoideus*, границу которого кпереди составляет *tuberculum tympanicum*, кзади – *processus mastoideus*, медиально – *processus styloideus*. При таком смещении головка находится под костным отделом наружного слухового прохода. Этот вывих бывает преимущественно односторонним, как правило, наблюдается у женщин, поскольку головка нижней челюсти у них бывает меньших размеров,

чем у мужчин. Давно замечено, что острые вывихи нижней челюсти, особенно несвоевременно вправленные, из-за анатомических особенностей строения ВНЧС могут повторяться, приобретая характер привычных вывихов. Такие вывихи на протяжении многих лет пытались лечить бескровно с помощью различных аппаратов, ограничивающих движения нижней челюсти или впрыскивания в окружность сустава растворов йода, спирта. Эти методы, как и ушивание или укрепление суставной капсулы различными приемами, были малорезультативными и часто заканчивались рецидивами заболевания. Сообщения о применении эффективных методов хирургического лечения привычных вывихов появились только в конце XIX – начале XX вв.

В 1921 г. G.E. Konjetzny на съезде немецких хирургов сообщил о новом способе оперативного лечения привычного вывиха нижней челюсти методом артротомии и перемещения суставного диска кпереди с расположением его в качестве ограничителя между задней поверхностью суставного бугорка и суставной головкой [3]. Годом раньше оригинальный метод хирургического лечения привычных вывихов был разработан А. Lindemann [4], сущность которого сводилась к созданию препятствия для головки нижней челюсти путем расщепления скуловой дуги в области суставного бугорка. Важно отметить, что

✉ Байдик Ольга Дмитриевна, e-mail: olgabajdik@yandex.ru

при этом способе исключалась артротомия, существенно снижалась травматичность операции. В дальнейшем последовали многочисленные модификации этого метода, которые сводились к увеличению высоты суставного бугорка путем пересадки различных имплантатов [5–7].

В 1920 г. известный французский хирург L. Dufourmentel отмечал, что при первичных вывихах нижней челюсти могут наблюдаться не только смещение суставной головки, но и деформация суставного диска, что необходимо учитывать при лечении [8]. Он выделял два вида привычных вывихов ВНЧС: вывихи в верхней части сустава, так называемые мениско-темпоральные, и вывихи в нижней части сустава – кондило-менисковые. При втором варианте могут наблюдаться различные варианты степени выраженности смещения суставного диска вплоть до его деформации и рубцовых изменений. В некоторых случаях для устранения блокирования нижней челюсти автор предлагал производить менискэктомию.

Однако справедливости ради следует отметить, что еще в 1823 г. Соорег описал клиническую симптоматику переднего смещения суставного диска ВНЧС при травматических повреждениях [9]. Спустя полвека Т. Annodale (1887) такие признаки функциональных расстройств ВНЧС, как щелканье, блокирование, боль, связал с передним смещением суставного диска. Он считал, что причиной их развития является перерастяжение или разрыв суставных связок [10]. Согласно данным К. Воман (1947), удаление мышечкового отростка, резекцию и удаление суставного диска при артрозах ВНЧС начал проводить в 1883 г. Riedel [11]. Сам К. Воман провел 58 удалений суставного диска, из которых в 19 случаях диагностировал разрывы его в местах прикрепления. Морфологические исследования удаленных суставных дисков выявили их гиалиновую и фиброзную дегенерацию. На необходимость удаления суставного диска при блокировании сустава с целью восстановления его функции указывал также в 1909 г. Lanz [12]. Более того, он считал, что патологические процессы, развивающиеся в суставном диске, целесообразно выделить в отдельную нозологическую форму заболеваний ВНЧС. Естественно, отсутствие в то время объективных методов визуализации внутрисуставных структур затрудняли диагностику патологических процессов, связанных с изменениями суставного диска и связочно-капсулярного аппарата, и не позволяли проводить патогенетически обоснованную терапию.

Одним из тяжелых осложнений в эру отсутствия эффективных антибактериальных средств,

особенно при развитии гнойных процессов одонтогенной и отогенной этиологии и при повреждениях мышечкового отростка, было развитие анкилоза ВНЧС, который сопровождался выраженным нарушением подвижности нижней челюсти. Это осложнение, особенно при возникновении в детском возрасте, приводило не только к ограничению открывания рта, нарушению важнейших физиологических функций организма (питания, дыхания и др.), но и к развитию тяжелых деформаций лицевого скелета и требовало включения в комплекс лечебных мероприятий хирургических технологий. Анализ научных публикаций показал, что вплоть до середины XIX в., анкилозы ВНЧС лечили консервативными методами, сущность которых сводилась к длительному механическому разведению челюстей путем введения различных приспособлений между зубами, которые не давали стойких положительных результатов при фиброзных формах, не говоря уже о костных формах анкилоза. Так, в 1808 г. русский хирург И.Ф. Буш предложил для растяжения сведенного сустава использовать механическое растяжение с помощью созданного им аппарата.

По сообщению выдающегося немецкого хирурга Е. Bergman [13], впервые оперативное вмешательство по поводу ограничения подвижности нижней челюсти произвел в 1855 г. F. Esmarch. Автор с целью формирования ложного сустава произвел клиновидное иссечение кости в области тела нижней челюсти. Спустя два года Rizzoli выполнил подобную операцию, используя в отличие от F. Esmarch доступ со стороны полости рта. Эта операция в силу простоты и доступности нашла многочисленных последователей, вместе с тем широкое применение ее выявило ряд серьезных недостатков, которые были главным образом связаны с выключением из функции задней группы жевательных мышц, укорочением тела нижней челюсти, нарушениями прикуса.

В дальнейшем предлагались различные варианты операции с формированием ложного сустава в области угла или ветви нижней челюсти. При этом большинство хирургов отдавали предпочтение формированию ложного сустава в области верхней третьей ветви, то есть ближе к естественному суставу. Среди этих методов наибольшее распростра-



Профессор
Эрнст Бергман
(1836–1907)

нение получил метод, предложенный в 1878 г. F. König [14]. Этот метод основан на формировании нового сустава на месте естественного. Несмотря на технические трудности, опасность повреждения лицевого нерва и верхнечелюстной артерии, эта операция считалась физиологичной, обеспечивала лучшие функциональные результаты, длительное время относилась к методу выбора при лечении анкилозов ВНЧС. Однако в последующем изучение отдаленных результатов резекции сустава по методу F. König выявило большую долю рецидивов анкилозов.



Памятник Францу Кёнигу в госпитале Шарите в Берлине (1832–1910)

Как отмечает Г.П. Иоаннидис (1974), к концу XIX в. был уже накоплен значительный опыт оперативного лечения анкилозов ВНЧС [15], который показал недопустимость остеотомии и резекции кости в области тела и угла нижней челюсти из-за потери функции жевательных мышц и нарушений прикуса. Формирование нового сустава целесообразно производить в области верхней третьей ветви нижней челюсти. Однако иссечение кости в области ветви и мышечкового отростка не исключало рецидива заболевания, требовалась также дальнейшая разработка оперативных доступов к суставу, позволяющих снизить долю повреждений лицевого нерва.

Последующие разработки хирургического лечения анкилозов ВНЧС вплоть до середины XX в. по-прежнему сводились к формированию ложного сустава в области ветви нижней челюсти. При этом основное внимание уделялось профилактике рецидива заболевания путем разобщения остеотомированных костных фрагментов с помощью введения между ними различных биологических и небологических материалов. Впервые идея о целесообразности производить искусственную

интерпозицию мягких тканей для формирования псевдоартроза при хирургическом лечении анкилоза ВНЧС была высказана и клинически осуществлена A. Verneuil в 1860 г. [16]. Автор осуществил хирургическое лечение разработанным им методом 12 больных с анкилозами ВНЧС.

Helferich в 1894 г. при проведении операции по F. König для интерпозиции между костными фрагментами применил лоскуты из височной мышцы [17], Rochet (1896) – из жевательной мышцы [18]. В 1914 г. П.Г. Корнев, используя свободный кусок широкой фасции бедра, сложенной вдвое, отметил ряд преимуществ предложенной технологии в сравнении с интерпозицией мышц [19]. Упрощалась методика операции, можно было получить необходимый объем ткани, фасция легко «вживалась», надежно разобщая концы костных фрагментов.

В дальнейшем для интерпозиции между остеотомированными костными фрагментами использовались различные тканевые трансплантаты ауто-, алло- и ксеногенного происхождения (фасция с жиром, деэпителизированная кожа, *cutis- subcutis*, деэпидермизированный филатовский стебель, склеральная оболочка и др.).

Среди различных биологических материалов многие исследователи отдавали предпочтение хрящевым трансплантатам. Хрящ, сохраняя длительное время свою структуру, обеспечивал надежное разобщение костных фрагментов, выполнял одновременно в отличие от мягкотканых интерпозиционных биологических материалов опорную функцию, способствовал устранению микрогении [8, 20, 21].

Наряду с интерпозицией тканей предлагались и другие методы для надежности формирования ложного сустава, которые были основаны на попытке замедления процессов репарации со стороны остеотомированных фрагментов путем обработки их раневых поверхностей с помощью диатермокоагуляции, концентрированных растворов азотной кислоты, пиоцида [22, 23].

Несмотря на большое количество предложений по интерпозиции биологических материалов, направленных на изоляцию раневых поверхностей остеотомированных фрагментов нижней челюсти, частота рецидивов анкилозов по-прежнему оставалась большой и составляла 21–43% [23–26].

Следует отметить, что проблеме хирургического лечения анкилозов ВНЧС с давних пор большое внимание уделяли крупнейшие сибирские хирурги, в частности В.М. Мыш, Н.И. Берзнеговский, П.И. Тихов. В 1914 г. В.М. Мыш

предложил оригинальный доступ к ВНЧС путем резекции скуловой дуги и венечного отростка, который вошел во всемирно известное руководство «Оперативная хирургия» под редакцией Бира, Брауна и Кюммеля [27, 28]. П.И. Тихов в своем руководстве «Частная хирургия», изданном в 1916 г. в г. Петрограде, посвятил целую главу хирургии челюстного сустава [29]. С.Ф. Косых, с именем которого связана организация и деятельность первой и единственной в предвоенные годы клиники челюстно-лицевой хирургии в г. Томске на территории Сибири и Дальнего Востока, в 1943 г. успешно защитил докторскую диссертацию на тему «Анкилоз височно-нижнечелюстного сустава и его лечение» [24].



Коллектив кафедры хирургической стоматологии.
В центре заведующий кафедрой, профессор Степан
Фёдорович Косых. 1950 г.

С целью снижения числа рецидивов многие исследователи наряду с интерпозицией биоматериалов производили вытяжение нижней челюсти, параллельно решая задачу устранения недоразвития нижней челюсти. Надо отметить, что эта идея была высказана еще в 1893 г. E. Bergman, который после двусторонней остеотомии у больной с анкилозом осуществил перемещение нижней челюсти вперед с помощью специального ортопедического аппарата [13].

В нашей стране большой вклад в изучение проблемы лечения анкилоза, сочетающегося с недоразвитием нижней челюсти, внес А.А. Лимберг [20]. Еще в 1922 г. он начал производить вытяжение нижней челюсти, располагая в области моляров на стороне остеотомии распорку, а с 1949 г. для перемещения нижней челюсти в правильное положение он использовал металлический зажим, наложенный перед углом челюсти, а в качестве межкостной закладки применил дезэпидермизированный филатовский стебель. Интересным предложением было также использование для вытяжения нижней челюсти спиц Киршнера, ко-

торые, как правило, проводились через подбородочный отдел нижней челюсти [30–32]. Однако и эти методы не исключали полностью рецидив патологического процесса, кроме того, после операции оставались выраженные косметические нарушения лица и прикуса.

Середина XIX в. характеризуется активным внедрением в медицину синтетических полимеров, которые наряду с имплантацией в восстановительной хирургии получают распространение и в качестве интерпозиционных материалов при хирургическом лечении анкилозов ВНЧС [33–39]. Однако использование этих материалов не позволило решить проблему рецидива анкилозов. По данным Н.Н. Каспаровой и соавт. (1981), материалы на основе полимеров в большинстве наблюдений были «сильным раздражителем процессов костеобразования, вызывая ее бурный рост, особенно нежелательно применять пластмассу в период возрастной перестройке кости» [34].

Начиная с 1960-х гг. в клиническую практику активно начинают внедряться принципиально новые методы хирургического лечения анкилозов ВНЧС, при которых предусматривалось не только восстановление подвижности нижней челюсти, но и одномоментное исправление ее положения с удлинением ветви. Недоразвитие нижней челюсти наблюдается при анкилозировании сустава в детском возрасте, степень выраженности которой зависит не только от возраста ребенка, но и давности заболевания. Как отмечают большинство хирургов, особенностью анкилоза ВНЧС является частое развитие его в детском возрасте.

Идея замены анкилозированного участка нижней челюсти, в частности мышечкового отростка нижней челюсти другой костью, была высказана еще в 1909 г. Badenheimer [15]. У ребенка с анкилозом, осложненным микрогенией, он произвел замещение резецированного мышечкового отростка четвертой метатарзальной костью с суставной головкой. Подобная методика была опубликована в 1924 г. Klapp и Ernst, которые также для удлинения нижней челюсти у детей с анкилозами ВНЧС использовали IV метатарзальную кость. R.O. Dingman (1971) считал, что дистальный конец IV метатарзальной кости в связи с тем, что он покрыт суставным хрящом, подходит для реконструкции мышечкового отростка нижней челюсти [40]. В дальнейшем для замены мышечкового отростка использовались неvascularизированные костные трансплантаты различной структуры (костно-хрящевые реберные, трансплантаты из гребня подвздошной кости и др.), среди которых предпочтение отдавалось отрезку ребра

вместе с хрящом [41–43]. Хрящевой участок аутоотрансплантата позволял сформировать головку нижней челюсти, исключал сращение ее с раневой поверхностью остеотомированного участка кости, обеспечивал восстановление мышечкового отростка и необходимое удлинение ветви нижней челюсти. Впервые на целесообразность использования костно-хрящевого реберного аутоотрансплантата для реконструкции мышечкового отростка нижней челюсти указывал один из основоположников челюстно-лицевой хирургии еще в 1920 г англичанин Н. Gilles. В нашей стране одним из первых реберно-хрящевой аутоотрансплантат для реконструкции мышечкового отростка нижней челюсти при анкилозе ВНЧС в 1964 г. применил проф. А.М. Никандров [41]. Следует отметить, что реберно-хрящевые аутоотрансплантаты и сегодня достаточно широко используются в реконструктивной хирургии ВНЧС [41, 45].



Профессор Анатолий Михайлович Никандров
в операционной

В эти же годы наряду с аутокостью для реконструкции мышечкового отростка нижней челюсти после резекции анкилозированного участка кости начинают активно использоваться костно-хрящевые и костные аллотрансплантаты [15, 34, 46–48]. Развитию этого направления во многом способствовали успехи в области консервации костной и хрящевой тканей. Проведенные многочисленные исследования в ортопедо-травматологической практике показали, что консервация костных трансплантатов методом глубокого замораживания и лиофилизации позволяет снизить их антигенность, сохранить необходимые остеопластические свойства. В 1974 г. Г.П. Иоаннидис [15] обобщил опыт использования костно-хрящевых реберных аллотрансплантатов у 34 больных с анкилозами ВНЧС. У всех больных в отдаленные

сроки после операции отмечено восстановление функции жевания, рецидива заболевания не выявлено ни у одного больного.

В нашей стране популяризации этого метода во многом способствовали фундаментальные исследования Н.А. Плотникова и его учеников [49]. В 1966 г. Н.А. Плотников и А.М. Ткаченко предложили для восстановления подвижности нижней челюсти и ее удлинения использовать ортотопический аллотрансплантат ветви с головкой нижней челюсти, консервированной методом лиофилизации. После остеотомии ветви и удаления костного конгломерата производилось формирование суставной ямки в верхнем отделе костного конгломерата на уровне ее естественного расположения. Пересадка суставного конца осуществлялась вместе с частью ветви или тела в зависимости от степени выраженности микрогении. Этот метод позволял сформировать сустав на месте его естественного расположения, обеспечивал устранение микрогении и снижал долю рецидива анкилоза [49]. Позже методы артропластики при анкилозе ВНЧС значительно усовершенствованы А.А. Никитиным и обобщены им в докторской диссертации в 1987 г. [50]. Автор предложил при фиброзных анкилозах использовать лиофилизированный аллогенный полусустав с включением нижнего отдела сустава с суставным диском. Для устранения костных и особенно рецидивирующих анкилозов он рекомендовал производить пересадку полного сустава, содержащего суставную ямку с частью височной кости и суставным покрытием, головку нижней челюсти, суставной диск, капсулу и интракапсулярные связки.

Частая резорбция свободно пересаженных не-васкуляризированных трансплантатов, особенно аллогенного происхождения, привели к целесообразности пересадки не-васкуляризированных тканей (метатарзальных костей, малоберцовой кости, ребра на зубчатой передней мышце и др.). В 1985 г. Z. Ting et al. описали технологию пересадки II метатарзальной кости на микрососудистых анастомозах у четырех больных с анкилозами ВНЧС [51]. У всех больных достигнуто восстановление функции сустава. В дальнейшем на целесообразность использования васкуляризированной метатарзальной кости для реконструкции ВНЧС указывали многие хирурги [52–55]. Однако эти операции технически сложны,



Профессор
Николай
Алексеевич
Плотников
(1922–1998)

требуют дорогостоящего оборудования и высокой квалификации хирурга, приводят к нарушению функции стопы, что ограничивает их применение в клинической практике. Артропластика аллогенными тканями, включая пересадку полного сустава, также не получила распространения из-за частого осложнения, обусловленного резорбцией трансплантата и иммунологического конфликта.

Следующим важным этапом в хирургии анкилозов ВНЧС явилась разработка методов его эндопротезирования. Развитию этого направления, по данным Д.Ф. Вильямса и Р. Роуфа (1978), D.H. Morgan et al. (1982), во многом способствовали фундаментальные исследования по созданию новых сплавов, которые легли в основу имплантационной хирургии [56, 57]. Исследования главным образом проводились в травматологии и ортопедии и касались проблемы не только стабильного остеосинтеза, но и замены костей и суставов имплантационными металлическими материалами. В эти годы создаются сплавы, устойчивые к коррозии в жидких средах организма: нержавеющая сталь, содержащая молибден (виталлиум), сплав кобальта, хрома, молибдена и тантала. В ортопедии появляются сообщения о частичной и полной замене тазобедренного и других суставов эндопротезами из хромокобальтовой стали. В эти годы появляются попытки создания имплантатов для постоянного эндопротезирования нижней челюсти. B.S. Freeman (1948), J.J. Conley (1951) и др. предложили использовать специальные протезы из виталлиума, которые укреплялись болтами и винтами с резецированными фрагментами нижней челюсти [58, 59].

Одним из основателей реконструктивной хирургии ВНЧС методом эндопротезирования явля-

ется американский хирург R.W. Christensen [60]. Впервые эндопротезирование ВНЧС по поводу анкилоза он произвел в 1953 г., а несколько позднее (в 1963 г.) в американском ортопедическом журнале опубликовал материалы о реконструкции суставной впадины протезом из виталлиума при оперативных вмешательствах по поводу анкилоза [60]. В последующие годы им с учетом современных имплантационных материалов, в частности титана и его сплавов, разработаны многочисленные варианты титановых протезов ВНЧС, технологические аспекты оперативных вмешательств, включая тотальное эндопротезирование, показания к его применению. В 2004 г. R.W. Christensen обобщил 52-летний опыт эндопротезирования ВНЧС [61]. По данным многочисленных исследований, эндопротезирование по поводу анкилозов ВНЧС имеет следующие преимущества: наблюдается быстрое восстановление функции сустава, снижается травматичность операции, особенно при тотальном эндопротезировании, исключается реанкилозирование. Развитию этого направления во многом способствовало внедрение материалов из титана и его сплавов, которые обладают биосовместимостью с тканями организма, имеют модуль упругости, близкий к модулю упругости кости. Важным свойством его является образование на поверхности имплантата оксидной пленки, стабильной в средах организма.

Проведенные в последние годы исследования показали, что важным условием для успешного эндопротезирования суставов является не только биохимическая, но и биомеханическая совместимость имплантата с тканями организма. С точки зрения биомеханики, оптимальный имплантат по своим свойствам должен быть подобен биологической ткани, то есть обладать эластичностью. Такие свойства имеет новый класс материалов с памятью формы, созданный в Томском медико-инженерном центре [62]. Имплантированные в организм конструкции из этих сплавов деформируются в соответствии с закономерностями эластического поведения тканей организма и обеспечивают длительное гармоничное функционирование. В частности, соответствие модуля эластичности эндопротеза из сплавов с памятью формы и эластичности костной ткани приводит к тому, что при нагрузке эндопротез работает в резонанс с костной тканью. Длительность функционирования эндопротеза во многом определяется также его структурой, наличием пористости, близкой к замещаемому сегменту кости. Необходимо также отметить, что интеграция эндопротеза с тканевыми структурами во мно-



Профессор R.W. Christensen во время операции

гом зависит не только от величины пор, но и от их характера. Важно наличие проницаемой пористости благодаря капиллярному эффекту, обеспечивающей оптимальные условия для врастания в поры тканевых структур и, в частности, остеогенной ткани. Наличие проницаемой пористости не только обеспечивает оптимальную остеоинтеграцию эндопротеза с костным ложем реципиента за счет врастания костных структур в его поры со стороны опилов кости, но и позволяет регулировать интенсивность и полноценность процессов костеобразования в порах имплантата за счет насыщения их биологически активными материалами. Накопленный положительный клинический опыт реконструкции ВНЧС эндопротезами на основе сверхэластичных пористых материалов с памятью формы свидетельствует о перспективности их внедрения в клиническую практику [63–65].

В последние годы наряду с титановыми имплантатами интерес проявляется к керамическим материалам. Главным достоинством керамических имплантатов является их биоинертность, наличие хорошей остеоинтеграции с костными структурами. Наряду с алюминиооксидной и углеродной керамиками особое внимание уделяется биокерамическим материалам на основе гидроксилатапата и трикальцийфосфата.

Несомненным достижением последних 15–20 лет при лечении костных анкилозов, сопровождающихся деформациями лицевого черепа, является создание компьютерных технологий планирования операции при тотальном и частичном эндопротезировании ВНЧС. Трехмерная реконструкция, выполненная с помощью многосрезовой спиральной компьютерной томографии, позволяет создать лазерную стереографическую модель лицевого черепа и по нему изготовить оптимальный эндопротез или биопротез для реконструкции сустава [14, 63, 66].



Александр Александрович
Лимберг
(1894–1974)

При выполнении оперативных вмешательств на ВНЧС одной из центральных проблем была и до настоящего времени остается проблема выбора оптимального доступа к суставу. Это обусловлено не только сложным строением самого сустава, но и прилежащих анатомических структур к нему. По сообщению А.А. Лимберга, к 1933 г. было

предложено не менее 20 различных разрезов для обнажения сустава [18]. Доступы могут быть разделены на преддужные, подчелюстные, зачелюстные, заушные, внутриушные, подскуловые, внутриротовые и комбинированные. Выбор доступа в каждом конкретном случае зависит от многих факторов. Главными требованиями при проведении доступа являются обеспечение не только хорошего обзора операционного поля, исключение повреждения ветвей лицевого нерва, околоушной слюнной железы, сосудов, но и хорошего эстетического результата [29, 34, 60, 67–69].

Анализ специальной литературы свидетельствует, что вплоть до второй половины XX в. оперативные вмешательства на ВНЧС в основном выполнялись по типу открытой хирургии, которая показана при лечении повреждений, анкилозов и опухолей, требующих проведения серьезных реконструктивных вмешательств. К сожалению, открытая хирургия (путем артротомии) из-за травматичности малоприменяема при таких широко распространенных патологических процессах ВНЧС, к которым относятся патология суставного диска, остеоартрозы и артриты. В связи с этим оставались практически неразработанными малотравматичные оперативные вмешательства на суставном диске, синовиальной оболочке, головке нижней челюсти, связочно-капсулярном аппарате.

Развитию этого направления в 1980-е гг. во многом способствовала активная разработка щадящих эндоскопических технологий, получивших широкое распространение в различных разделах хирургии. Причем появление микроартроскопов и микрохирургических инструментов сделало реальным внедрение их в хирургию ВНЧС. В 1975 г. японский хирург М. Onishi сообщил о первом опыте артроскопии ВНЧС [70]. В последующие годы артроскопия получила быстрое распространение в хирургии ВНЧС.

Наряду с разработкой специальной аппаратуры и инструментария развитию этого направления во многом способствовало внедрение в эти годы в клиническую практику революционных методов лучевой диагностики, к которым прежде всего следует отнести компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ). КТ позволила осуществлять визуализацию костных



Профессор Masatoshi Onishi

изменений на ранних этапах их поражения, МРТ стала методом выбора при оценке мягкотканых структур ВНЧС и открыла новые возможности в диагностике патологических изменений суставного диска и связочно-капсулярного аппарата. Ранняя диагностика внутрисуставных нарушений с помощью КТ и МРТ в сочетании с видео-эндоскопией позволили разработать методы малоинвазивной закрытой хирургии ВНЧС, к которым относятся артроцентез с лаважом, разрушение внутрисуставных спаек, репозиция и фиксация суставного диска, синовэктомия, удаление остеофитов [64, 65, 71–73].

В последние годы наряду с эндоскопической хирургией широкое применение при лечении воспалительно-дегенеративных и патологических процессов, связанных со смещением суставного диска, получил метод артроцентеза ВНЧС. Популяризации этого метода во многом способствовали исследования D.W. Nitzan et al. (1991) [74]. Заведующий отделением челюстно-лицевой хирургии больницы им. Святого Винсента при Мельбурнском университете G. Dimitroulis (2013), основываясь на многолетнем опыте, назвал этот метод лечения ранних внутрисуставных расстройств ВНЧС одним из крупнейших достижений в челюстно-лицевой хирургии и стоматологии [75]. Метод имеет ряд существенных достоинств: обладает малой инвазивностью, прост в техническом выполнении, не требует дорогостоящих материалов, может быть выполнен под местной анестезией в амбулаторных условиях. Он позволяет вывести продукты метаболизма и медиаторы воспаления из полости сустава, при необходимости разрушить формирующиеся внутрисуставные спайки, осуществить мобилизацию суставного диска, ввести в сустав лекарственные средства (кортикостероиды, препараты гиалуроновой кислоты, обезболивающие средства). Многочисленные исследования показали, что артроцентез может быть успешно использован при распространенных заболеваниях ВНЧС, связанных с воспалительно-дегенеративными процессами, при устранении острого и хронического блокирования сустава, обусловленных передним смещением суставного диска, лечении остеоартритов различной этиологии, травматических гемартрозов и других патологических состояний сустава. Высокая эффективность артроцентеза, особенно в сочетании с введением гиалуроновой кислоты во внутрисуставное пространство, комбинацией с физиотерапией, лечебной физкультурой и другими консервативными методами при минимальном риске обеспечивает повышение эффективности

лечения пациентов, страдающих воспалительно-дегенеративными и другими внутрисуставными расстройствами, и делает этот метод методом выбора в повседневной клинической практике. Как справедливо указывают D. Nitzan, A. Rois-entul (2013,) по их опыту, основанному на многолетнем клиническом материале, артроцентез и артроскопия ВНЧС показаны при суставной боли с ограничением открывания рта, кондилотомии, а открытые операции на ВНЧС – при тяжелом остеоартрите, сопровождающимся выраженной деформацией головки нижней челюсти, при анкилозах, тяжелых травматических повреждениях и опухолевых процессах [68].

Следует отметить, что хирургия ВНЧС до настоящего времени, несмотря на известные успехи челюстно-лицевой хирургии, остается одним из мало разработанных ее разделов. Необходимы дальнейшие поиски заменителей суставного диска, внутрисуставных связок, биологически и биомеханически совместимых материалов для частичного и полного протезирования ВНЧС. В этом плане большие надежды возлагаются на клеточные технологии, использование биологических стимуляторов, оказывающих эффективное воздействие на репаративные процессы тканевых структур сустава [76, 77]. Как свидетельствует сообщение J.R. Salash et al. (2015), сегодня тканевая инженерия опорно-двигательного аппарата продвинулась к стадии, когда она имеет возможность спроектировать анатомические компоненты ВНЧС [78].

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Mylonas A., Tzerbos F.H. Cranio-maxillofacial surgery in Corpus Hippocraticum // J. Cranio-Maxillofac. Surg. 2006. V. 34. № 3. P. 129–134.
2. Фабрикант М.Б. Патология челюстно-височного сустава: учебник хирургической стоматологии. М., 1943. С. 315–330.
3. Konjetzny G.E. Die operative Behandlung der habituellen Unterkiefer luxation // Arch. f. klin. Chir. 1921. Bd.110. H. 4. S. 681–692.
4. Lindemann A. Chirurgische Behandlung der Erkrankungen des Kiefer – gelenkes // Zschr. F. Stomatologie. 1925. V. 23. S. 395.
5. Ильин В.А. Новый остеопластический способ лечения передних привычных вывихов челюстно-височных суставов // Стоматология. 1955. № 6. С. 46.

6. *Райер А.Э.* Вывихи нижнечелюстного сустава вперед и новый способ лечения привычных вывихов // Сов. стомат. 1934. № 3. С. 29–38.
7. *Фридляндер И.Б.* Вывихи и подвывихи нижней челюсти: дис. ... канд. мед. наук. М., 1946. 144 с.
8. *Dufourmentel L.* Chirurgie de l'articulation temporo-maxillaire. Paris Masson, 1920. 146 p.
9. *Cooper A.* Treatise on dislocations and fractures of the joints. London, 1823.
10. *Annodale T.* Displacement of the interarticular cartilage of the lower jaw and its treatment by operation // Lancet. 1887. № 1. P. 411–419.
11. *Boman K.* Temporomandibular joint arthrosis and its treatment by extirpation of the disk // Acta Chir. Scand. 1947. V. 21. Suppl. 118. P. 95–98.
12. *Lanz O.* Discitis mandibularis // Zentralbl Chir. 1909. V. 36. P. 289–291.
13. *Руководство по практической хирургии* / под ред. Э. Бергмана. М., 1901. 918 с.
14. *König F.* Die Kieferklemme in Folge von entzündlichen Prozessen im Kiefergelenk und deren Htilung Gelenkresektion // Dtsch. Z. Chir. 1878. № 10. S. 26–32.
15. *Иоаннидис Г.П.* Анкилоз височно-нижнечелюстного сустава и микрогения. Ташкент: Медицина, 1974. 207 с.
16. *Verneuil A.* De la creation d'une fausse articulation par section ou resection partielle de l'os maxillaire inferieure comme moyen de remedier a l'ankylose vraie ou fausse de la machoire inferieure // Arch. Gen. Med. 1960. V. 15. P. 174–179.
17. *Helferich* Ein neues Operationsverfahren zur Heilung der knöchernen Kiefergelenkankylose // Arch. Klin. Chir. 1894. Bd. 48. S. 864–890.
18. *Rochet.* Traitement de l'ankylose temporo-maxillaire // Archives provinciales de Chir. 1896. № 3. P. 111–115.
19. *Корнев П.Г.* Оперативное лечение истинных анкилозов нижней челюсти при свободной пересадке фасции // Хирургический архив. 1934. № 2. С. 272–277.
20. *Лимберг А.А.* Новый способ оперативного лечения повторных анкилозов нижней челюсти // Вестн. хир. 1949. № 4. С. 49–53.
21. *Обухова Л.М.* Применение трупного хряща при лечении анкилоза челюстно-височного сустава с одномоментной коррекцией челюсти // Стоматология. 1950. № 3. С. 48–49.
22. *Бернадский Ю.И.* О применении плексигласа в челюстно-лицевой хирургии // Стоматология. 1953. № 5. С. 28–30.
23. *Великанова М.М.* Анкилоз нижнечелюстного сустава: дис. ... д-ра мед. наук. Горький, 1938. 322 с.
24. *Косых С.Ф.* Анкилоз челюстно-височного сустава и его лечение: дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 1942. 491 с.
25. *Медведев П.М.* Современные задачи и методы лечения при анкилозе челюстного сустава: дис. ... канд. мед. наук. Л., 1953. 325 с.
26. *Шульман И.А.* Клинико-морфологические данные при анкилозах нижнечелюстного сустава: дис. ... д-ра мед. наук. М., 1949. 78 с.
27. *Мыш В.М.* Новый способ оперативного лечения при двустороннем анкилозе нижней челюсти // Хир. архив Вельяминова. 1914. № 5. С. 573–560.
28. *Кениг Ф., Лексер Э., Вреде А.* Оперативная хирургия. III. Операции на лицевой части головы; под ред. Бира, Брауна, Кюммеля. Москва, Ленинград: Государственное изд-во, 1930. С. 31–723.
29. *Тихов П.И.* Частная хирургия. Т. 1. Петроград: Практическая медицина, 1916. С. 319–323.
30. *Березнеговский Н.И.* О мобилизации анкилозированных суставов // Нов. хирург. архив. 1925. Т. 6, кн. 4, № 24. С. 252–260.
31. *Hinds E.C., Silbs A.H.* Cartilage block arthroplasty for the correction of temporomandibular joint disturbances // Amer. J. Surg. 1959. V. 98. P. 12–18.
32. *Longaere J.J., Gilby R.F.* Further observation on the use of autogenous cartilage graft in arthroplasty of the temporomandibular joint // Plast. Reconstr. Surg. 1952. V. 10. P. 238–240.
33. *Варшавский Л.О.* Анкилозы нижнечелюстного сустава, их хирургическое лечение и отдаленные результаты // Стоматология. 1952. № 2. С. 36–40.
34. *Каспарова Н.Н., Колесов А.А., Воробьев Ю.И.* Заболевания височно-нижнечелюстного сустава у детей и подростков. М.: Медицина, 1981. 160 с.
35. *Рудько В.Ф., Каспарова Н.Н.* Об оперативном лечении анкилозов височно-нижнечелюстного сустава // Стоматология. 1956. № 5. 24–27.
36. *Семенченко Г.И.* Анкилоз нижнечелюстного сустава и его лечение. Киев, 1951. 72 с.
37. *Энтин Д.А.* Отдаленный результат операции по поводу повторного анкилоза нижней челюсти с межкостной закладкой пластмассы // Вест. хир. 1949. № 5. С. 59.
38. *Eggers G.W.N.* Arthroplasty of temporomandibular joint in children with interposition of tantalum foil: a preliminary report // Bone joint Surg. 1946. V. 28. P. 603–606.
39. *Small J., Brown S., Kobernick S.* Teflon and silastic for mandibular replacement experimental studies and reports of cases // J. Oral. Surg. 1964. V. 22. P. 377–390.
40. *Dingman R.O.* Reconstruction of both mandibular condyles with metatarsal Bone grafts // Plast. Reconstr. Surg. 1971. V. 47. P. 594.
41. *Никандров А.М.* О лечении анкилоза височно-нижнечелюстного сустава у детей и подростков // Теория и практика стоматологии. Вып. 15. С. 202–206.
42. *Савицкий В.А.* Пластика реберным аутооттрансплантатом с хрящевой частью у детей с анкилозом височно-нижнечелюстного сустава // Тр. V Всесоюзного съезда стоматологов. М., 1968. С. 195–198.
43. *Ware W., Taylor R.* Growth center transplantation to replace damaged mandibular condyles // J. Amer. Dent. Ass. 1966. V. 73. P. 128–137.
44. *Politis C., Fossion E., Bossuyt M.* The use of costochondral grafts in arthroplasty of temporomandibular joint // J. Craniomaxillofac. Surg. 1987. V. 15. P. 345–354.

45. Wen-Ching Ko. E. Temporomandibular joint reconstruction in children costochondral grafts // J. Oral Maxillofac. Surg. 1999. V. 57. P. 789–798.
46. Знаменский В.И. Закрепление нижней челюсти у детей при операции устранения анкилоза и микрогении хрящевым гомотрансплантатом // Вопросы стоматологии. Вып. 68. Л., 1968. С. 86–89.
47. Петерсон Б.Е. Гомопластика челюстного сустава при последствиях огнестрельного повреждения путем трансплантации головки бедра от трупа новорожденного ребенка: сб. научн. работ Горьковского института стоматологии и ортопедии. Горький, 1960. Вып. 4. С. 257–260.
48. Титова А.Т. Хирургическое лечение микрогении в детском и юношеском возрасте. Л.: Медицина, 1975. 183 с.
49. Плотников Н.А. Костная пластика нижней челюсти. М.: Медицина, 1979. 270 с.
50. Никитин А.А. Артропластика височно-нижнечелюстного сустава (экспериментально-клиническое исследование): дис. ... канд. мед. наук. М., 1987. 314 с.
51. Ting Z., Chang T., Wang T. Vascular metatarsophalangeal to ankylosed temporomandibular joint replacement // Ann. Plast. Surg. 1985. V. 15. P. 497–500.
52. Bond S.E., Saeed N.R., Cussons P.D., Watt-Smith S.R. Reconstruction of temporomandibular joint by the free vascularised second metatarsal // Brit. J. Oral and Maxillofac. Surg. 2004. V. 42. P. 241–245.
53. Dierks E.J., Buebler M.D. Complete replacement of the temporomandibular joint with a microvascular transfer of the second metatarsal – phalangeal joint // Oral Maxillofac. Surg. Clin. North. Am. 2000. № 12. P. 139–140.
54. Ozcan M., Akin S., Ozbek S. et al. Temporomandibular joint reconstruction with free microvascular transfer of the metatarsophalangeal joint: a case report // Microsurgery. 1998. V. 18. P. 152–155.
55. Vikki S.K., Hukki J., Nietosvarra Y., Hurmerinta K. Microvascular temporomandibular joint and mandibular ramus reconstruction in hemifacial microsomia // J. Craniofac. Surg. 2002. V. 13. P. 809–815.
56. Вильямс Д.Ф., Роуф Р. Имплантаты в хирургии. М., Медицина, 1978. 552 с.
57. Morgan D.H., Youse L.R., Hall W.P., Vamvas J. Diseases of the temporomandibular apparatus a multidisciplinary approach. St. Louis, Toronto: Mosby, 1982. 659 p.
58. Freeman B.S. The use of vitallium plates to maintain function following resection at the mandible // Plastic Reconstr. Surg. 1948. № 1. P. 73–78.
59. Conley J.J., Rack G.T. Surgical treatment of malignant tumors of the inferior alveolus and mandible // Arch. Otolaryngol. 1949. V. 50. P. 513–540.
60. Christensen R.W. The correction of mandibular ankylosis by arthroplasty and insertion of a cast Vitallium glenoid fossa // Am. J. Orthop. 1963. V. 48. P. 28–34.
61. Christensen R.W. The History of the Christensen Mandibular end TMJ Alloplastic Reconstruction // TMJ Journal. 2004. V. 3. № 6. P. 1–19.
62. Сысолятин П.Г., Гюнтер В.Э., Сысолятин С.П. и др. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы. Имплантаты с памятью формы в челюстно-лицевой хирургии. Томск: МИЦ, 2012. 384 с.
63. Радкевич А.А., Гантимуров А.А., Гюнтер В.Э. Устранение височно-нижнечелюстных анкилозов, сочетающихся с нижнечелюстной микрогнатией, с применением эндопротезов из пористого никелида титана // Институт стоматологии. 2013. № 2. С. 30–33.
64. Сысолятин С.П., Сысолятин П.Г. Эндоскопические технологии в челюстно-лицевой хирургии. М.: Медицина, 2005. 144 с.
65. Сысолятин П.Г., Новиков А.И., Сысолятин С.П. Сравнительная оценка оперативных доступов к височно-нижнечелюстному суставу // Стоматология. 2007. № 5. С. 35–39.
66. Jones R.H. B. The use of virtual planning and navigation in treatment of temporomandibular joint ankylosis // Austral. Dent. J. 2013. V. 58. P. 358–367.
67. Коробков В.И. Анкилозы нижней челюсти и их лечение: автореф. ... дис. канд. мед. наук. Харьков, 1952. 14 с.
68. Манфредини Д. Височно-нижнечелюстные расстройства. Современные концепции диагностики и лечения. М: Азбука, 2013. 500 с.
69. Dolwick M.F., Sanders B. TMJ Internal Derangement and Arthrosis: Surgical Atlas. St. Louis, MO: Mosby, 1985. с.
70. Onishi M. Arthroscopy of temporomandibular joint // J. Jpn. Stomat. 1975. V. 42. P. 207–213.
71. Holmlund A., Helsing G. Arthroscopy of temporomandibular joint: an autopsy study // Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 1985. V. 14. P. 169.
72. McCain J.P. Principles and practice of temporomandibular joint Arthroscopy. New York: Mosby, 1996. 186 p.
73. Murakami K., Matsuki M., Iizuka T., Ono T. Recapturing the persistent anteriorly displaced disk by pumping and hydraulic to the upper joint cavity of the temporomandibular joint // J. Craniomand. Pract. 1987. V. 5. P. 17–24.
74. Nitzan D.W., Dolwick M.F., Martinez G.A. Temporomandibular joint Arthrocentesis: a simplified treatment for severe, limited mouth opening // J. Oral Maxillofac. Surg. 1991. V. 49. P. 1163–1167.
75. Dimitroulis G. Comparison of the outcomes of three surgical treatments for end-stage temporomandibular joint disease // Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2014. Vol. 43. P. 980–989. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2014.02.004>.
76. Байдик О.Д., Титаренко М.А., Сысолятин П.Г. Тканевая инженерия в стоматологии // Стоматология. 2015. № 2. С. 65–68. Doi:10.17116/stomat201594265-68
77. Salash J.R., Hossameldin R.H., Almarza A.J., Chou J.C., McCain J.P., Mercuri L.G., Wolford L.M., Detamo-

re M.S. Potential Indications for Tissue Engineering in TMJ Surgery // J. of Oral and Maxillofac. Surg. 2015. Available at: <http://doi.org/10.1016/j.joms.2015.11.008>.
78. Utreja A., Dymant N.A., Yadav S., Villa M.M., Li Y.,

Jiang X., Nanda R., Rowe D.W. Cell and matrix response of temporomandibular cartilage to mechanical loading // Osteoarthritis and Cartilage. 2015. xxx. P. 1–10. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2015.08.010>

Поступила в редакцию 19.02.2016 г.

Утверждена к печати 15.03.2016 г.

Сысолятин Павел Гаврилович – заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Новосибирского государственного медицинского университета (г. Новосибирск).

Сысолятин Святослав Павлович – д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением клиники «Ортоспайн» (г. Москва).

Байдик Ольга Дмитриевна (✉) – д-р мед. наук, доцент кафедры стоматологии СибГМУ (г. Томск).

Ильенко Оксана Валерьевна – ассистент кафедры госпитальной хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Новосибирского государственного медицинского университета (г. Новосибирск).

✉ Байдик Ольга Дмитриевна, e-mail: olgabaidik@yandex.ru

Новосибирский государственный медицинский университет, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52, e-mail: rector@ngmu.ru

Клиника «Ортоспайн», 125252, г. Москва, пр. Березовой рощи, 12, e-mail: info@orthospine.ru

Сибирский государственный медицинский университет, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2, e-mail: office@ssmu.ru, тел. (382-2)-90-11-01.

HISTORY OF SURGERY TEMPOROMANDIBULAR JOIN

Sysolyatin P.G.¹, Sysolyatin S.P.², Baydik O.D.³, Il'enok O.V.¹

¹ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

² Clinic Orthospine, Moscow, Russian Federation

³ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

The article presents the main stages of the historical development of the temporo-mandibular joint surgery. It was shown the evolution of treatments for diseases and injuries of joints. It summarizes the main work of domestic and foreign authors that influenced the development of surgery of the temporo-mandibular joint.

KEY WORDS: temporomandibular joint, ankylosis, arthroscopy, review.

Bulletin of Siberian Medicine, 2016, vol. 15, no. 2, pp. 98–111

References

1. Mylonas A., Tzerbos F. H. Cranio-maxillofacial surgery in Corpus Hippocraticum // J. Cranio-Maxillofac. Surg. 2006. V. 34. № 3. P. 129–134.
2. Fabrikant M.B. Pathology maxillo-temporal joint. Text-book of Operative Dentistry. Moscow, 1943. pp. 315–330 (in Russian).
3. Konjetzny G.E. Die operative Behandlung der habituellen Unterkiefer luxation // Arch. f. klin. Chir. 1921. Bd.110. H. 4. S. 681–692.
4. Lindemann A. Chirurgische Behandlung der Erkrankungen des Kiefer - gelenkes // Zschr. F. Stomatologie. 1925. V. 23. S. 395.
5. Ilyin V.A. New osteoplastic method of treating anterior dislocation of the usual jaw-temporal joint //

- Stomatologiya, 1955, no 6, p. 46 (in Russian).
6. Rauer A.E. Dislocation temporomandibular joint forward a new way to treat habitual dislocations // Sov. Dental., 1934, no. 3. pp. 29-38 (in Russian).
 7. Friedlander I. B. Dislocations and subluxations of the mandible. Diss. Cand. med. sci. Moscow, 1946. 144 p. (in Russian).
 8. Dufourmentel L. Chirurgie de l'articulation temporo-maxillaire. Paris Masson, 1920. 146 p.
 9. Cooper A. Treatise on dislocations and fractures of the Joints. London, 1823.
 10. Annodale T. Displacement of the interarticular cartilage of the lower jaw and its treatment by operation // Lancet. 1887. N. 1. P. 411-419.
 11. Boman K. Temporomandibular joint arthrosis and its treatment by extirpation of the disk // Acta Chir. Scand. 1947. V. 21. Suppl. 118. P. 95-98.
 12. Lanz O. Discitis mandibularis // Zentralbl Chir. 1909. V. 36. P. 289-291.
 13. Guidelines for practical surgery / Ed. E. Bergman. Moscow, 1901. 918 p. (in Russian).
 14. Konig F. Die Kieferklemme in Folge von entzündlichen Prozessen im Kiefergelenk und deren Htilung Gelenk-resektion // Dtsch. Z. Chir. 188. № 10. S. 26-32.
 15. Ioannidis G. P. Ankylosis of the temporomandibular joint and microgeny. Tashkent, Medicine Publ., 1974. 207 p. (in Russian).
 16. Verneuil A. De la creation d une fausse articulation par section ou resection partielle de l os maxillaire inferieure comme meyen de remedier a 12 ankylose vraie ou fausse de la machoire inferieure // Arch. Gen. Med. 1960. V. 15. P. 174-179.
 17. Helferich Ein neues Operationsverfahren zur Heilung der knochernen Kiefergelenkankylose // Arch. Klin. Chir. 1894. Bd. 48. S. 864-890.
 18. Rochet Traitement de l'ankylose temporo-maxillaire // Archives provinciales de Chir. 1896. № 3. P. 111-115.
 19. Kornev P.G. Surgical treatment of true ankylosis of the mandible at the free transplant fascia // Surgical archive, 1934, no 2, pp. 272-277 (in Russian).
 20. Limberg A.A. New way to treat recurrent ankylosis operational mandible // Vestn. Surgery, 1949, no 4, pp. 49-53 (in Russian).
 21. Obukhov L.M. Application cadaver cartilage in the treatment of ankylosis of the jaw-temporal joint with simultaneous correction of jaw // Stomatologiya, 1950, no. 3, pp. 48-49 (in Russian).
 22. Bernadsky Yu.I. On the application of plexiglass in maxillofacial surgery // Stomatologiya, 1953, no 5, pp. 28-30 (in Russian).
 23. Velikanova M.M. Ankylosis of temporomandibular joint. Diss. Dr. med. Sci. Gorky, 1938. 322 p. (in Russian).
 24. Kosyh S.F. Ankylosis of maxillo-temporal joint and its treatment. Diss. Dr. med. Sci. Tomsk, 1942. 491 p. (in Russian).
 25. Medvedev P.M. Contemporary problems and methods of treatment of temporomandibular joint ankylosis. Diss. Candidate. L., 1953. 325 p. (in Russian).
 26. Shulman I. A. Clinical and morphological data in ankylosis of temporomandibular joint. Diss. Cand. med. sci. Moscow, 1949. 78 p. (in Russian).
 27. Mysh V. M. A new way of surgery with bilateral ankylosis of the mandible // Vilyaminovs Surg. Archive, 1914, no 5, pp. 573-560 (in Russian).
 28. Koenig F., Flexer E., Wrede L. Operative Surgery. III. Operations on the front of the head / Ed. Beer, Brown, Kimmel. Moscow, Leningrad, The state publ. house, 1930. pp. 31-723 (in Russian).
 29. Tikhov P.I. Private surgery. Vol. 1. Petrograd, The practice of medicine, 1916, pp. 319-323 (in Russian).
 30. Bereznegovsky N.I. About mobilize of ankylosed joints // New surgical archive, 1925, vol. 6, no. 24, pp. 252-260 (in Russian).
 31. Hinds E.C., Silbs A.H. Cartilage block arthroplasty for the correction of temporomandibular joint disturbances // Amer. J. Surg. 1959. V. 98. P. 12-18.
 32. Longaere J.J., Gilby R.F. Further observation on the use of autogenous cartilage graft in arthroplasty of the temporomandibular joint // Plast. Reconstr. Surg. 1952. V. 10. P. 238-240.
 33. Warsawsky L.O. Ankylosis of temporomandibular joint, their surgical treatment and long-term results // Stomatologiya, 1952, no 2, pp. 36-40 (in Russian).
 34. Kasparova N.N., Kolesov A.A., Vorobiev Yu. Temporomandibular jaw joint disorders in children and adolescents. Moscow, Medicine, 1981. 160 p. (in Russian).
 35. Rud'ko V.F., Kasparov N.N. On the surgical treatment of ankylosis of the temporomandibular joint. Stomatologiya, 1956, no. 5. pp. 24-27 (in Russian).
 36. Semenchenko G.I. Ankylosis of temporomandibular joint and its treatment. Kyiv, 1951. 72 p. (in Russian).
 37. Entin D. Long-term results of surgery for re-ankylosis of the mandible with the interosseous laying plastic // Vest. of Surgery, 1949, no. 5, p. 59 (in Russian).
 38. Eggers G.W.N. Arthroplasty of temporomandibular joint in children with interposition of tantalum foil: a preliminary report // Bone joint Surg. 1946. V. 28. P. 603-606.
 39. Small J., Brown S., Kobernick S. Teflon and silastic for mandibular replacement experimental studies and reports of cases // J. Oral. Surg. 1964. V. 22. P. 377-390.
 40. Dingman R. O. Reconstruction of both mandibular condyles with metatarsal Bone grafts // Plast. Reconstr. Surg. 1971. V. 47. P. 594.
 41. Nikandrov A.M. On the treatment of ankylosis of the temporomandibular joint in children and adolescents // Theory and practice of dentistry. Moscow. Vol. 15, pp. 202-206 (in Russian).
 42. Savitsky V.A. Plastic rib cartilage autograft with a part for children with ankylosis of the temporomandibular

- joint // Works of the V All-Union congress of dentists. - Moscow, 1968. pp. 195–198 (in Russian).
43. Ware W., Taylor R. Growth center transplantation to replace damaged mandibular condyles // J. Amer. Dent. Ass. 1966. V. 73. P. 128–137.
 44. Politis C., Fossion E., Bossuyt M. The use of costochondral grafts in arthroplasty of temporomandibular joint // J. Craniomaxillofac. Surg. 1987. V. 15. 345–354.
 45. Wen-Ching Ko. E. Temporomandibular joint reconstruction in children costochondral grafts // J. Oral Maxillofac. Surg. 1999. V. 57. P. 789–798.
 46. Znamensky V.I. Attaching mandible in children with surgery and removal of ankylosis microgeny cartilage homograft // Questions of dentistry. Vol. 68. L., 1968. pp. 86–89 (in Russian).
 47. Peterson B.E. Homoplasty of jaw joint when the consequences of fire damage by transplantation of the femoral head from the corpse of a newborn baby // Coll. Scien. works of Gorky Institute tramatologii and orthopedics. Gorky, 1960, vol. 4, pp. 257–260 (in Russian).
 48. Titova A.T. Surgical treatment of microgeny in childhood and adolescence. - Leningrad, Medicine Publ., 1975. 183 p. (in Russian).
 49. Plotnikov N.A. Bone grafting of the mandible. Moscow, Medicine Publ., 1979. 270 p. (in Russian).
 50. Nikitin A.A. Arthroplasty of temporomandibular joint (an experimental clinical research). Diss. Doctor. honey. NUS. M., 1987. 314 p. (in Russian).
 51. Ting Z., Chang T., Wang T. Vascular metatarsophalangeal to ankylosed temporomandibular joint replacement // Ann. Plast.Surg. 1985. V. 15. P. 497–500.
 52. Bond S.E., Saeed N.R., Cussons P.D., Watt-Smith S.R. Reconstruction of temporomandibular joint by the free vascularised second metatarsal // Brit. J. Oral and Maxillofac. Surg. 2004. V.42. P. 241–245.
 53. Dierks E.J., Buehler M. D. Complete replacement of the temporomandibular joint with a microvascular transfer of the second metatarsal – phalangeal joint // Oral Maxillofac. Surg. Clin. North. Am. 2000. № 12. P. 139–140.
 54. Ozcan M., Akin S., Ozbek S. et al. Temporomandibular joint reconstruction with free microvascular transfer of the metatarsophalangeal joint : a case report // Microsurgery. 1998. V. 18. P. 152–155.
 55. Vikki S.K., Hukki J., Nietosvarra Y., Hurmerinta K. Microvascular temporomandibular joint and mandibular ramus reconstruction in hemifacial microsomia // J. Craniofac. Surg. 2002. V. 13. P. 809–815.
 56. Williams D. F., Rouf R. Implants in surgery. Moscow, Medicine Publ., 1978. 552 p. (in Russian).
 57. Morgan D.H., Youse L.R., Hall W.P., Vamvas J. Diseases of the temporomandibular apparatus a multidisciplinary approach. St. Louis, Toronto: Mosby, 1982. 659 p.
 58. Freeman B. S. The use of vitallium plates to maintain function following resection at the mandible // Plastic Reconstr. Surg. 1948. № 1. P. 73–78.
 59. Conley J.J., Rack G.T. Surgical treatment of malignant tumors of the inferior alveolus and mandible // Arch. Otolaryngol. 1949. V. 50. P. 513–540.
 60. Christensen R.W. The correction of mandibular ankylosis by arthroplasty and insertion of a cast Vitallium glenoid fossa // Am. J. Orthop. 1963. V. 48. P. 28–34.
 61. Christensen R. W. The History of the Christensen Mandibular end TMJ Alloplastic Reconstruction // TMJ Journal. 2004. V. 3. № 6. P. 1–19.
 62. Medical Materials and Implants with Shape Memory. Shape memory implants in maxillofacial surgery. T. 4 / P.G. Sysolyatin, V. E. Gunter, S. P. Sysolyatin et al. Tomsk: Publishing house of the MIC, 2012. 384 p. (in Russian).
 63. Radkevich A.A., Gantimurov A.A., Gunter V.E. Clearing temporomandibular ankylosis, combined with mandibular micrognathia with the use of implants of porous NiTi // Institute of Dentistry, 2013, no. 2, pp. 30–33 (in Russian).
 64. Sysolyatin S.P., Sysolyatin P.G. Endoscopic technology in maxillofacial surgery. Moscow, Medicine Publ., 2005. 144 p. (in Russian).
 65. Sysolyatin P.G., Novikov A.I., Sysolyatin S.P. Comparative evaluation of surgical approaches to the temporomandibular joint. Stomatologiya, 2007, no 5, pp. 35–39 (in Russian).
 66. Jones R.H.B. The use of virtual planning and navigation in treatment of temporomandibular joint ankylosis // Austral. Dent. J. 2013. V. 58. P. 358–367.
 67. Korobkov V.I. Ankylosis of the mandible and their treatment. Author. Dis. cand. honey. Sciences. Kharkiv, 1952. 14 p. (in Russian).
 68. Manfredini D. temporomandibular disorders. Modern concepts of diagnosis and treatment. M.: ABCs, 2013. 500 p. (in Russian).
 69. Dolwick M.F., Sanders B. TMJ Internal Derangement and Arthrosis: Surgical Atlas. St. Louis, MO: Mosby, 1985.
 70. Onishi M. Arthroscopy of temporomandibular joint // J. Jpn. Stomat. 1975. V. 42. P. 207–213.
 71. Holmlund A., Helsing G. Arthroscopy of temporomandibular joint: an autopsy study // Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 1985. V. 14. P. 169.
 72. McCain J. P. Principles and practice of temporomandibular joint Arthroscopy. New York: Mosby, 1996. 186 p.
 73. Murakami K., Matsuki M., Iizuka T., Ono T. Recapturing the persistent anteriorly displaced disk by pumping and hydraulic to the upper joint cavity of the temporomandibular joint // J. Craniomand. Pract. 1987. V. 5. P. 17–24.
 74. Nitzan D.W., Dolwick M.F., Martinez G.A. Temporomandibular joint Arthrocentesis: a simplified treatment for severe, limited mouth opening // J. Oral Maxillofac. Sur. 1991. V. 49. P. 1163–1167.
 75. Dimitroulis G. Comparison of the outcomes of three surgical treatments for end-stage temporomandibular joint disease // Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2014. Vol. 43.

- P. 980–989. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2014.02.004>.
76. Baydik O. D, Titarenko M. A., Sysolyatin P. G. Tissue engineering in dentistry Stomatologiya, 2015, no 2, pp. 65–68. Available at: [Doi:10.17116/stomat201594265-68](https://doi.org/10.17116/stomat201594265-68) (in Russian).
77. Salash J.R., Hossameldin R.H., Almarza A.J., Chou J.C., McCain J.P., Mercuri L.G., Wolford L. M., Detamore M.S. Potential Indications for Tissue Engineering in TMJ Surgery // J. of Oral and Maxillofac. Surg. 2015. Available at: <http://doi.org/10.1016/j.joms.2015.11.008>.
78. Utreja A., Dymment N.A., Yadav S., Villa M.M., Li Y., Jiang X., Nanda R., Rowe D.W. Cell and matrix response of temporomandibular cartilage to mechanical loading // Osteoarthritis and Cartilage. 2015. xxx. P. 1–10. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2015.08.010>.

Sysolyatin Pavel G., Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation.

Sysolyatin Svyatoslav P., Clinic Orthospine, Moscow, Russian Federation.

Baydik Olga D. (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Il'enok Oxana V., Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation.

✉ **Baydik Olga D.**, e-mail: olgabajdik@yandex.ru.

Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, e-mail: rector@ngmu.ru.

Clinic Orthospine, 12, Pr. Birchwood, Moscow, 125252, e-mail: info@orthospine.ru.

Siberian State Medical University, 2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, e-mail: office@ssmu.ru, ph. (382-2)-90-11-01.

МАЛЫЕ НЕКОДИРУЮЩИЕ РНК КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ БИОМАРКЕРЫ: БИОГЕНЕЗ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ

Тигунцев В.В.^{1,2}, Иванова С.А.², Серебров В.Ю.^{1,3}, Бухарева М.Б.³

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² НИИ психического здоровья, г. Томск

³ Национальный исследовательский Томский политехнический университет, г. Томск

РЕЗЮМЕ

В данном обзоре рассмотрены история открытия, биогенез и функционирование основных групп малых некодирующих РНК у человека: микроРНК и коротких интерферирующих РНК; отмечены их сходства и различия. Обозначенные молекулы РНК ингибируют экспрессию генов на уровне трансляции посредством РНК-интерференции. МикроРНК и короткие интерферирующие РНК, как было обнаружено, циркулируют во многих биологических жидкостях и могут служить биомаркерами различных заболеваний у человека благодаря своей консервативной последовательности, тканеспецифичности, устойчивости к факторам внешней среды.

Рассмотрены применяемые методические подходы изучения искомым молекул. Эти подходы можно разделить на клонирование, биоинформатический анализ и методы гибридизации (нозерн-блот, RT-PCR, гибридизация *in situ*, анализ на микрочипах, репортерный анализ). Возможное нацеленное на микроРНК и короткие интерферирующие РНК терапевтическое вмешательство предполагает доставку в целевую ткань микроРНК, анти-микроРНК, антагомиров, микроРНК-губок либо имитаторов микроРНК посредством вирусных молекул, липосом или наночастиц.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микроРНК, короткие интерферирующие РНК, РНК-интерференция, биомаркеры.

Введение

В последнее время все большую популярность обретает изучение малых некодирующих РНК (нкРНК). Эти небольшие одноцепочечные молекулы РНК были обнаружены у многих живых организмов и, как оказалось, вовлечены во многие физиологические и патологические процессы: клеточное развитие, пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, секрецию инсулина, биосинтез холестерина и др. [1–3]. Наиболее изученным классом являются микроРНК (миРНК), однако в этом обзоре будут также рассмотрены короткие интерферирующие РНК (киРНК).

Малые нкРНК являются регуляторами экспрессии генов на уровне трансляции. По-

сле своего открытия этот процесс был назван post-transcriptional gene silencing (PTGS) – пост-транскрипционный сайленсинг генов, но позже данный термин стал применяться исключительно для растений, а в отношении человека и животных ввели понятие РНК-интерференции (РНКи). Определенные особенности малых нкРНК – их малая длина (20–30 нт), их связь с белками-представителями семейства Ago (Argonaute) и их типичный эффект отрицательной регуляции и (или) подавления экспрессии целевых генов. Исходя из этих определенных особенностей, различные классы малых нкРНК могут проводить разные и комплексные схемы генной регуляции [4]. Объем литературы по малым нкРНК продолжает расти, открываются новые их классы, такие как пвРНК (piRNA, piwi-взаимодействующие РНК), пакиРНК (gasiRNA, повтор-ассоциированные киРНК), та-

✉ Тигунцев Владимир Владимирович, e-mail: cristall2009@live.ru

киРНК (tasiRNA, транс-активные киРНК), наткиРНК (natsiRNA, киРНК с натуральным антисмысловым транскриптом), гх-киРНК (hc-siRNA, гетерохромные киРНК), мскРНК (scnRNA, малые сканирующие РНК), 21U-РНК (21-мерные РНК с 5'-уридином). Появляется все больше сведений по пвРНК набирает обороты несколько сильнее из-за их роли в защите генома зародышевой линии [5]. Многие из этих малых нкРНК были обнаружены у растений и низших беспозвоночных. Поскольку эта область молекулярной биологии сравнительно молода, многие англоязычные термины не имеют русского эквивалента. Выше мы предлагаем свои варианты названий классов нкРНК.

Открытие посттранскрипционного сайленсинга генов

Начальное открытие посттранскрипционного сайленсинга генов было совершено в 1990 г. Две группы [6,7] одновременно сообщили в журнале *The Plant Cell*, что когда они попытались сверхэкспрессировать у петунии гены *DFR* (дигидрофлавонол-4-редуктазы) или *CHS* (халконсинтазы), которые вовлечены в пигментацию цветков (путем введения трансгенов), пигментация антоцианина была значительно понижена в значительной части (~42%) трансформированных растений. Цветки были или полностью белыми, или с сильно пониженной пигментацией, показывающей новый цветовой фенотип: узорчатые цветы характеризуются маленькими розовыми неклональными клиньями в наконецниках лепестков, а в противном случае – чистыми белыми цветами, бледно-пестрыми цветами со множеством маленьких неклональных секторов. Трансгенных петуний не было в любом из генотипов, продуцирующих цветы, которые были визуальнее темнее, чем генотип *parental*. Это было уникальной находкой Jorgensen и соавт., которые ввели ген *CHS* в полученные более темные петунии. Дальнейшая молекулярная характеристика трансгенных петуний выявила, что введенные трансгенные последовательности не изменились; скорее наблюдалось впечатляющее уменьшение экспрессии введенного трансгена, как и эндогенного гена. Поскольку экспрессия введенного трансгена и эндогенного гена была координационно подавлена, этот феномен был назван «косупрессия». Уже было известно, что антисмысловые РНК могли устранять экспрессию генов посредством гибридизации с эндогенными мРНК, формируя двухцепочечные РНК (дцРНК), что либо ингибирует трансляцию, либо ведет к уничтожению клеточной РНК.

Подобные косупрессии феномены были впоследствии открыты у некоторых других растений. У грибка *Neurospora crassa* трансгенно индуцированный сайленсинг гена был назван «усмирение». PTGS также может вызываться вирусами, это феномен был назван VIGS (индуцированный вирусами сайленсинг генов) [8].

Открытие микроРНК, коротких интерферирующих РНК и РНК-интерференции

Через два года после сведений о PTGS у растений из лаборатории Victor Ambros сообщили о клонировании у *Caenorhabditis elegans* гетерохронного гена *lin-4* [9]. У *C. elegans* гетерохронные гены контролируют развитие и дифференцировку генов; таким образом, гетерохронные гены – аналоги гомеотических генов многоклеточных. Lee и соавт. обнаружили, что *lin-4* не кодирует белок. Они также идентифицировали два малых транскрипта *lin-4* длиной ~22 и 61 нт. Они отметили, что эти короткие транскрипты содержат последовательности, комплементарные повторяющемуся последовательному элементу в 3'-НТО (3'-нетранслируемая область) мРНК *lin-14*. Авторы предположили, что *lin-4* отрицательно регулирует трансляцию *lin-14* через взаимодействие РНК-РНК. Следовательно, *lin-4* была первой открытой миРНК, однако термин «миРНК» появился только через несколько лет. Интересно, что об открытии РНКи, опосредованной дцРНК, сообщили до открытия второй миРНК (также у *C. elegans*) и впоследствии мира миРНК в Царстве животных.

В своей публикации Fire и соавт. [10] продемонстрировали, что инъекция дцРНК в гонады *C. elegans* приводит к сильной и специфической супрессии генов, причем на одну клетку требовалось лишь несколько молекул дцРНК. Они также обнаружили, что введение дцРНК в полость головы или хвоста приводило к специфичной и сильной интерференции с экспрессией генов в выводке потомства. По аналогии дцРНК, введенные в полость тела или гонады молодых взрослых особей, также приводили к генспецифичной интерференции в соматических тканях. Это позволяет предположить, что дцРНК-опосредованная интерференция показала неожиданную способность пересекать клеточные границы. Fire и соавт. исследовали ген *unc-22* у *C. elegans* и введенную дцРНК длиной 742 нт. Впоследствии они расширили исследование и включили много других генов. В каждом случае они наблюдали, что

введенные дцРНК приводили к генспецифичным известным немутантным фенотипам. Этот феномен «нокдауна» специфичной генной экспрессии дцРНК был назван РНК-интерференцией (РНКи).

Пока открытие РНКи у *C. elegans* дало начало характеристике и пониманию механизма РНКи, исследователи, изучающие регуляцию развития у *C. elegans* и попытавшиеся разложить на составляющие гетерохронный путь, открыли вторую миРНК (хотя еще не названную миРНК). Ruvkun и соавт. [11] сообщили, что 21 нт РНК *let-7* временным образом регулирована и комплементарна элементам в 3'-НТО гетерохронных генов *lin-14*, *lin-28*, *lin-41*, *lin-42* и *daf-12*, а экспрессия этих генов может непосредственно контролироваться *let-7*. Менее чем через год другая публикация из той же лаборатории в сотрудничестве с другими исследователями [12] показала наличие 21 нт РНК *let-7* у большого количества животных, включая позвоночных.

В конце 2001 г. три группы независимо ввели термин микроРНК (миРНК) для обозначения эндогенных малых нкРНК, которые также включают *lin-4* и *let-7* [13, 14, 15]. Эти малые РНК принадлежат к большому классу малых нкРНК, которые продуцируются эндогенно и процессируются из длинных складчатых структур. Важно подчеркнуть, что назначение термина «миРНК» состоит в разделении эндогенных малых РНК (миРНК) и малых нкРНК, выделенных из экзогенно введенных длинных двухцепочечных нкРНК (киРНК). Однако с улучшением понимания биологии миРНК и киРНК и открытием эндогенных киРНК эти отличия стали менее явными.

В конце 2001 г. идентификация некоторых важных компонентов механизма РНКи и характеристика их роли привели к пониманию механизма посттранскрипционного сайленсинга генов. Работа многих лабораторий внесла вклад в развитие этой модели РНКи. Hannon и соавт. ввели термины RISC [16] и Dicer [17]. Также в то время было показано, что пути процессинга эндогенных нкРНК (например, *let-7*) и экзогенно введенных дцРНК пересекаются [18, 19].

Биогенез и функционирование миРНК у человека

Как известно, гены миРНК транскрибируются РНК-полимеразой II [20]. В составе первичного транскрипта (pri-miRNA, прай-миРНК) имеется участок длиной ~70 нт, включающий в себя последовательность миРНК и способный формировать шпильку. Шпилька вырезается ядерной эндону-

клеазой Drosha в комплексе с белком, связывающим РНК, DGCR8 (аналог у дрозофилы – Pasha). DGCR8 ингибирует неспецифическую РНКазную активность Drosha и способствует правильному созреванию пре-миРНК (pre-miRNA). Показано, что Drosha у человека селективно расщепляет РНК-шпильки, несущие большую терминальную петлю длиной не менее 10 нт. От соединения этой петли и стебля Drosha отрезает примерно два оборота спирали дцРНК (~22 нт) и таким образом формирует один из концов зрелой миРНК [20]. Для эффективного процессинга прай-миРНК необходимо, чтобы стебель после этого сайта разрезания продолжался еще на один оборот спирали (~10–11 нт). Таким образом, сайт разрезания для Drosha определяется в основном расстоянием от терминальной петли.

При помощи белка Exportin-5 пре-миРНК переносится в цитоплазму и обрабатывается эндонуклеазой Dicer, ассоциированной с РНК-связывающим белком TRBP (аналог у дрозофилы – Loqs). В результате формируется дцРНК длиной ~22 нт, содержащая по два неспаренных нуклеотида на 3'-концах. Предполагается, что миРНК-дуплекс расплетается геликазоподобным ферментом, и затем одна из цепей дуплекса входит в состав рибонуклеопротеиновых эффекторных комплексов RISC (RNA-induced silencing complex) [16]. Согласно текущей модели выбор цепи определяется стабильностью двух концов дуплекса: та цепь, чей 5'-конец легче раскручивается, будет инкорпорирована в RISC [21, 22]. Как правило, pre-miRNA дает начало только одной стабильной зрелой миРНК, а вторая цепь подвергается деградации [23, 24]. Тем не менее экспериментально показано, что в клетках 293T, трансфицированных miR-30-предшественником, образуются две зрелые миРНК: miR-30 и анти-miR-30 (соответственно с 3'- и с 5'-плечей miR-30-предшественника) [25]. Возможно, в случае если оба конца миРНК-миРНК*-дуплекса одинаково стабильны, каждая из нитей может быть инкорпорирована в RISC.

У человека в состав комплекса RISC наряду с малыми некодирующими РНК входят белки семейства Argonaute GEMIN3 и GEMIN4 [26, 27]. Биологическая роль многих белков семейства Argonaute заключается в индукции апоптоза через механизм РНК-интерференции [28]. GEMIN3 и GEMIN4 принимают участие в пролиферации и дифференцировке клеток [29]. При полной комплементарности миРНК с мРНК происходит ее деградация посредством ускоренного деадеминирования, а при неполной – взаимодействие

с 3'-НТО мРНК, что приводит к подавлению трансляции [30, 31]. Эффективность регуляции экспрессии генов определяется комплементарностью между регуляторными РНК и сайтом связывания в 3'-НТО.

Альтернативный процессинг Drosha в ядре: митронный путь

Некоторые прай-миРНК, которые кодируются интронами, не содержат сегмент длиной 11 нт, который обычно обнаруживается в прай-миРНК и требуется для расщепления ферментом Drosha. Недостаток этого сегмента создает особенность пре-миРНК интронного транскрипта. Для обозначения пре-миРНК и интронных особенностей как определяющих характеристик Ruby и соавт. [32] ввели термин «митроны». Митроны были обнаружены как у *Dr. melanogaster*, *C. elegans*, так и у млекопитающих [32–34]. Первая (ядерная) фаза процессинга этих митронов вовлекает сплайсосомы вместо Drosha. Поскольку митроны процессируются сплайсосомами, они содержат сигналы, необходимые для процессинга сплайсосом, наподобие фланкированных 5'- и 3'-сплайс-сайтов, как и последовательности с точками ветвления. После процессинга сплайсосомами митроны высвобождаются как петлевая структура. Петлевые митроны сначала приобретают линейную структуру под действием девятифермента DBR1, который гидролизует 2'-5'-фосфодиэфирную связь в точках ветвления вырезанных интронных петель. Следовательно они складываются в шпильки (pre-miRNA) для транспортировки в цитоплазму экспортом-5. Процессинг в цитоплазме следует каноничному пути Dicer [5].

Номенклатура миРНК

Текущая номенклатура миРНК следует нескольким правилам.

1. Новые открытые миРНК получают последовательные числовые идентификаторы. Например, если последняя открытая миРНК называется miR-100, следующая будет названа miR-101.

2. Трех- или четырехбуквенная приставка может быть назначена для обозначения вида. Например, hsa-miR-101 (hsa для *Homo sapiens*), dme-miR-281 (dme для *Drosophila melanogaster*). Однако видовая приставка обычно не используется в литературе.

3. Ортологи миРНК у различных видов получают одно название. Например, hsa-miR-281 и dme-miR-281.

4. Паралогичные миРНК с одним-двумя различающимися основаниями получают суффиксы, например miR-10a и miR-10b.

5. Если идентичные миРНК происходят из отдельных локусов в данном организме, они получают числовые суффиксы. Например, miR-281-1 miR-281-2 у *Drosophila melanogaster* [35].

Биогенез киРНК и механизм РНК-интерференции, различия между миРНК и киРНК

КиРНК – двухцепочечные нкРНК, которые регулируют экспрессию генов через запуск деградации целевой мРНК. В то время как миРНК могут подавлять трансляцию и инициировать деградацию целевой мРНК, киРНК функционируют только вторым способом [5].

Как считалось ранее, киРНК первично экзогенны по происхождению и могут быть выделены из вирусов, транспозонов или трансгенов. Однако теперь известно, что некоторые дцРНК, обнаруженные в клетке, могут дать начало эндогенным киРНК. Эндогенные дцРНК продуцируются путем превращения одноцепочечной РНК в дцРНК РНК-зависимой РНК-полимеразой или альтернативно посредством транскрипции инвертированных ДНК-повторов ДНК-зависимой РНК-полимеразой. Эндогенные киРНК обнаружены у *C. elegans*, *Dr. melanogaster*, млекопитающих [4].

В 1998 г. Kennerdell и Carthew [36] опубликовали работу, показывающую, что дцРНК могут запускать сильный ответ в виде РНКи у эмбрионов *Drosophila*. Tuschl и соавт. [37] создали *in vitro* систему лизата эмбрионов *Drosophila*, которая широко используется различными исследователями для биохимической и молекулярной характеристики РНКи, инициированной киРНК.

Этапы процессинга длинных дцРНК (предшественник киРНК, экзогенно введенный или эндогенно продуцируемый) посредством Dicer в цитоплазме и формирования siRISC очень похожи на таковые у миРНК. Процессинг длинной дцРНК приводит к образованию дцРНК длиной ~22 нт, каждая цепь которой имеет 3'-выступающий конец длиной 2 нт; расплетению дуплекса с использованием АТФ-зависимой хеликазной активности Dicer [38] и загрузке антисмысловой ведущей цепи в siRNA-induced silencing complex (siRISC). Как и в случае миРНК, расплетение 22 нт киРНК-дуплекса начинается с 5'-конца цепи, которая наименее термодинамически стабильна, и эта цепь действует как ведущая цепь. У *Drosophila* термодинамическое различие между двумя

цепями выявляет дцРНК-связывающий белок R2D2 (содержит 2 дцРНК-связывающих домена (R2) и связан с Dicer-2 (D2)), поддерживающий Dicer-2. R2D2 также способствует загрузке в RISC ведущей цепи. Способность siRISC к расщеплению целевой мРНК обусловлена эндонуклеазной активностью Ago2.

В отличие от миРНК, которые далеко не всегда формируют идеальный дуплекс с целевой последовательностью, киРНК требуется образовать точно соответствующий дуплекс с целевой мРНК для инициации РНКи. Ведущая цепь направляет siRISC к точно комплементарному региону целевой РНК, и Ago2-опосредованное разрезание целевой РНК происходит в области точной комплементарности. Нуклеазная активность Ago2 опосредована доменом Piwi и очень точна: Ago2 расщепляет целевую РНК между нуклеотидами, которые соответствуют ведущей цепи киРНК длиной 10 и 11 нт (по счету от 5'-конца ведущей цепи) [39]. Также Ago2 расщепляет мРНК в интервале 21–23 нт, который соответствует длине ведущей цепи [38]. Когда совершено начальное разрезание, клеточные экзонуклеазы атакуют фрагменты до полной деградации. Цель разрушается, освобождая siRISC для расщепления других целей.

В 2009 г. было сообщено о важном компоненте siRISC у *Drosophila* [40]. Посредством объединения *in vitro* RISC с Dicer2-R2D2-Ago2 и последующего сравнения его активности с или без клеточной экстракции S2, было обнаружено, что S2-экстракт значительно повышает активность RISC. Усиливающий активность RISC комплекс, очищенный от экстракта S2, состоит из двух белков: транслин (известный как яичково-мозговой связанный с РНК белок (TB-RBP)) и транслин-связанный фактор X (translin-associated factor X (TRAX)). Комплекс TB-RBP-TRAX был назван «комплекс C3PO» (component 3 promoter of RISC), поскольку предполагается, что это третий компонент кроме Dicer2 и R2D2, который иницирует активность siRISC. Последующий анализ ступенчатого процесса активации siRISC позволил авторам определить, что C3PO специфично усиливает расплетающую киРНК активность Dicer2-R2D2-Ago2 посредством удаления из киРНК продуктов расщепления пассажирской цепи.

Обычно не акцентируется внимание на том, что в клетках млекопитающих миРНК и киРНК загружаются в тот же РНК-индуцированный комплекс сайленсинга, где они индуцируют деградацию мРНК или трансляционный сайленсинг, зависящий от комплементарности к цели.

В противовес этому у *Drosophila* сборка miRISC и siRISC включает разные белки. Например, недостаток Ago2 у эмбрионов *Drosophila*, который ведет к невозможности индуцированной киРНК РНКи, не влияет на индуцированную миРНК РНКи. В противовес этому Ago1, который не существует для индуцированной киРНК РНКи, требуется для продукции зрелой миРНК и индуцированной миРНК РНКи [34].

Техники изучения малых нкРНК

Экспрессия малых РНК может быть исследована с использованием некоторых традиционных техник исследования экспрессии мРНК. Новые малые РНК могут быть клонированы, а их потенциальные цели могут быть идентифицированы с использованием биоинформатического анализа. Для изучения экспрессии уже известных малых РНК могут быть использованы основанные на гибридизации техники, такие как нозерн-блот, метод РНКазной защиты, RT-PCR, гибридизация *in situ* (ISH), анализ миРНК на микрочипах и репортерный анализ.

Для детекции малых РНК, выделенных из длинных предшественников посредством точного процессинга, таких как миРНК, могут быть использованы антисмысловые олигонуклеотиды той же длины с маркированным 5'-концом. Для детекции малых РНК, выделенных из длинных предшественников посредством случайного процессинга, таких как киРНК, могут быть использованы антисмысловые зонды с внутренней меткой, которые созданы путем частичного гидролиза длинных антисмысловых транскриптов РНК с внутренней меткой. Гель, используемый в нозерн-блоте малых РНК, – полиакриламидный (вместо обычного агарозного геля, используемого в нозерн-блоте мРНК). Количество общей РНК 5 мкл и более.

В противовес ISH мРНК, которые длиннее, ISH для малых РНК страдает от присущего риска потери результата, поскольку малые РНК имеют тенденцию выходить из тканей во время процессинга. Более длительная или сверхфиксация с использованием формальдегида также не является решением, поскольку она может вмешиваться в гибридизацию зондов. Рена и соавт. [41] продемонстрировали, что использование стандартной фиксации формальдегидом ведет к вещественной потере миРНК из тканей. Однако добавление этапа дополнительной фиксации с 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимидом (EDC) помогает преодолеть проблему, поскольку EDC необратимо иммобилизует миРНК на их 5'-фосфате и не вме-

шивается в гибридизацию. Они также определили оптимальные параметры гибридизации для зондов из 130 замкнутых нуклеиновых кислот (ЗНК, locked nucleic acids, LNA) путем записи температуры плавления нуклеиновых кислот во время ISH. LNA – химически модифицированные синтетические нуклеотиды, у которых более высокая температура плавления и повышенная специфичность.

Анализ на микрочипах для малых РНК также испытывается и может давать ложноположительные и ложноотрицательные результаты. Эти методы нуждаются в стандартизации, основанной на нуждах лаборатории. Различные платформы микрочипов для малых нкРНК, включающие платформы микрочипов для миРНК, на данный момент продаются коммерческими поставщиками. Эти платформы используют флуоресценцию для детекции. Косвенный метод определения экспрессии малых нкРНК – использование репортерных конструкций. Например, репортерный трансген (GFP, или lacZ), несущий 3'-НТО с последовательностью, комплементарной миРНК и (или) киРНК, вводится, и экспрессия его паттернов сравнивается с трансгеном с мутантным или удаленным сайтом комплементарности миРНК. Ко-экспрессия этого «сенсора» мРНК с миРНК и (или) киРНК ведет к потере репортерной экспрессии. Этот метод также может быть использован для проверки целевых взаимодействий *in vivo* [42].

Большинство известных на данный момент миРНК были определены путем клонирования, что позволяет наиболее мощному методу открывать новые малые РНК. В своей простейшей форме такой метод включает адаптер лигирования обоих концов малых РНК. Адаптер лигированные малые РНК амплифицируются посредством RT-PCR с использованием адаптер-специфичных праймеров. Продукты ПЦР клонируются и секвенируются. Количество стартового материала 10–200 мкл (рекомендуется). Биоинформатический анализ также используется для идентификации потенциальных целей миРНК и (или) киРНК. Однако такой анализ может давать ложно-положительный результат; тем не менее экспериментальное подтверждение – лучшее доказательство в этом отношении [42].

Тканеобогащенная экспрессия миРНК

Хотя все ткани содержат миРНК, уровни отдельных миРНК различаются между различными типами тканей. Например, miR-1 обогащена в мышечной и сердечной ткани, в то время как экспрессия miR-124 усилена в мозговой ткани [43]. Другие примеры тканевого обогащения миРНК

включают miR-122 в гепатоцитах, miR-142 специфична к лимфоидной ткани, miR-375 экспрессируется в панкреатических клетках, а miR-223 обнаружена в миелоидной ткани [43–46]. Экспрессия миРНК в различных тканях или клетках может также быть усилена под действием эндогенных и экзогенных стимулов. Например, let-7d, let-7e, miR-768-3p и miR-768-5p существенно положительно регулированы в фибробластах человека при окислительном стрессе, вызванном ионизирующей радиацией, H₂O₂ и этопозидом [47].

Хотя миРНК выявлены в различных тканях организма, источники внеклеточных миРНК в большинстве случаев не ясны. Согласно некоторым гипотезам, миРНК пассивно выходят или активно высвобождаются из клеток в циркуляторной системе. Обнаружено, что вышедшие миРНК связаны с белками Argonaute или в апоптотических тельцах, которые защищают миРНК от РНКазной деградации [48, 49]. Однако многочисленные доказательства поддерживают идею, что клеточные миРНК могут также быть активно секретированы в циркулирующую кровь. Активно секретлируемые миРНК обнаружены в экзосомах и микрочастицах [50, 51] или связанными с липопротеинами [52, 53]. Подобно гормонам и цитокинам секретированные миРНК могут служить как новые сигнальные молекулы в межклеточных коммуникациях [52]. Экспериментально подтвержденное тканевое обогащение миРНК предполагает не только влияние миРНК на клеткоспецифичные процессы, но и участие миРНК как диагностических биомаркеров и возможных таргетных молекул в будущих стратегиях лечения заболеваний.

МиРНК как биомаркеры

Для оценки эффективности миРНК как биомаркеров важно учесть, что они показывают удовлетворительную предсказуемость и во время болезни изменяют экспрессию. Легкость получения и выявления биомаркера в клинических образцах также важна. МикроРНК обнаружены циркулирующими во многих жидкостях человеческого тела, и их экспрессия изменяется соответственно уровню аналогичных тканевых микроРНК [54]. Внеклеточные миРНК становятся новым и многообещающим классом потенциальных биомаркеров в диагностике заболеваний человека из-за ограничений других методов и следующих преимуществ:

1. Циркулирующие миРНК показали неожиданную стабильность в различных жидкостях тела. МиРНК могут оставаться стабильными не

только в среде, богатой РНКазами, но и в экстремальных условиях, включая высокие температуры, высокий или низкий pH и циклы заморозки – разморозки [55, 56].

2. Последовательности большинства миРНК сохранились среди различных индивидов и идентифицированы в различных тканевых и клеточных типах, а сами миРНК могут легко быть обнаружены с использованием количественной ПЦР с обратной транскрипцией (qRT-PCR).

3. Экспрессия миРНК ткане- и клеткоспецифична, изменяется во время патологических процессов. Что наиболее важно, изменения уровней миРНК в циркуляции вызывают изменения в пораженных тканях.

4. Получение клинических образцов, которые содержат циркулирующие миРНК, – невазвивный и простой процесс [57].

Стратегии терапевтического вмешательства с использованием миРНК

Одна из наиболее острых проблем использования молекул РНК – их таргетная доставка в клетки. В силу своей природы молекулы РНК отрицательно заряжены и гидрофильны, следовательно, не могут сами по себе преодолеть клеточную мембрану, а в естественной среде они быстро подвергаются РНКазной деградации. Поэтому синтезируют РНК с измененной химической структурой и используют вспомогательные молекулярные комплексы для облегчения их доставки.

Методы снижения уровня миРНК, с терапевтической точки зрения, востребованы в случаях, когда миРНК играет центральную роль в патогенезе заболевания или снижает чувствительность к терапии. Например, miR-21 опосредует рост, инвазию и метастазирование опухолей и снижает реакцию их клеток на цитостатический препарат оксалиплатин [58]. Если же требуется увеличение уровня миРНК, используют вирусные и липосомные методы доставки [59, 60]. Кстати говоря, такие методы после некоторых модификаций можно использовать и для доставки киРНК [61]. Однако следует помнить, что применение вирусных методов *in vivo* ограничено высокой иммуногенностью вирусных белков, возможностью интеграции в нежелательные места генома, а также сложностью процедур производства и хранения [62].

Еще один способ доставки разработали Борисенко и соавт. [63]. Они использовали поликатионные наночастицы – производные полиэтиленамина для доставки специализированных киРНК

в клетки, пораженные вирусом простого герпеса 2-го типа. Авторы установили, что киРНК в составе использованных поликатионных комплексов *in vitro* выражено подавляют репликацию вируса и могут быть использованы при создании новых препаратов против герпесвирусов.

Если же экспрессия генов миРНК ингибирована гиперметилированием CpG-островков, возможно восстановить транскрипцию деметилирующими препаратами [64]. По-видимому, искусственное увеличение уровня миРНК в норме высоко экспрессированных и не оказывающих токсического эффекта на клетку в высоких концентрациях является одной из привлекательных идей таргетной терапии заболеваний, сопровождающихся сниженной экспрессией этих миРНК [65].

Имитаторы миРНК

В 2009 г. Wang усовершенствовал двухцепочечные малые молекулы РНК, тем самым создав имитаторы миРНК, которые служат инструментом усиления функций специфических миРНК [66]. Эти имитаторы миРНК специфически нацеливаются на мРНК схожим с миРНК способом в клетках млекопитающих. Их 5'-конец обладает мотивом, частично комплементарным 3'-UTR специфического целевого гена. Однажды проникнув в клетку, эти двухцепочечные миРНК-подобные РНК-фрагменты ингибируют трансляцию специфических целевых генов, тем самым давая генспецифичный эффект. Эта технология, кроме того, была разработана индустриальным сектором, а группа миРНК-имитаторов доступна для большинства человеческих миРНК, включая миРНК при нейродегенерации. Например, miR-153 и miR-205 нацеливаются на гены α -синуклеина и LRRK2 соответственно [67, 68], и, следовательно, возможно использовать имитаторы miR-153 и miR-205 для распутывания сети белков-целей, связанных с болезнью Паркинсона, что позволит открыть новые терапевтические цели и подходы.

МиРНК, анти-миРНК и антагомиры

Блокирование миРНК показало свои возможности в терапевтических вмешательствах. Начальные исследования фокусируются на анти-миРНК или антисмысловых олигонуклеотидах, которые блокируют эндогенные миРНК. Антисмысловой олигонуклеотид может связываться со зрелой цепью миРНК и индуцирует деградацию или стехиометрическое формирование дуплекса [69]. Hutvagner и соавт. тогда показали, что модификация антисмыслового олигонуклеотида, которая

дает начало ныне известному антагомиру, принимает участие в нуклеазной защите и повышенной аффинности к целевым миРНК [70]. Например, в замкнутой нуклеиновой кислоте рибозные кольца анти-миРНК «замкнуты» метиленовым мостом, соединяющим атомы 2'-О и 4'-С. Этот блокирующий механизм не только повышает его стабильность, но также повышает эффективность гибридизации с целевой одноцепочечной молекулой РНК [65, 71].

Используя эту технологию, Si и соавт. успешно снижали концентрацию miR-21, избыточно продуцируемой в тканях многих типов опухолей [72]. Тем же способом Koval и соавт. ингибировали miR-155, уровень которой вдвое повышается в спинальном узле у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом в модели данного заболевания на мышах через доставку анти-miR-155 в ЦНС. Это ингибирование вызвало всеобщую репрессию целевых миРНК в перитонияльных макрофагах и повысило выживаемость [73]. Этот способ был модифицирован конъюгацией антагомира с холестерином [74].

В 2005 г. исследовательская группа под руководством Stoffel впервые ингибировала мышиную miR-122 *in vivo* путем введения конъюгированных с холестерином на 3'-конце 3', 2'-О-метилов олигонуклеотидов [75]. В 2009 г. на основе ЗНК-модифицированных олигонуклеотидов разработан пока единственный таргетный лекарственный препарат миравирсен, нацеливающийся на miR-122, которая участвует в патогенезе вирусного гепатита С и необходима для репликации вируса. В настоящее время препарат проходит фазу клинических испытаний, доклинические испытания не выявили его токсических эффектов [76].

МиРНК губки, впервые обнаруженные Elbert и соавт. [77], способны ингибировать многочисленные миРНК одновременно. Например, миРНК губки с гептамерной последовательностью способны нацеливаться на целое семейство миРНК, имеющее такую же последовательность [78], тем самым осуществляя широкую репрессию миРНК. Подобно анти-миРНК и антагомирам, эти губки также могут быть использованы для нацеливания на многочисленные миРНК. В последнее время Tap и соавт. использовали miR-277 губки, чтобы блокировать опосредованную rCGG-повтором нейродегенерацию при синдроме связанного с ломкой X-хромосомой тремора и (или) атаксии (FXATS), а также нейродегенеративного расстройства с поздней манифестацией [79].

Трудности лечения миРНК

Когда речь заходит о терапии, основанной на новых лекарственных молекулах, всегда встает вопрос стабильности и иммуногенности, а также токсичности. Токсичность экзогенно поставляемых киРНК или коротких шпичечных РНК (кшРНК, short hairpin RNA, shRNA) была продемонстрирована в моделях на клеточных культурах [80] и *in vivo* [81]. В модели на клеточных культурах с использованием комбинации 176 случайно выбранных киРНК выявлено, что киРНК-индуцированная клеточная токсичность (обнаруживаемая по сниженной клеточной выживаемости) зависит от последовательностей, но не зависит от целевых нкРНК. Зависимая от последовательностей природа токсичности может быть обусловлена степенью нецелевого сайленсинга генов, вовлеченных в клеточный стресс и выживание.

Токсичность киРНК и (или) кшРНК была в деталях изучена Grimm и соавт. [82]. Они систематически исследовали длительные эффекты устойчивых высоких уровней экспрессии экзогенно управляемых кшРНК в печени взрослых мышей. А также оценили 49 отдельных кшРНК по их способности вызывать токсичность у мышей после внутривенного введения. Эти кшРНК были уникальны по последовательности, длине и направлены на шесть различных целей. Более 70% кшРНК вызывает дозозависимое повреждение печени и около 50% – гибель мышей. Не было обнаружено взаимосвязи между любой специфической последовательностью и токсичностью. Гепатотоксичность прямо коррелировала с высокими уровнями экспрессии кшРНК и отрицательной регуляцией выделенных из печени миРНК. Авторы предположили, что экзогенно введенные кшРНК и эндогенные миРНК участвуют в некоторых путях процессинга и транспорта для созревания, насыщая эти пути, особенно путь экспортина-5, тем самым вмешиваясь в биогенез и экспрессию выделенных из печени миРНК. Важность насыщения пути экспортина-5 продемонстрирована путем сверхэкспрессии экспортина-5 у этих мышей. Как результат – сайленсинг целевых миРНК, который был саботирован ранее, был спасен. Авторы предположили, что их открытия имеют фундаментальное значение для будущих РНКи-основанных стратегий у животных и человека. Однако работа показала, что риск насыщения путей малых нкРНК может быть минимизирован оптимизацией дозы и, следовательно, уровней экспрессии введенных РНК.

Вышеперечисленные методы миРНК-терапии на бумаге выглядят довольно привлекательно, однако нужно лучше понять биологию миРНК в целом, чтобы точно ответить на все появляющиеся вопросы. Например, в случае нейродегенеративных заболеваний нужно решить проблему прохождения терапевтических агентов через гематоэнцефалический барьер. Однако пара последних исследований бокового амиотрофического склероза показали, что олигонуклеотиды и миРНК могут проходить через гематоэнцефалический барьер и переходить в ЦНС, используя интратекальное вливание и желудочковый осмотический насос соответственно [83, 84].

Таким образом, микроРНК и короткие интерферирующие РНК представляют собой перспективные биомаркеры, однако на пути к их использованию в диагностических и терапевтических целях остаются нерешенные задачи.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Boehm M., Slack F. A Developmental Timing MicroRNA and Its Target Regulate Life Span in *C. elegans* // *Science*. 2005. V. 310, № 5756. P. 1954–1957.
2. Sood P., Krek A., Zavolan M. et al. Cell-type-specific signature of microRNAs on target mRNA expression // *PNAS USA*. 2006. V. 103, № 8. P. 2746–2751.
3. Li M., Li J., Ding X. et al. MicroRNA and cancer // *AAPS J*. 2010. V. 12, № 3. P. 309–317.
4. Ghildiyal M., Zamore P.D. Small silencing RNAs: an expanding universe // *Nat. Rev. Genet.* 2009. V. 10, № 2. P. 94–108.
5. Choudhuri S. Small Noncoding RNAs: Biogenesis, Function, and Emerging Significance in Toxicology // *J. Biochem. Molecular Toxicology*. 2010. V. 24, № 3. P. 195–216.
6. Napoli C, Lemieux C, Jorgensen R. Introduction of a chimeric chalcone synthase gene into *Petunia* results in reversible co-suppression of homologous genes in trans // *The Plant Cell*. 1990. V.2, № 4. P. 279–289.
7. van der Krol A.R., Mur L.A., Beld M. et al. Flavonoid genes in *petunia*: addition of a limited number of gene copies may lead to a suppression of gene expression // *The Plant Cell* 1990. V. 2, № 4. P. 291–299.
8. Cogoni C., Macino G. Post-transcriptional gene silencing across kingdoms // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2000. V. 10, № 6. P. 638–643.
9. Lee R.C., Feinbaum R.L., Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with anti-sense complementarity to *lin-14* // *Cell*. 1993. V. 75, № 5. P. 843–854.
10. Fire A., Xu S., Montgomery M.K. et al. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans* // *Nature*. 1998. V. 391, № 6669. P. 806–811.
11. Reinhart B.J., Slack F.J., Basson M. et al. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans* // *Nature*. 2000. V. 403, № 6772. P. 901–906.
12. Pasquinelli A.E., Reinhart B.J., Slack F. et al. Conservation of the sequence and temporal expression of *let-7* heterochronic regulatory RNA // *Nature*. 2000. V. 408, № 6808. P. 86–89.
13. Lau N.C., Lim L.P., Weinstein E.G., Bartel D.P. An abundant class of tiny RNAs with probable regulatory roles in *Caenorhabditis elegans* // *Science*. 2001.V. 294, № 5543. P. 858–862.
14. Lagos-Quintana M., Rauhut R., Lendeckel W., Tuschl T. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs // *Science*. 2001. V. 294, № 5543. P. 853–858.
15. Lee R.C, Ambros V. An extensive class of small RNAs in *Caenorhabditis elegans* // *Science*. 2001. V. 294, № 5543. P. 862–864.
16. Hammond S.M., Bernstein E., Beach D., Hannon G.J. An RNA-directed nuclease mediates post-transcriptional gene silencing in *Drosophila* cells // *Nature*. 2000. V. 404, № 6775. P. 293–296.
17. Bernstein E., Caudy A.A., Hammond S.M., Hannon G.J. Role for a bidentate ribonuclease in the initiation step of RNA interference // *Nature*. 2001. V. 409, № 6818. P. 363–366.
18. Grishok A., Pasquinelli A.E., Conte D. et al. Genes and mechanisms related to RNA interference regulate expression of the small temporal RNAs that control *C. elegans* developmental timing. *Cell*. 2001. V. 106, № 1. P. 23–34.
19. Hutvagner G., McLachlan J., Pasquinelli A.E. et al. A cellular function for the RNA interference enzyme Dicer in the maturation of the *let-7* small temporal RNA // *Science*. 2001. V. 293, № 5589. P. 834–838.
20. Lee Y., Kim M., Han J. et al. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II // *EMBO J*. 2004. V. 23, № 20. P. 4051–4060.
21. Schwarz D., Zamore P. Why do miRNAs live in the miRNP? // *Genes and Dev*. 2002. V. 16. P. 1025–1031.
22. Khvorova A., Reynolds A., Jayasena S.D. Functional siRNAs and miRNAs exhibit strand bias // *Cell*. 2003. V. 115, № 2. P. 209–216.
23. Bartel D.P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function // *Cell*. 2004. V. 116, № 2. P. 281–297.
24. Kim V.N., Nam J.W. Genomics of microRNA // *Trends Genet.* 2006. V. 22, № 3. P. 165–173.
25. Zeng Y., Wagner E., Cullen B. Both natural and designed microRNAs can inhibit the expression of cognate

- mRNAs when expressed in human cells // *Mol. Cell*. 2002. V. 9, № 6. P. 1327–1333.
26. Mourelatos Z., Dostie J., Pausbkin S. et al. miRNPs: A novel class of ribonucleoproteins containing numerous microRNAs // *Genes and Dev*. 2002. V. 16. P. 720–728.
 27. Hutvagner G., Zamore P.D. A miRNA in a multiple-turnover RNAi enzyme complex // *Science*. 2002. V. 297. P. 2056–2060.
 28. Carmell M.A., Xuan Zh., Zhand M.Q., Hannon G.J. The argonaute family: tentacles that reach into RNAi, developmental control, stem cell maintenance, and tumorigenesis // *Genes and Dev*. 2002. V. 16, № 21. P. 2733–2742.
 29. Бабушкина Н.П., Кучер А.Н. Генетическая основа функционирования малых регуляторных РНК у человека // *Генетика человека и патология: сборник науч. трудов / под ред. В.П. Пузырева. Вып. 8. Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2007. С. 219–228.*
 30. Doench J.G., Petersen Ch.P., Sharp Ph.A. siRNAs can function as miRNAs // *Genes and Dev*. 2003. V. 17, № 4. P. 438–442.
 31. Lim L.P., Glasner M.E., Yekta S. et al. Vertebrate microRNA genes // *Science*. 2003. V. 299, № 5612. P. 1540.
 32. Ruby J.G., Jan C.H., Bartel D.P. Intronic microRNA precursors that bypass Drosha processing // *Nature*. 2007. V. 448, № 7149. P. 83–86.
 33. Berezikov E., Chung W.J., Willis J. et al. Mammalian mirtron genes // *Mol. Cell*. 2007. V. 28, № 2. P. 328–336.
 34. Okamura K., Hagen J.W., Duan H. et al. The mirtron pathway generates microRNA-class regulatory RNAs in *Drosophila* // *Cell*. 2007. V. 130, № 1. P. 89–100.
 35. Griffiths-Jones S., Grocock R.J., van Dongen S. et al. MiRBase: microRNA sequences, targets and gene nomenclature // *Nucleic Acids Res*. 2006. № 34. P. D140–D144.
 36. Kennerdell J.R., Carthew R.W. Use of dsRNA-mediated genetic interference to demonstrate that frizzled and frizzled 2 act in the wingless pathway // *Cell*. 1998. V. 95, № 7. P. 1017–1026.
 37. Tuschl T., Zamore P.D., Lehmann R. et al. Targeted mRNA degradation by double-stranded RNA in vitro // *Genes Dev*. 1999. V. 13, № 24. P. 3191–3197.
 38. Zamore P.D., Tuschl T., Sharp P.A., Bartel D.P. RNAi: Double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals // *Cell*. 2000. V. 101, № 1. P. 25–33.
 39. Tomari Y., Zamore P.D. Perspective: machines for RNAi // *Genes Dev*. 2005. V. 19, № 5. P. 517–529.
 40. Liu Y., Ye X., Jiang F. et al. C3PO, an endoribonuclease that promotes RNAi by facilitating RISC activation // *Science*. 2009. V. 325, № 5941. P. 750–753.
 41. Pena J.T.G., Lee C.S., Roubanifard S.H. et al. miRNA in situ hybridization in formaldehyde and EDC-fixed tissues // *Nature Methods*. 2009. V. 6, № 2. P. 139–141.
 42. Aravin A., Tuschl T. Identification and characterization of small RNAs involved in RNA silencing // *FEBS Lett*. 2005. V. 579, № 26. P. 5830–5840.
 43. Lim L.P., Lau N.C., Garrett-Engle A. et al. Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs // *Nature*. 2005. V. 433, № 7027. P. 769–773.
 44. Poy M.N., Eliasson L., Krutzfeldt J. et al. A pancreatic islet-specific microRNA regulates insulin secretion // *Nature*. 2004. V. 432, № 7014. P. 226–230.
 45. Esau C., Davis S., Murray S.F., et al. miR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting // *Cell Metab*. 2006. V. 3, № 2. P. 87–98.
 46. Kbalaj M., Tavakkoli M., Stranaban A.W., Park C.Y. Pathogenic microRNA's in myeloid malignancies // *Front Genet*. 2014. V. 5, № 361. P.
 47. Simone N.L., Soule B.P., Ly D. et al. Ionizing radiation-induced oxidative stress alters miRNA expression. *PLoS One*. 2009. 4 (7): e6377. DOI: 10.1371/journal.pone.0006377.
 48. Wang K., Zhang S., Weber J. et al. Export of microRNAs and microRNA-protective protein by mammalian cells // *Nucleic Acids Research*. 2010. V. 38, № 20. P. 7248–7259.
 49. Arroyo J.D., Chevillet J.R., Kroh E.M. et al. Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma // *PNAS USA*. 2011. V. 108, №12. P. 5003–5008.
 50. Hunter M.P., Ismail N., Zhang X. Detection of microRNA expression in human peripheral blood microvesicles // *PLoS ONE*. 2008. 3 (11): e3694. DOI: 10.1371/journal.pone.0003694. PMID: PMC2577891.
 51. Gallo A., Tandon M., Alevizos I., Illei G.G. The majority of microRNAs detectable in serum and saliva is concentrated in exosomes // *PLoS ONE*. 2012. 7 (3): e30679. DOI: 10.1371/journal.pone.0030679.
 52. Valadi H., Ekstrom K., Bossios A. et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells // *Nature Cell Biology*. 2007. V. 9, № 6. P. 654–659.
 53. Wagner J., Riwanto M., Besler C. Characterization of levels and cellular transfer of circulating lipoprotein bound microRNAs // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2013. V. 33, № 6. P. 1392–1400.
 54. Тигунцев В.В., Иванова С.А., Серебров В.Ю., Бухарева М.Б. Циркулирующие микроРНК открывают новый подход к диагностике и прогнозированию психических заболеваний // *Innovations and Science*. 2015. V. 4, № 1. P. 127–129.
 55. Chen X., Ba Y., Ma L. et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases // *Cell*. 2008. № 18, № 10. P. 997–1006.
 56. Mitchell P.S., Parkin R.K., Kroh E.M. et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer

- detection // PNAS USA. 2008. V. 105, № 30. P. 10513–10518.
57. Тигунцев В.В., Иванова С.А., Серебров В.Ю., Бухарева М.Б. Достоинства и недостатки определения микроРНК как потенциальных диагностических биомаркеров // Innovations and Science. 2015. V. 4, № 1. P. 126–127.
58. Jiang J., Zheng X., Xu X. *et al.* Prognostic significance of miR-181b and miR-21 in gastric cancer patients treated with S-1/Oxaliplatin or Doxifluridine/Oxaliplatin // PLoS One. 2011. 6 (8): e23271. DOI: 10.1371/journal.pone.0023271.
59. Stegmeier F., Hu G., Rickles R.J. *et al.* A lentiviral microRNA-based system for single-copy polymerase II-regulated RNA interference in mammalian cells // PNAS USA. 2005. V. 102, № 37. P. 13212–13217.
60. Chung K.H., Hart C.C., Al-Bassam S. *et al.* Polycistronic RNA polymerase II expression vectors for RNA interference based on BIC/miR-155 // Nucleic Acids Res. 2006. V. 34 (7): e53.
61. Чехонин В.П., Цибулькина Е.А., Рябина А.Е. и др. Иммунолипосомальные контейнеры как системы направленного транспорта малых интерферирующих РНК в шванновские клетки // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008. Т. 146, № 10. С. 431–434.
62. Young L.S., Searle P.F., Onion D., Mautner V. Viral gene therapy strategies: from basic science to clinical application // J. Pathol. 2006. V. 208, № 2. P. 299–318.
63. Борисенко А.С., Свитиц О.А., Кривцов Г.Г. и др. Эффективность поликатионных наночастиц полиэтиленмин-полигидрохитозана (ПЭИ-ПГ-ОХГ) в качестве вектора для коротких интерферирующих РНК, направленных на подавление репликации вируса простого герпеса 2 типа // Журн. микробиол. 2015. № 3. С. 31–37.
64. Kota J., Chivukula R.R., O'Donnell K.A. *et al.* Therapeutic microRNA delivery suppresses tumorigenesis in a murine liver cancer model // Cell. 2009. V. 137, № 6. P. 1005–1017.
65. Ширишова А.Н., Сметанина М.А., Аушев В.Н., Филипенко М.А., Кушлинский Н.Е. МикроРНК – новые перспективные биомаркеры опухолей и мишени химиотерапии. Часть 3. Терапевтическое применение микроРНК. Методы количественного определения // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2015. № 4. С. 31–39.
66. Wang Z. miRNA mimic technology. miRNA interference technologies. Springer: Berlin, Heidelberg, 2009. P. 93–100.
67. Doxakis E. Post-transcriptional regulation of alphasynuclein expression by mir-7 and mir-153 // J. Biol. Chem. 2010. V. 285, № 17. P. 12726–12734.
68. Cho H.J., Liu G., Jin S.M. *et al.* MicroRNA-205 regulates the expression of Parkinson's disease-related leucine-rich repeat kinase 2 protein // Hum. Mol. Genet. 2014. V. 22, № 3. P. 608–620.
69. Boutla A., Delidakis C., Tabler M. Developmental defects by antisense-mediated inactivation of micro-RNAs 2 and 13 in *Drosophila* and the identification of putative target genes // Nucleic Acids Res. 2003. V. 31, № 17. P. 4973–4980.
70. Hutvagner G., Simard M.J., Mello C.C., Zamore P.D. Sequence-specific inhibition of small RNA function // PLoS Biol. 2004. 2 (4): E98.
71. Vester B., Wengel J. LNA (locked nucleic acid): high-affinity targeting of complementary RNA and DNA // Biochemistry. 2004. V. 43, № 42. P. 13233–13241.
73. Si M.L., Zhu S., Wu H. *et al.* miR-21-mediated tumor growth // Oncogene. 2007. V. 26, № 19. P. 2799–2803.
74. Weiler J., Hunziker J., Hall J. Anti-miRNA oligonucleotides (AMOs): ammunition to target miRNAs implicated in human disease? // Gene Ther. 2006. V. 13, № 6. P. 496–502.
75. Krutzfeldt J., Rajewsky N., Braich R. *et al.* Silencing of microRNAs in vivo with 'antagomirs' // Nature. 2005. V. 438, № 7068. P. 685–689.
76. Lindow M., Kauppinen S. Discovering the first microRNA-targeted drug // J. Cell Biol. 2012. V. 199, № 3. P. 407–412.
77. Ebert M.S., Neilson J.R., Sharp P.A. MicroRNA sponges: competitive inhibitors of small RNAs in mammalian cells // Nat. Methods. 2007. V. 4, № 9. P. 721–726.
78. Xiao J., Yang B., Lin H. *et al.* Novel approaches for gene-specific interference via manipulating actions of microRNAs: examination of the pacemaker channel genes HCN2 and HCN4 // J. Cell Physiol. 2007. V. 212, № 2. P. 285–292.
79. Tan H., Poidevin M., Li H. *et al.* MicroRNA-277 modulates the neurodegeneration caused by Fragile X permutation rCGG repeats // PLoS Genet. 2012. 8 (5): e1002681. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002681. PMCID: PMC3343002.
80. Fedorov Y., Anderson E.M., Birmingham A. *et al.* Off-target effects by siRNA can induce toxic phenotype // RNA. 2006. V. 12, № 7. P. 1188–1196.
81. Calin G.A., Cimmino A., Fabbri M. *et al.* MiR-15a and miR-16-1 cluster functions in human leukemia // PNAS USA. 2008. V. 105, № 13. P. 5166–5171.
82. Grimm D., Streetz K.L., Jopling C.L. *et al.* Fatality in mice due to oversaturation of cellular microRNA/short hairpin RNA pathways // Nature. 2006. V. 441, № 7092. P. 537–541.
83. Koval E.D., Shaner C., Zhang P. *et al.* Method for widespread microRNA-155 inhibition prolongs survival in ALS-model mice // Hum. Mol. Genet. 2013. V. 22, № 20. P. 4127–4135.
84. Miller T.M., Pestronk A., David W. *et al.* An antisense oligonucleotide against SOD1 delivered intrathecally for patients with SOD1 familial amyotrophic lateral sclerosis: a phase 1, randomized, first-in-man study // Lancet Neurol. 2013. V. 12, № 5. P. 435–442.

Поступила в редакцию 16.02.2016 г.

Утверждена к печати 15.03.2016 г.

Тигунцев Владимир Владимирович (✉) – студент 6-го курса медико-биологического факультета СибГМУ (г. Томск), лаборант-исследователь лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья (г. Томск).

Серебров Владимир Юрьевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики СибГМУ (г. Томск).

Иванова Светлана Александровна – д-р мед. наук, профессор, заведующая лабораторией молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья (г. Томск).

Бухарева Марина Борисовна – магистрант Национального исследовательского Томского политехнического университета (г. Томск).

✉ **Тигунцев Владимир Владимирович**, e-mail: cristall2009@live.ru

Сибирский государственный медицинский университет, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2, e-mail: office@ssmu.ru, тел. (382-2)-90-11-01.

НИИ психического здоровья, 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4, e-mail: redo@mail.tomsknet.ru, тел. (382-2)-72-43-79.

Национальный исследовательский Томский политехнический университет, 634050, г. Томск, ул. Ленина, 30, e-mail: tpu@tpu.ru, тел. (382-2)-60-63-33.

SMALL NONCODING RNA AS PERSPECTIVE BIOMARKERS: BIOGENESIS AND THERAPEUTIC STRATEGIES

Tiguntsev V.V.^{1,2}, Ivanova S.A.², Serebrov V.Yu.¹, Buhareva M.B.³

¹ *Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation*

² *Mental Health Research Institute, Tomsk, Russian Federation*

³ *National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russian Federation*

ABSTRACT

The review presents the opening story, biogenesis and functions of basic groups of human's small noncoding RNA: microRNA and short interfering RNA. These RNA molecules inhibit gene expression during translation by RNA interference. It was found that microRNA and short interfering RNA circulate in biofluids and can serve as biomarkers of different human diseases because of its conservative sequences, tissue specificity and resistance to environment factors.

The paper considers techniques to study noncoding RNA (cloning, bioinformatics analysis and hybridization methods: northern-blotting, RT-PCR, in situ hybridization, microarray analysis, reporter analysis). Possible noncoding RNA-targeted therapy can suggest delivery microRNA, anti-microRNA, antagomirs, microRNA-sponges to target tissue by virus molecules, liposomes or nanoparticles.

KEY WORDS: microRNA, short interfering RNA, RNA interference, biomarkers.

Bulletin of Siberian Medicine, 2016, vol. 15, no. 2, pp. 112–126

References

1. Boehm M., Slack F. A Developmental Timing MicroRNA and Its Target Regulate Life Span in *C. elegans* // *Science*. 2005. V. 310, № 5756. P. 1954–1957.
2. Sood P., Krek A., Zavolan M. et al. Cell-type-specific signature of microRNAs on target mRNA expression // *PNAS USA*. 2006. V. 103, № 8. P. 2746–2751.
3. Li M., Li J., Ding X. et al. MicroRNA and cancer // *AAPS J*. 2010. V. 12, № 3. P. 309–317.

4. Ghildiyal M., Zamore P.D. Small silencing RNAs: an expanding universe // *Nat. Rev. Genet.* 2009. V. 10, № 2. P. 94–108.
5. Choudhuri S. Small Noncoding RNAs: Biogenesis, Function, and Emerging Significance in Toxicology // *J. Biochem. Molecular Toxicology.* 2010. V. 24, № 3. P. 195–216.
6. Napoli C, Lemieux C, Jorgensen R. Introduction of a chimeric chalcone synthase gene into *Petunia* results in reversible co-suppression of homologous genes in trans // *The Plant Cell.* 1990. V.2, № 4. P. 279–289.
7. van der Krol A.R., Mur L.A., Beld M. et al. Flavonoid genes in *petunia*: addition of a limited number of gene copies may lead to a suppression of gene expression // *The Plant Cell* 1990. V. 2, № 4. P. 291–299.
8. Cogoni C., Macino G. Post-transcriptional gene silencing across kingdoms // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2000. V. 10, № 6. P. 638–643.
9. Lee R.C., Feinbaum R.L., Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14* // *Cell.* 1993. V. 75, № 5. P. 843–854.
10. Fire A., Xu S., Montgomery M.K. et al. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans* // *Nature.* 1998. V. 391, № 6669. P. 806–811.
11. Reinhart B.J., Slack F.J., Basson M. et al. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans* // *Nature.* 2000. V. 403, № 6772. P. 901–906.
12. Pasquinelli A.E., Reinhart B.J., Slack F. et al. Conservation of the sequence and temporal expression of *let-7* heterochronic regulatory RNA // *Nature.* 2000. V. 408, № 6808. P. 86–89.
13. Lau N.C., Lim L.P., Weinstein E.G., Bartel D.P. An abundant class of tiny RNAs with probable regulatory roles in *Caenorhabditis elegans* // *Science.* 2001. V. 294, № 5543. P. 858–862.
14. Lagos-Quintana M., Rauhut R., Lendeckel W., Tuschl T. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs // *Science.* 2001. V. 294, № 5543. P. 853–858.
15. Lee R.C., Ambros V. An extensive class of small RNAs in *Caenorhabditis elegans* // *Science.* 2001. V. 294, № 5543. P. 862–864.
16. Hammond S.M., Bernstein E., Beach D., Hannon G.J. An RNA-directed nuclease mediates post-transcriptional gene silencing in *Drosophila* cells // *Nature.* 2000. V. 404, № 6775. P. 293–296.
17. Bernstein E., Caudy A.A., Hammond S.M., Hannon G.J. Role for a bidentate ribonuclease in the initiation step of RNA interference // *Nature.* 2001. V. 409, № 6818. P. 363–366.
18. Grishok A., Pasquinelli A.E., Conte D. et al. Genes and mechanisms related to RNA interference regulate expression of the small temporal RNAs that control *C. elegans* developmental timing. *Cell.* 2001. V. 106, № 1. P. 23–34.
19. Hutvagner G., McLachlan J., Pasquinelli A.E. et al. A cellular function for the RNA interference enzyme Dicer in the maturation of the *let-7* small temporal RNA // *Science.* 2001. V. 293, № 5589. P. 834–838.
20. Lee Y., Kim M., Han J. et al. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II // *EMBO J.* 2004. V. 23, № 20. P. 4051–4060.
21. Schwarz D., Zamore P. Why do miRNAs live in the miRNP? // *Genes and Dev.* 2002. V. 16. P. 1025–1031.
22. Khvorova A., Reynolds A., Jayasena S.D. Functional siRNAs and miRNAs exhibit strand bias // *Cell.* 2003. V. 115, № 2. P. 209–216.
23. Bartel D.P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function // *Cell.* 2004. V. 116, № 2. P. 281–297.
24. Kim V.N., Nam J.W. Genomics of microRNA // *Trends Genet.* 2006. V. 22, № 3. P. 165–173.
25. Zeng Y., Wagner E., Cullen B. Both natural and designed microRNAs can inhibit the expression of cognate mRNAs when expressed in human cells // *Mol. Cell.* 2002. V. 9, № 6. P. 1327–1333.
26. Mourelatos Z., Dostie J., Paushkin S. et al. miRNPs: A novel class of ribonucleoproteins containing numerous microRNAs // *Genes and Dev.* 2002. V. 16. P. 720–728.
27. Hutvagner G., Zamore P.D. A miRNA in a multiple-turnover RNAi enzyme complex // *Science.* 2002. V. 297. P. 2056–2060.
28. Carmell M.A., Xuan Zh., Zhand M.Q., Hannon G.J. The argonaute family: tentacles that reach into RNAi, developmental control, stem cell maintenance, and tumorigenesis // *Genes and Dev.* 2002. V. 16, № 21. P. 2733–2742.
29. Babushkina N.P., Kucher A.N. Geneticheskaya osnova funktsionirovaniya malyyh regulatorynykh RNK u cheloveka [Genetic base of functioning of human small regulatory RNA]. *Genetika cheloveka i patologiya: sbornik Sb. nauch. trudov / pod red. V. P. Puzyreva, Vyip. 8. Tomsk: Izd-vo «Pechatnaya manufaktura» Publ., 2007, pp. 219–228 (in Russian).*
30. Doench J.G., Petersen Ch.P., Sharp Ph.A. siRNAs can function as miRNAs // *Genes and Dev.* 2003. V. 17, № 4. P. 438–442.
31. Lim L.P., Glasner M.E., Yekta S. et al. Vertebrate microRNA genes // *Science.* 2003. V. 299, № 5612. P. 1540.
32. Ruby J.G., Jan C.H., Bartel D.P. Intronic microRNA precursors that bypass Drosha processing // *Nature.* 2007. V. 448, № 7149. P. 83–86.
33. Berezikov E., Chung W.J., Willis J. et al. Mammalian mirtron genes // *Mol. Cell.* 2007. V. 28, № 2. P. 328–336.
34. Okamura K., Hagen J.W., Duan H. et al. The mirtron pathway generates microRNA-class regulatory RNAs in *Drosophila* // *Cell.* 2007. V. 130, № 1. P. 89–100.
35. Griffiths-Jones S., Grocock R.J., van Dongen S. et al. MiRBase: microRNA sequences, targets and gene nomenclature // *Nucleic Acids Res.* 2006. № 34. P. D140–D144.
36. Kennerdell J.R., Carthew R.W. Use of dsRNA-mediated genetic interference to demonstrate that *frizzled* and *friz-*

- zled 2 act in the wingless pathway // *Cell*. 1998. V. 95, № 7. P. 1017–1026.
37. Tuschl T., Zamore P.D., Lehmann R. et al. Targeted mRNA degradation by double-stranded RNA in vitro // *Genes Dev*. 1999. V. 13, № 24. P. 3191–3197.
 38. Zamore P.D., Tuschl T., Sharp P.A., Bartel D.P. RNAi: Double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals // *Cell*. 2000. V. 101, № 1. P. 25–33.
 39. Tomari Y., Zamore P.D. Perspective: machines for RNAi // *Genes Dev*. 2005. V. 19, № 5. P. 517–529.
 40. Liu Y., Ye X., Jiang F. et al. C3PO, an endoribonuclease that promotes RNAi by facilitating RISC activation // *Science*. 2009. V. 325, № 5941. P. 750–753.
 41. Pena J.T.G., Lee C.S., Rouhanifard S.H. et al. miRNA in situ hybridization in formaldehyde and EDC-fixed tissues // *Nature Methods*. 2009. V. 6, № 2. P. 139–141.
 42. Aravin A., Tuschl T. Identification and characterization of small RNAs involved in RNA silencing // *FEBS Lett*. 2005. V. 579, № 26. P. 5830–5840.
 43. Lim L.P., Lau N.C., Garrett-Engle A. et al. Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs // *Nature*. 2005. V. 433, № 7027. P. 769–773.
 44. Poy M.N., Eliasson L., Krutzfeldt J. et al. A pancreatic islet-specific microRNA regulates insulin secretion // *Nature*. 2004. V. 432, № 7014. P. 226–230.
 45. Esau C., Davis S., Murray S.F., et al. miR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting // *Cell Metab*. 2006. V. 3, № 2. P. 87–98.
 46. Khalaj M., Tavakkoli M., Stranahan A.W., Park C.Y. Pathogenic microRNA's in myeloid malignancies // *Front Genet*. 2014. V. 5, № 361. P.
 47. Simone N.L., Soule B.P., Ly D. et al. Ionizing radiation-induced oxidative stress alters miRNA expression. *PLoS One*. 2009. 4 (7): e6377. DOI: 10.1371/journal.pone.0006377.
 48. Wang K., Zhang S., Weber J. et al. Export of microRNAs and microRNA-protective protein by mammalian cells // *Nucleic Acids Research*. 2010. V. 38, № 20. P. 7248–7259.
 49. Arroyo J.D., Chevillet J.R., Kroh E.M. et al. Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma // *PNAS USA*. 2011. V. 108, № 12. P. 5003–5008.
 50. Hunter M.P., Ismail N., Zhang X. Detection of microRNA expression in human peripheral blood microvesicles // *PLoS ONE*. 2008. 3 (11): e3694. DOI: 10.1371/journal.pone.0003694. PMID: PMC2577891.
 51. Gallo A., Tandon M., Alevizos I., Illei G.G. The majority of microRNAs detectable in serum and saliva is concentrated in exosomes // *PLoS ONE*. 2012. 7 (3): e30679. DOI: 10.1371/journal.pone.0030679.
 52. Valadi H., Ekstrom K., Bossios A. et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells // *Nature Cell Biology*. 2007. V. 9, № 6. P. 654–659.
 53. Wagner J., Riwanto M., Besler C. Characterization of levels and cellular transfer of circulating lipoprotein-bound microRNAs // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2013. V. 33, № 6. P. 1392–1400.
 54. Tiguntsev V.V., Ivanova S.A., Serebrov V.Yu., Buhareva M.B. Cirkuliruyushchie mikroRNK otkryvayut novyj podhod k diagnostike i prognozirovaniyu psichicheskikh zabolevanij [Circulating microRNA open a new technic to diagnose and to predict mental diseases]. *Innovations and Science*, 2015, vol. 4, no. 1, pp. 127–129 (in Russian).
 55. Chen X., Ba Y., Ma L. et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases // *Cell*. 2008. № 18, № 10. P. 997–1006.
 56. Mitchell P.S., Parkin R.K., Kroh E.M. et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection // *PNAS USA*. 2008. V. 105, № 30. P. 10513–10518.
 57. Tiguntsev V.V., Ivanova S.A., Serebrov V.Yu., Buhareva M.B. Dostoinstva i nedostatki opredeleniya mikroRNK kak potentsialnykh diagnosticheskikh biomarkyrov [Advantages and disadvantages of the definition of microRNAs as potential diagnostic biomarkers]. *Innovations and Science*, 2015, vol. 4, no. 1, pp. 126–129 (in Russian).
 58. Jiang J., Zheng X., Xu X. et al. Prognostic significance of miR-181b and miR-21 in gastric cancer patients treated with S-1/Oxaliplatin or Doxifluridine/Oxaliplatin // *PLoS One*. 2011. 6 (8): e23271. DOI: 10.1371/journal.pone.0023271.
 59. Stegmeier F., Hu G., Rickles R.J. et al. A lentiviral microRNA-based system for single-copy polymerase II-regulated RNA interference in mammalian cells // *PNAS USA*. 2005. V. 102, № 37. P. 13212–13217.
 60. Chung K.H., Hart C.C., Al-Bassam S. et al. Polycistronic RNA polymerase II expression vectors for RNA interference based on BIC/miR-155 // *Nucleic Acids Res*. 2006. V. 34 (7): e53.
 61. Chehonin V.P., Tsiulkina E.A., Ryabinina A.E. i soavt. Immunoliposomalnye konteynery kak sistemy napravlennoogo transporta mal'nykh interferiruyushchikh RNK v shvannovskie kletki [Immunoliposomal containers as systems of forwarded transport of short interfering RNA to Schwann cells]. *Byulleten eksperimental'noy biologii i meditsiny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2008, T. 146, no 10, pp. 431–434 (in Russian).
 62. Young L.S., Searle P.F., Onion D., Mautner V. Viral gene therapy strategies: from basic science to clinical application // *J. Pathol*. 2006. V. 208, № 2. P. 299–318.
 63. Borisenko A.S., Svitich O.A., Krivtsov G.G. i soavt. Effektivnost polikationnykh nanochastits polietilenimin-polidgidrozid-hitozana (PEI-PG-OHG) v kachestve vektora dlya korotkikh interferiruyushchikh RNK, napravlennykh na podavlenie replikatsii virusa prostogo gerpesa 2 tipa [Efficiency of polycationic polyethilenimin-polyhydrazide-chitosan nanoparticles (PEI-PG-OHG) as vector for short interfering RNA to suppress replication of herpes

- simplex virus type 2]. *Zhurn. Mikrobiol. – Microbiology, Zhurn. Mikrobiol.-Microbiology*, 2015, no 3, pp. 31–37. (in Russian).
64. Kota J., Chivukula R.R., O'Donnell K.A. et al. Therapeutic microRNA delivery suppresses tumorigenesis in a murine liver cancer model // *Cell*. 2009. V. 137, № 6. P. 1005–1017.
 65. Shirshova A.N., Smetanina M.A., Aushev V.N., Filipenko M.L., Kushlinskiy N.E. MikroRNK – novye perspektivnye biomarkery i opuholey i misheni himioterapii. Chast 3. Terapevticheskoe primeneniye mikroRNK. Metody kolichestvennogo opredeleniya [MicroRNA – new perspective tumor biomarkers and chemotherapy targets. Part 3. Therapeutic using of microRNA. Quantitative methods.]. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy himii – Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*, 2015, no. 4. pp. 31–39. (in Russian).
 66. Wang Z. miRNA mimic technology. miRNA interference technologies // Springer: Berlin, Heidelberg, 2009. P. 93–100.
 67. Doxakis E. Post-transcriptional regulation of alphasynuclein expression by mir-7 and mir-153 // *J. Biol. Chem.* 2010. V. 285, № 17. P. 12726–12734.
 68. Cho H.J., Liu G., Jin S.M. et al. MicroRNA-205 regulates the expression of Parkinson's disease-related leucine-rich repeat kinase 2 protein // *Hum. Mol. Genet.* 2014. V. 22, № 3. P. 608–620.
 69. Boutla A., Delidakis C., Tabler M. Developmental defects by antisense-mediated inactivation of micro-RNAs 2 and 13 in *Drosophila* and the identification of putative target genes // *Nucleic Acids Res.* 2003 V. 31, № 17. P. 4973–4980.
 70. Hutvagner G., Simard M.J., Mello C.C., Zamore P.D. Sequence-specific inhibition of small RNA function // *PLoS Biol.* 2004. 2 (4): E98.
 71. Vester B., Wengel J. LNA (locked nucleic acid): high-affinity targeting of complementary RNA and DNA // *Biochemistry*. 2004. V. 43, № 42. P. 13233–13241.
 73. Si M.L., Zhu S., Wu H. et al. miR-21-mediated tumor growth // *Oncogene*. 2007. V. 26, № 19. P. 2799–2803.
 74. Weiler J., Hunziker J., Hall J. Anti-miRNA oligonucleotides (AMOs): ammunition to target miRNAs implicated in human disease? // *Gene Ther.* 2006. V. 13, № 6. P. 496–502.
 75. Krutzfeld J., Rajewsky N., Braich R. et al. Silencing of microRNAs in vivo with 'antagomirs' // *Nature*. 2005. V. 438, № 7068. P. 685–689.
 76. Lindow M., Kauppinen S. Discovering the first microRNA-targeted drug // *J. Cell Biol.* 2012. V. 199, № 3. P. 407–412.
 77. Ebert M.S., Neilson J.R., Sharp P.A. MicroRNA sponges: competitive inhibitors of small RNAs in mammalian cells // *Nat. Methods*. 2007. V. 4, № 9. P. 721–726.
 78. Xiao J., Yang B., Lin H. et al. Novel approaches for gene-specific interference via manipulating actions of microRNAs: examination of the pacemaker channel genes HCN2 and HCN4 // *J. Cell Physiol.* 2007. V. 212, № 2. P. 285–292.
 79. Tan H., Poidevin M., Li H. et al. MicroRNA-277 modulates the neurodegeneration caused by Fragile X permutation rCGG repeats // *PLoS Genet.* 2012. 8 (5): e1002681. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002681. PMCID: PMC3343002.
 80. Fedorov Y., Anderson E.M., Birmingham A. et al. Off-target effects by siRNA can induce toxic phenotype // *RNA*. 2006. V. 12, № 7. P. 1188–1196.
 81. Calin G.A., Cimmino A., Fabbri M. et al. MiR-15a and miR-16-1 cluster functions in human leukemia // *PNAS USA*. 2008. V. 105, № 13. P. 5166–5171.
 82. Grimm D., Streetz K.L., Jopling C.L. et al. Fatality in mice due to oversaturation of cellular microRNA/short hairpin RNA pathways // *Nature*. 2006. V. 441, № 7092. P. 537–541.
 83. Koval E.D., Shaner C., Zhang P. et al. Method for widespread microRNA-155 inhibition prolongs survival in ALS-model mice // *Hum. Mol. Genet.* 2013. V. 22, № 20. P. 4127–4135.
 84. Miller T.M., Pestronk A., David W. et al. An antisense oligonucleotide against SOD1 delivered intrathecally for patients with SOD1 familial amyotrophic lateral sclerosis: a phase 1, randomized, first-in-man study // *Lancet Neurol.* 2013. V. 12, № 5. P. 435–442.

Tiguntsev Vladimir V. (✉), Siberian State Medical University, Mental Health Research Institute, Tomsk, Russian Federation.

Ivanova Svetlana A., Mental Health Research Institute, Tomsk, Russian Federation.

Serebrov Vladimir Yu., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Buhareva Marina B., National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Tiguntsev Vladimir V.**, e-mail: cristall2009@live.ru

Siberian State Medical University, 2, Moscow Trakt, 634050, Tomsk, e-mail: office@ssmu.ru, ph. (382-2)-90-11-01.

Mental Health Research Institute, 4, Aleutskaya St., Tomsk, 634014, e-mail: redo@mail.tomsknet.ru, тел. (382-2)-72-43-79.

National Research Tomsk Polytechnical University, 30, Lenina Ave., Tomsk, 634050, e-mail: tpu@tpu.ru, тел. (382-2)-60-63-33.

УДК 617.542-006-089:004.9

DOI 10.20538/1682-0363-2016-2-127-133

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА 3D-ВИЗУАЛИЗАЦИИ И МОДЕЛИРОВАНИЯ В ТОРАКАЛЬНОЙ ОНКОЛОГИИ

Щаденко С.В.^{1,2}, Топольницкий Е.Б.³

¹ Национальный исследовательский Томский политехнический университет, г. Томск

² Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

³ Томская областная клиническая больница, г. Томск

РЕЗЮМЕ

Цель – описать применение метода 3D-визуализации и моделирования в торакальной онкологии на основе обработки медицинских изображений.

Материал и методы. Показана структурная схема системы 3D-визуализации и моделирования, включающая в себя шесть этапов. Проведена реконструкция анатомических, компьютерных 3D-моделей грудной клетки и опухоли у пациента со злокачественным новообразованием на основе изображений компьютерной томографии. Определены пространственные размеры, а также установлены топографо-анатомические соотношения с соседними органами, костными и мягкоткаными структурами.

Результаты. Данная информация использовалась при планировании хирургического вмешательства, которое было успешно выполнено в хирургическом торакальном отделении Томской областной клинической больницы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: планирование хирургической операции, 3D- визуализация, 3D-моделирование, анатомическая компьютерная 3D-модель, торакальная онкология.

Введение

Совершенствование хирургических и реанимационных технологий способствовали широкому внедрению сложных расширено-комбинированных операций в торакальной онкологии. В предоперационном периоде при планировании таких вмешательств необходимо уточнение распространенности онкологического процесса с учетом индивидуальных анатомических особенностей пациента. Результатом операций закономерно является резекция не только пораженного злокачественной опухолью органа, но также соседних анатомических структур, вовлеченных в патологический процесс. При этом для полноценной реабилитации больного нередко требуется устранение пострезекционных дефектов перикарда, диафрагмы и грудной стенки [1–3, 5, 7].

В настоящее время для замещения дефектов все больший приоритет приобретает использование синтетических материалов и имплантатов, что позволяет технически упростить и стандартизировать реконструктивный этап, уменьшить продолжительность и травматичность оперативных вмешательств. При этом отсутствует ряд проблем, связанных с пересадкой тканей, например недостаток пластического материала или риск передачи трансмиссивных инфекций. Кроме того не возникает юридических и этических вопросов, связанных с аллотрансплантацией [5–7]. Однако в случае устранения пострезекционных дефектов анатомических структур с помощью синтетических материалов необходим индивидуальный подбор имплантата и методики его применения.

Для решения этих проблем в медицине с недавнего времени стали использовать трехмерную компьютерную графику (3D) – одну из наиболее распространенных и впечатляющих современных

✉ Щаденко Сергей Владимирович, e-mail: schadenko@gmail.com

компьютерных технологий, предназначенную для реконструкции анатомических структур и органов пациента, представляющих собой их объемные модели. Использование 3D-моделирования в предоперационном периоде позволяет осуществить более точное планирование операции, основываясь на трехмерном изображении и реалистичном моделировании результатов, прогнозировать объем вмешательства и вероятность послеоперационных осложнений, тем самым сокращая продолжительность и травматичность операции, а также период реабилитации и расходы на лечение пациента. Кроме того применение трехмерных моделей и зон интереса способствует улучшению коммуникации между врачами, что особенно незаменимо для междисциплинарных случаев и проведения тренировочных репетиций процедур. При изготовлении имплантатов 3D-моделирование позволяет выполнить их по индивидуальному заказу быстро и экономично [8–10].

В настоящей статье представлен собственный результат применения современных компьютерных технологий при планировании хирургического этапа лечения больного онкопульмонологического профиля.

Материал и методы

Для улучшения качества хирургического лечения больных в торакальной онкологии нами использована система 3D-визуализации и моделирования на основе использования медицинских изображений (далее «Система»), представляющая собой аппаратно-программный комплекс, в работе которого можно выделить шесть основных этапов (рис. 1).

На первом этапе пациент сканируется с целью формирования набора медицинских изображений зоны интереса. Для этого необходимо большое количество снимков (срезов) объекта с разных ракурсов, для чего используется ряд методов визуализации (модальностей), таких как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография, ультразвук. Качество и точность реконструируемой 3D-модели зоны интереса будет напрямую зависеть от качества полученных первичных медицинских изображений. Поэтому необходимо уделить максимально пристальное внимание выбору модальности и оборудования, а также составлению корректной процедуры первичного сканирования. Полученный набор 2D-срезов в подавляющем большинстве современных аппаратов для медицинской визуализации сохраняется в формате DICOM [11–13].

На втором этапе набор полученных 2D-изображений подвергается обработке для улучшения их качества, а именно для повышения контрастности, увеличения четкости, фильтрации шумов и т.д. Для улучшения качества первичных медицинских изображений применяются адаптивные фильтры изображений, многоуровневые нелинейные операторы, фурье-дескрипторы и гибридные фильтры [14, 15].

После улучшения качества набора 2D-изображений на третьем этапе происходит регистрация обработанных медицинских изображений, приведение их к единой системе координат и выполнение сегментации для формирования компьютерной анатомической 3D-модели. В настоящее время разработано большое количество алгорит-

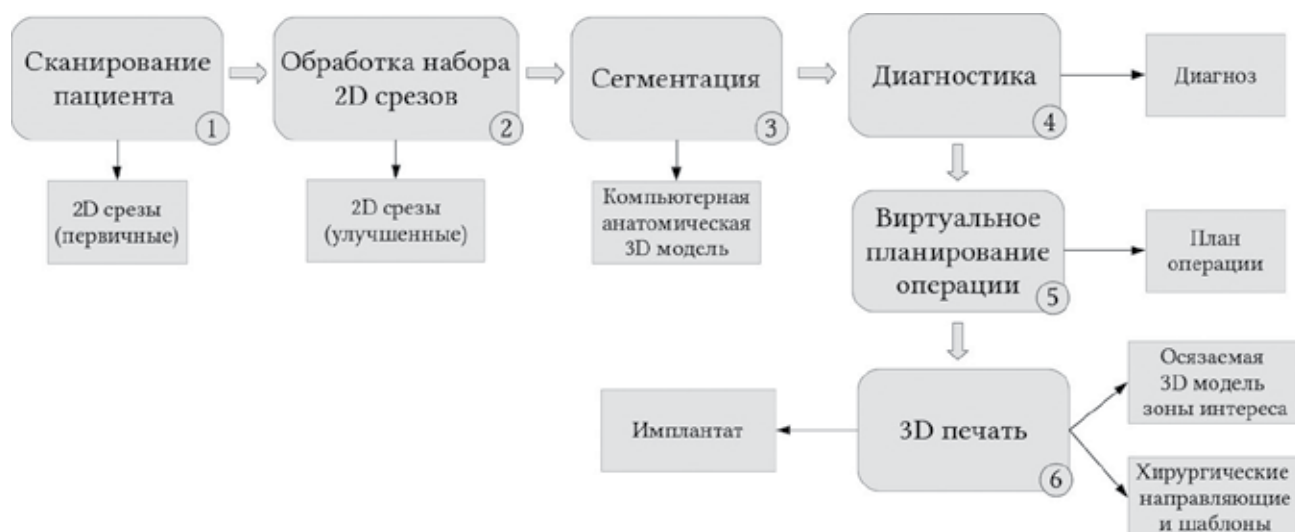


Рис. 1. Этапы работы системы для 3D-визуализации и планирования на основе использования медицинских изображений

мов сегментации с применением методов, основанных на использовании локальных порогов, оттенков серого и гистограммах, на пиксельной корреляции, наращивании областей, сжатии, дереве квадрантов, дифференциальных уравнениях в частных производных и др. [16, 17].

На четвертом этапе реконструированная 3D-модель используется хирургом и вспомогательным персоналом для детального осмотра зоны интереса – анализ геометрических размеров, расположения зоны интереса относительно других органов, выявления аномалий и отклонений в анатомии. Следует отметить, что кроме диагностики, проводимой человеком, перспективной задачей является разработка методов автоматического сравнения сформированной компьютерной 3D-модели зоны интереса пациента с набором заранее подготовленных наборов 3D-моделей здоровых органов и с отклонениями. В результате такого сравнения будет автоматически сформирован диагноз пациента с указанием зон отклонений от нормы.

После реконструкции компьютерной 3D-модели и формирования диагноза на пятом этапе происходит импортирование модели в CAD-систему для предоставления возможности проведения манипуляций над ней с целью планирования оптимального хирургического вмешательства. При необходимости, если того требует характер травмы или патологии пациента, по полученной анатомической 3D-модели зоны интереса возможна разработка персонифицированной 3D-модели имплантата либо хирургических шаблонов и направляющих для более точного выполнения хирургического вмешательства.

На завершающем этапе полученные анатомические модели, модели хирургических шаблонов и направляющих, а также модели имплантатов передаются в подсистему 3D-печати, где происходит подготовка указанных моделей для печати, непосредственно печать и постобработка полученной осязаемой 3D-модели.

Результаты

Для наглядности практического применения 3D-визуализации и моделирования продемонстрируем хирургический этап лечения больного злокачественным новообразованием грудной стенки с вовлечением костных структур.

Пациент Ш., 58 лет, обратилась в хирургическое торакальное отделение Томской областной клинической больницы в ноябре 2014 г. с жалобами на болезненное объемное образование по задней поверхности левой половины грудной клетки.

Пациент считает себя больным в течение года, когда впервые отметила дискомфорт и болезненность в левой половине грудной клетки при глубоком дыхании. Опухоль появилась в августе 2014 г. В течение последних 2 мес отмечался рост опухоли. В медицинские учреждения не обращалась и не лечилась.

При осмотре на уровне боковых и задних отрезков VI–VIII ребер слева обнаружено опухолевидное образование, деформирующее контуры грудной стенки. Кожные покровы над новообразованием обычного цвета. Опухоль плотная, несмещаемая, болезненна при пальпации, размерами 70×120 мм.

По данным комплексного обследования установлено, что общий анализ крови и мочи – в пределах нормы за исключением повышения СОЭ до 59 мм/ч. В биохимическом анализе крови обратило на себя внимание повышение белка до 83 г/л. При спиральной КТ органов грудной клетки выявлена деструкция заднего отрезка VII ребра слева с массивным внекостным компонентом неоднородной структуры и плотности, опухоль размерами 55×100 мм. Внекостный компонент преимущественно распространялся внутрь грудной клетки вдоль внутренней поверхности ребра, с неровным бугристым контуром, сдавливая прилежащие отделы легочной паренхимы. По данным тонкоигольной биопсии опухоли определялись в большом количестве зрелые лимфоидные и плазматические клетки, эпителиальные клетки не обнаружены.

В связи с возникшим подозрением на миеломную болезнь выполнена рентгенография черепа, при которой со стороны свода и его основания костно-деструктивных изменений не выявлено, турецкое седло нормальных размеров, спинка его не отклонена. При электрофорезе белков плазмы М-градиент не обнаружен. Электрофорез нативной мочи – белок не определялся.

Тактика ведения пациента была обсуждена на мультидисциплинарном консилиуме с участием гематолога. С учетом диагностических данных о распространенности и продолжающемся росте опухоли, явных признаков злокачественного ее характера и присоединения вторичной инфекции в результате распада, принимая во внимание сохранное общее состояние пациента, решено окончательно морфологически верифицировать опухоль путем эксцизионной биопсии опухоли в виде одномоментной резекции и реконструкции грудной стенки.

При спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки на аппарате «Toshiba

Aquilion 64» (Toshiba, Япония) был получен набор медицинских 2D-изображений, которые подверглись обработке для улучшения контрастности, удаления шумов и артефактов. На этапе сегментации ставилась задача получения двух компьютерных анатомических моделей. Во-первых, была необходимость реконструировать модель грудной клетки с целью уточнения характера и протяженности повреждения (деструкции) костных структур на уровне злокачественной опухоли грудной стенки. Во-вторых, нужно было получить модель самой опухоли для определения ее пространственных размеров, а также установить топографо-анатомическое соотношение с соседними органами, костными и мягкоткаными структурами. Для реконструкции модели грудной клетки использовался метод пороговой обработки с заданием порогов в диапазоне 200–1400 единиц Хаунсфилда. На рис. 2 показана реконструированная компьютерная анатомическая модель грудной клетки с использованием свободного и открытого программного обеспечения 3D Slicer [18].

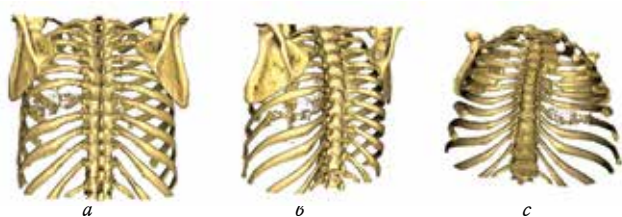


Рис. 2. Компьютерная анатомическая 3D-модель грудной клетки до операции без визуализации модели опухоли. Отчетливо видна деструкция заднего отрезка VII ребра слева: а – вид сзади; б – вид сзади с поворотом модели на 30 градусов относительно вертикальной оси; в – вид спереди

Как видно из рис. 2, значительной деструкции подверглась задняя часть VII ребра слева. Для реконструкции модели опухоли использовалось ручное посрезовое выделение области изображения с пороговыми значениями 5–70 единиц Хаунсфилда. На рис. 3 показана компьютерная модель злокачественного новообразования.



Рис. 3. Компьютерная анатомическая 3D-модель грудной клетки до операции с визуализацией модели опухоли. В опухоль вовлечены задние отрезки VI–VIII ребер слева: а – вид сзади; б – вид сзади, с поворотом модели на 30 градусов относительно вертикальной оси; в – вид спереди

С помощью встроенных средств 3D Slicer были определены не только анатомические размеры и объем опухоли, но также ее синтопия с соседними костными и мягкоткаными анатомическими структурами, степень их вовлечения в опухолевый конгломерат. На рис. 4 показаны совмещенные компьютерные анатомические 3D-модели грудной клетки и опухоли. Установлено, что в опухолевый процесс вовлечены задние отрезки VI–VIII ребер слева.

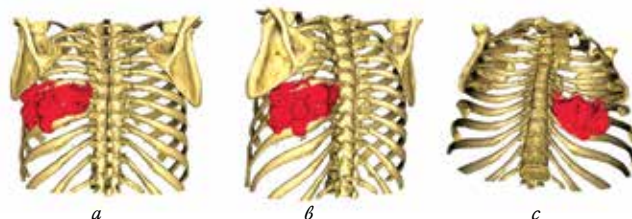


Рис. 4. Компьютерная анатомическая 3D-модель грудной клетки после окончательной резекции грудной стенки и внедрения сетчатого никелид-титанового имплантата а – вид сзади; б – вид сзади с поворотом модели на 30 градусов относительно вертикальной оси; в – вид спереди

На основе анализа размера и локализации злокачественного новообразования был разработан план оперативного вмешательства. С учетом локализации и распространенности патологического процесса было решено выполнить обширную окончательную резекцию грудной стенки с субтотальной резекцией боковых и задних отрезков VI–VIII ребер слева с формированием дефекта не менее 250 см².

Учитывая образующийся пострезекционный дефект грудной стенки и возможные кардиореспираторные нарушения в послеоперационном периоде, было принято решение об одномоментной реконструкции реберного каркаса с использованием сетчатого имплантата из никелида титана в сочетании с перемещенным аутолоскутом на основе широчайшей мышцы спины.

Имплантат для укрепления аутоотрансплантата и пластики пострезекционного дефекта представлял собой тонкопрофильную ткань, машинно-плетенную по текстильной и трикотажной технологии из сверхэластичной никелид-титановой нити, толщиной 60 мкм, размером ячеек 200 × 500 мкм. Интервал между соседними нитями был выбран с учетом оптимальных условий для образования и прорастания биологической ткани [4]. Нить изготовлена из композиционного материала, включающего сердцевину из наноструктурного монолитного никелида титана и пористый поверхностный слой оксида титана.

В соответствии с описанным выше планом, под общей анестезией в условиях искусственной

вентиляции легких через интубационную трубку выполнена окончательная резекция en bloc боковых и задних отрезков VI–VIII ребер слева и одномоментное устранение обширного пострезекционного дефекта грудной стенки по поводу злокачественного новообразования грудной стенки с вовлечением костных структур. Для восстановления костных элементов грудной клетки использовали сетчатый никелид-титановый имплантат. Пластика дефекта мягких тканей осуществлена перемещенным лоскутом на основе широчайшей мышцы спины.

Течение послеоперационного периода было гладким. Экстубация больной осуществлена сразу после окончания операции. Парадоксальное дыхание грудной клетки и дыхательная недостаточность не наблюдались. Согласно современной концепции многоуровневой анальгезии осуществляли грудную эпидуральную анальгезию с применением местных анестетиков, а также внутривенное введение парацетамола (перфалгана) в течение первых 3 сут после операции.

В раннем послеоперационном периоде наблюдались только явления экссудативного плеврита, которые удалось купировать плевральными пункциями с удалением свободной жидкости и назначения противовоспалительной терапии. В результате выбранной комбинированной пластики достигнут отличный функциональный результат по шкале Eneking. Функция внешнего дыхания (ФВД) после оперативного вмешательства снизилась незначительно (до 90% исходного уровня) без клинических проявлений.

В отдаленном послеоперационном периоде нарушений ФВД и нестабильности реберного каркаса не выявлено. Адекватная с функциональных и эстетических позиций реконструкция грудной стенки достигнута комбинированной пластикой сетчатым имплантатом из никелида титана и перемещенным аутолоскутом, позволяющая обеспечить стабильность реберного каркаса, герметичность плевральной полости, предотвратить парадоксальное дыхание, защитить внутренние органы от травматизации и инфицирования.

Через 3 нед после операции была выполнена контрольная КТ органов грудной клетки. По полученным КТ-снимкам построена анатомическая компьютерная 3D-модель грудной клетки пациента, представленная на рис. 4, из которой можно сделать вывод об успешной хирургической реконструкции грудной клетки и отсутствии послеоперационных осложнений.

Плановое морфологическое исследование удаленного участка грудной стенки обнаружило

обширные поля опухолевидных плазматических клеток. С учетом полученных диагностических данных злокачественная опухоль грудной стенки расценена как солитарная плазмоцитома, и в последующем гематологом было назначено специальное лечение, соответствующее характеру выявленной патологии.

Заключение

На современном этапе развития реконструктивной хирургии необходимо широко использовать возможности компьютерного моделирования при планировании реконструктивно-пластических оперативных вмешательств. В торакальной онкологии системы 3D-визуализации и моделирования позволяют прогнозировать объем и этапы оперативного вмешательства, возможные интра- и послеоперационные осложнения, что существенно сокращает период реабилитации больного и повышает общее качество предоставляемых хирургических услуг.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. *Атлас операций при злокачественных опухолях легкого, трахеи и средостения* / А.Х. Трахтенберг [и др.]; под ред. В.И. Чиссова, А.Х. Трахтенберга, А.Д. Каприна. М.: Практическая медицина, 2014. 184 с.
2. Вишневский А.А., Рудаков С.С., Миланов Н.О. Хирургия грудной стенки: руководство. М.: Издательский дом Видар-М, 2005. 312 с.
3. Тепляков В.В., Карпенко В.Ю., Илюшин А.А. и др. Хирургическое лечение злокачественных опухолей грудной стенки // Хирургия. 2010. № 9. С. 36–41.
4. Тополянский Е.Б., Дамбаев Г.Ц., Гюнтер В.Э. Замещение пострезекционных дефектов анатомических структур грудной клетки тканевым имплантатом на основе наноструктурной никелид-титановой нити // Хирургия. 2011. № 10. С. 47–53.
5. *Хирургия далеко зашедших и осложненных форм рака легкого* / под ред. А.Н. Бисенкова. СПб: ДЕАН, 2006. 432 с.
6. Deschamps C., Tirnaksiz B.M., Darbandi R. et al. Early and long-term results of prosthetic chest wall reconstruction // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 1999. V. 117(3). P. 588–592.
7. Weyant M.J., Bains M.S., Venkatraman E. et al. Results of chest all resection and reconstruction with and without rigid prosthesis // Ann. Thorac. Surg. 2006. V. 81. P. 279–285.

8. *Litschko P., Henning T., Beinemann J., Fried W., Linss W.* Method for generating patient-specific implants. United States patent US 6,932,842. 2005.
9. *Polinski M.J., Berg P.M.* Integrated Production of Patient-Specific Implants and Instrumentation. United States patent application US 12/712,827. 2010.
10. *Metzger R., Uthgenannt B.A., Fox D.A., May B.M.* Patient-Specific Implants. United States patent US 20,110,046,735. 2011.
11. *Pianyk O.S.* Digital imaging and communications in medicine (DICOM): a practical introduction and survival guide. Springer Science & Business Media, 2009. 417 p.
12. *Mildenberger P., Eichelberg M., Martin E.* Introduction to the DICOM standard // European radiology. 2002. V. 12 (4). P. 920–927.
13. *Graham R.N., Perriss R.W., Scarsbrook A.F.* DICOM demystified: a review of digital file formats and their use in radiological practice // Clinical radiology. 2005. V. 60(11). P. 1133–1140.
14. *Russ J.C.* The Image Processing Handbook, Seventh Edition. CRC Press, 2016. P. 1035.
15. *Jabne B.* Practical Handbook on Image Processing for Scientific and Technical Applications, Second Edition. CRC Press, 2004. P. 610.
16. *Bankman I.* Handbook of Medical Image Processing and Analysis. Academic Press, 2008. P. 1000.
17. *Dougherty G.* Medical Image Processing: Techniques and Applications. Springer Science & Business Media, 2011. P. 380.
18. *Pieper S., Halle M., Kikinis R.* 3D Slicer // Biomedical Imaging: Nano to Macro. 2004. IEEE International Symposium. P. 632–635.

Поступила в редакцию 02.02.2016 г.

Утверждена к печати 15.03.2016 г.

Щаденко Сергей Владимирович (✉) – ассистент кафедры промышленной и медицинской электроники НИ ТПУ; заведующий лабораторией медицинской электроники СибГМУ (г. Томск).

Топольницкий Евгений Богданович – д-р мед. наук, заведующий хирургическим торакальным отделением Томской областной клинической больницы (г. Томск).

✉ **Щаденко Сергей Владимирович**, e-mail: schadenko@gmail.com

Национальный исследовательский Томский политехнический университет, 634050, г. Томск, ул. Ленина, 30, e-mail: tpu@tpu.ru, тел. (382-2)-60-63-33.

Сибирский государственный медицинский университет, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2, e-mail: office@ssmu.ru, тел. (382-2)-90-11-01.

Томская областная клиническая больница, 634063, г. Томск, ул. И. Черных, 96, e-mail: okb@trecom.tomsk.ru, тел. (382-2)-63-00-63.

CASE OF SUCCESSFUL APPLICATION OF METHOD FOR 3D VISUALIZATION AND MODELING IN THORACIC ONCOLOGY

Shchadenko S.V.^{1,2}, Topolnitskiy E.B.³

¹ *Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russian Federation*

² *Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation*

³ *Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russian Federation*

ABSTRACT

Aim. The application of method of 3D-visualization and modeling in thoracic oncology is described.

Materials and methods. The block diagram of system of 3D-visualization and modeling consisting of six stages is shown. The reconstructions of anatomic computer 3D-models of rib cage and tumor were performed for the patient with cancer (plasma cell myeloma). The tumor size and its topographic anatomy relatively to neighboring organs, bones and soft tissues were identified.

Results. The obtained data had been used to plan surgical intervention, which was successfully conducted at Thoracic surgery department of Tomsk Regional Clinical Hospital.

KEY WORDS: surgery planning, 3D-visualization, 3D-modeling, anatomic computer 3D-model, thoracic oncology.

Bulletin of Siberian Medicine, 2016, vol. 15, no. 2, pp. 127–133

References

1. Atlas operacij pri zlokachestvennykh opukholjakh legkogo, trakhei i sredostenija [Surgery Atlas in cases of malignant tumors of the lung, trachea and mediastinum]. A.Kh. Trakhtenberg; pod red. V.I. Chissova, A.Kh. Trakhtenberga, A.D. Kaprina. M.: Prakticheskaja medicina Publ. 2014. 184 p. (in Russian).
2. Vishnevskij A.A., Rudakov S.S., Milanov N.O. Khirurgija grudnoj stenki: Rukovodstvo [Thoracic cage surgery: Guidance]. M., Izdatel'skij dom Vidar-M Publ. 2005, 312 p. (in Russian).
3. Teplyakov V.V., Karpenko V.Ju., Iljushin A.L. i dr. Khirurgicheskoe lechenie zlokachestvennykh opukholej grudnoj stenki [Surgical treatment of malignant tumors in thoracic cage]. Khirurgija, 2010, no. 9, pp. 36–41 (in Russian).
4. Topolnitskiy E.B., Dambaev G.Ts., Gunter V.E. Zameshchenie postrezektsionnykh defektov anatomicheskikh struktur grudnoj kletki tkanyvm implantatom na osnove nanostrukturnoy nikelid-titanovoy niti [Replacement of post-resection defects of anatomical structures of the chest with the tissue implant based on nanostructured titanium - nickel alloy thread]. Khirurgija, 2011, no. 10, pp. 47–53 (in Russian).
5. Khirurgija daleko zashedshikh i oslozhnennykh form raka legkogo [Surgical treatment of complicated forms of lung cancer] / pod red. L.N. Bisenkova. St-Peterburg, DEAN Publ. 2006, p. 432 (in Russian).
6. Deschamps C., Tirnaksiz B.M., Darbandi R. et al. Early and long-term results of prosthetic chest wall reconstruction // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 1999. V. 117(3). P. 588–592.
7. Weyant M.J., Bains M.S., Venkatraman E. et al. Results of chest wall resection and reconstruction with and without rigid prosthesis // Ann. Thorac. Surg. 2006. V. 81. P. 279–285.
8. Litschko P., Henning T., Beinemann J., Fried W., Linss W. Method for generating patient-specific implants. United States patent US 6,932,842. 2005.
9. Polinski M.J., Berg P.M. Integrated Production of Patient-Specific Implants and Instrumentation. United States patent application US 12/712,827. 2010.
10. Metzger R., Uthgenannt B.A., Fox D.A., May B.M. Patient-Specific Implants. United States patent US 20,110,046,735. 2011.
11. Panykh O.S. Digital imaging and communications in medicine (DICOM): a practical introduction and survival guide. Springer Science & Business Media, 2009. 417 p.
12. Mildenerger P., Eichelberg M., Martin E. Introduction to the DICOM standard // European radiology. 2002. V. 12(4). P. 920–927.
13. Graham R.N., Perriss R.W., Scarsbrook A.F. DICOM demystified: a review of digital file formats and their use in radiological practice // Clinical radiology. 2005. V. 60(11). P. 1133–1140.
14. Russ J.C. The Image Processing Handbook, Seventh Edition. CRC Press, 2016. P. 1035.
15. Jahne B. Practical Handbook on Image Processing for Scientific and Technical Applications, Second Edition. CRC Press, 2004. P. 610.
16. Bankman I. Handbook of Medical Image Processing and Analysis. Academic Press, 2008. P. 1000.
17. Dougherty G., Medical Image Processing: Techniques and Applications. Springer Science & Business Media, 2011. P. 380.
18. Pieper S., Halle M., Kikinis R. 3D Slicer // Biomedical Imaging: Nano to Macro. 2004. IEEE International Symposium. P. 632–635.

Shchadenko Sergey V. (✉), Tomsk Polytechnic University, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.
Topolnitskiy Evgeny B., Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Shchadenko Sergey V.**, e-mail: schadenko@gmail.com

National Research Tomsk Polytechnical University, 30, Lenina Ave., Tomsk, 634050, e-mail: tpu@tpu.ru, тел. (382-2)-60-63-33.

Tomsk Regional Clinical Hospital, 96 I. Chernuh St., 634063, Tomsk, e-mail: okb@trecom.tomsk.ru, ph. (382-2)-63-00-63.

ЕДИНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ»

Составлены с учетом требований Высшей аттестационной комиссии РФ и «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

Оригинальную версию «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов, можно посмотреть на сайте www.ICMJE.org

Проведение и описание всех клинических исследований должно быть в полном соответствии со стандартами CONSORT – <http://www.consort-statement.org>.

Научно-практический журнал общемедицинского профиля «Бюллетень сибирской медицины / Bulletin of Siberian Medicine» является регулярным рецензируемым печатным изданием, отражающим результаты междисциплинарных исследований, ориентированных на разработку передовых медицинских технологий.

Журнал публикует оригинальные научные статьи, представляющие результаты экспериментальных и клинических исследований, лекции, научные обзоры, отражающие результаты исследований в различных областях медицины. Приоритет для публикации предоставляется материалам по перспективным направлениям современной медицинской науки:

- молекулярная медицина,
- регенеративная медицина и биоинженерия,
- информационные технологии в биологии и медицине,
- инвазивные медицинские технологии,
- нейронауки и поведенческая медицина,
- фармакология и инновационная фармацевтика,
- ядерная медицина,
- трансляционная медицина.

Публикуемые материалы должны соответствовать

следующим критериям:

- Научная актуальность и значимость проблемы, которой посвящена статья (тематика статьи должна представлять интерес для широкого круга исследователей, занимающихся разработкой и клиническими исследованиями

оборудование, достаточный объем выборок и подходы к математической обработке результатов исследования).

- Концептуальный характер исследования (авторы не должны ограничиваться констатацией фактов, необходим анализ полученного материала с учетом данных литературы, должны быть высказаны новые идеи и гипотезы).

Журнал не публикует статьи обзорного и медикостатистического характера, не содержащие критического анализа проблемы и не отражающие вклада авторов в анализируемую проблему.

Основные рубрики журнала

- Передовая статья
- Оригинальные статьи
- Обзоры и лекции
- Случай из клинической практики
- Письма в редакцию

Передовая статья

В данной рубрике публикуются статьи проблемного характера, посвященные актуальным проблемам биологии и медицины, основанные на анализе данных литературы и собственных работ. Одно из ключевых требований – в списке цитирования должно быть не менее 5 работ автора, а также статьи, опубликованные в авторитетных журналах с высоким импакт-фактором.

Оригинальные статьи

В данной рубрике публикуются материалы экспериментальных и клинических исследований,

выполненных на стыке медицины с другими науками (естественными и техническими). Также может быть опубликована информация о нестандартных решениях в диагностике и лечении, материалы историко-биографического характера, которые освещают события в медицинской науке, имеющие научно-историческое значение, или представляют ученых, внесших значительный вклад в медицинскую науку.

Обзоры и лекции

Рубрика включает аналитические обзоры по наиболее актуальным проблемам современной медицины.

Случай из клинической практики

В рубрике описываются случаи из клинической практики, представляющие научно-практический интерес.

Отдается предпочтение редко встречающимся, нетипично протекающим заболеваниям, случаям лекарственного патоморфоза.

Письма в редакцию

В данной рубрике публикуются краткие статьи заявочного характера, научные гипотезы, обсуждение ранее опубликованного в журнале материала.

Рукописи, поступившие в редакцию, проходят обязательное конфиденциальное рецензирование. В случае замечаний рецензента рукопись направляется авторам для доработки.

Датой поступления статьи считается день получения редакцией окончательного текста.

При получении положительных рецензий работа считается принятой к рассмотрению редакционной коллегией. Окончательное решение о публикации статьи принимается редакционной коллегией на основании мнения рецензентов.

Плата с аспирантов за публикацию моно-авторских рукописей не взимается.

Общие правила оформления рукописей

Рукопись должна быть представлена в двух экземплярах на белой бумаге формата А4.

Поля – 2 см, шрифт Times New Roman, размер шрифта – 12 пунктов через 1,5 интервала.

Объем рукописи: передовая статья, обзоры, лекции – 15–20 страниц; оригинальные статьи – 10–12 страниц; случай из клинической практики и историкомедицинские статьи – 5–6 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию – 3–4 страницы машинописного текста, включая литературу, таблицы и подписи к рисункам.

Страницы рукописи следует нумеровать. На титульном листе должна быть виза и подпись

научного руководителя, заверенная печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов. Ставя свою подпись под статьей, автор тем самым передает права на издание своей статьи редакции.

Электронный вариант статьи прилагается в обязательном порядке в формате Microsoft Word (*.doc), рисунки представляются отдельными файлами в формате *.tif, *.jpg, *.cdr. Каждый файл именуется по фамилии первого автора.

Перечень документов, подаваемый на рассмотрение в редакцию журнала «Бюллетень сибирской медицины», должен включать в себя:

1. Сопроводительное письмо.
2. Рукопись, которая должна содержать два блока (в общем файле).

Русскоязычный блок

- Титульный лист.
- Структурированное резюме и ключевые слова.
- Текст.
- Соответствие нормам этики.
- Благодарности (если применимо).
- Список литературы.
- Таблицы, схемы и названия рисунков, схем в порядке их представления в рукописи.
- Рисунки (отдельными подписанными файлами).

Англоязычный блок

- Титульный лист.
- Структурированное резюме и ключевые слова.
- References

1. Сопроводительное письмо

Предоставляется на отдельном листе. Рукописи должны быть представлены с письмом, содержащим информацию о том, что: 1) рукопись не находится на рассмотрении в другом издании; 2) не была ранее опубликована; 3) содержит полное раскрытие конфликта интересов/финансирования; 4) все авторы ее читали и одобрили; 5) авторы несут ответственность за достоверность представленных в рукописи материалов; 6) источники поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных средств или всего перечисленного; 7) информацию о соблюдении этических норм.

Участие каждого автора в работе должно быть достаточным для того, чтобы принять на себя ответственность за ее содержание. Право

называться автором основывается на следующих фактах:

- 1) значительном вкладе в концепцию и дизайн исследования или в анализ и интерпретацию данных;
- 2) подготовке текста статьи или внесении принципиальных изменений;
- 3) окончательном утверждении версии, которая сдается в печать.

Порядок, в котором будут указаны авторы, определяется их совместным решением.

В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку, а также другое финансовое или личное участие.

Должна быть описана роль спонсора (спонсоров) в структуре исследования, в сборе, анализе и интерпретации данных.

Научно-исследовательские проекты с участием людей должны соответствовать этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Все лица, участвующие в исследовании, должны дать информированное согласие на участие в исследовании.

Научно-исследовательские проекты, требующие использования экспериментальных животных, должны выполняться с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации.

В сопроводительном письме, служащем официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, должно быть указано, является ли данная статья исследованием, выполненным в рамках диссертационной работы, необходимо указать предположительные сроки защиты.

2. Рукопись

Русскоязычный блок

Титульный лист

- 1) название статьи;
- 2) фамилии и инициалы авторов;
- 3) полные названия учреждений (надстрочными арабскими цифрами отмечают соответствие учреждений, в которых работают авторы), полный почтовый адрес учреждений;
- 4) информация об авторах: фамилии, имена и отчества (полностью) каждого из авторов с

указанием ученой степени, звания, должности и места работы, рабочего телефона и электронной почты; мобильный телефон автора, ответственного за контакты с редакцией (номер телефона в журнале не указывается).

Резюме и ключевые слова

Резюме объемом не менее 250 слов (750 знаков), должно содержать следующую информацию:

- а) цель работы в сжатой форме;
- б) методы исследования (если необходимо, то указать их преимущества по сравнению с ранее применявшимися методическими приемами);
- в) характеристику материала;
- г) основные результаты;
- д) выводы или заключение.

Все аббревиатуры в резюме необходимо раскрывать (несмотря на то, что они будут раскрыты в основном тексте статьи).

Текст резюме должен быть связанным, с использованием слов «следовательно», «например», «в результате».

Ключевые слова (от 3 до 8 помещают под резюме после обозначения «Ключевые слова»). Ключевые слова должны использовать термины из текста статьи, определяющие предметную область и способствующие индексированию статьи в поисковых системах.

Основной текст

Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру: а) введение; б) материал и методы; в) результаты; г) обсуждение; д) заключение.

Введение

В разделе дается обоснование актуальности исследования и четко формулируется цель исследования.

Материал и методы

В разделе приводится дизайн исследования. Если использовался процесс рандомизации, поясняется, как он проводился для формирования групп. Если использовался «слепой» контроль, описывается, какие методы были применены для его обеспечения. Сообщается число случаев, когда наблюдение осуществлялось не до конца исследования (например, количество больных, выбывших из клинического испытания), и их причина.

Необходимо избегать употребления статистических терминов, таких как «рандомизированный», «значимый», «корреляции» и «выборка», для обозначения нестатистических понятий. Рукописи статей, в которых дизайн исследования не соответствует его цели и задачам, могут быть отклонены редакцией журнала.

При описании дизайна исследования и статистических методов ссылки приводятся на известные руководства и учебники с указанием страниц. Необходимо указать, какие компьютерные программы использовались в работе, какие статистические методы применялись для обоснования полученных выводов.

Рукописи статей, в которых при достаточном объеме экспериментальных данных отсутствует статистический анализ, а также некорректно использованы или описаны применяемые статистические методы, могут быть отклонены редакцией журнала. В отдельных случаях, когда объем данных не позволяет провести статистический анализ, но фактические результаты обладают существенной новизной в области исследования, статья может быть принята к публикации.

По возможности полученные данные должны быть представлены в количественном виде с соответствующими показателями вариабельности измерений (доверительные интервалы, интерквартильный размах и т.п.).

Особое внимание следует обратить на корректное представление номинальных и ранговых показателей, которые рекомендуется представлять частотами распределений.

Необходимо давать определение всем используемым статистическим терминам, сокращениям и символическим обозначениям. Например, M – выборочное среднее; m – ошибка среднего; σ – стандартное квадратичное отклонение; p – достигнутый уровень значимости и т.д. Если используется выражение типа $M \pm m$, указать объем выборки n . Если используемые статистические критерии имеют ограничения по их применению, указать, как проверялись эти ограничения и каковы результаты проверок. При использовании параметрических критериев описывается процедура проверки закона распределения (например, нормального) и результаты этой проверки.

Точность представления результатов расчетных показателей должна соответствовать точности используемых методов измерения. Средние величины не следует приводить точнее, чем на один десятичный знак по сравнению с исходными данными. Рекомендуется проводить округление результатов (средних и показателей вариабельности) измерения показателя до одинакового количества десятичных знаков, так как их разное количество может быть интерпретировано как различная точность измерений.

Согласно современным правилам, рекомендуется вместо термина «достоверность различий» использовать термин «уровень статистической

значимости различий». В каждом конкретном случае рекомендуется указывать фактическую величину достигнутого уровня значимости p для используемого статистического критерия. Если показатель может быть рассчитан разными методами, и они описаны в работе, то следует указать, какой именно метод расчета применен (например, коэффициент корреляции Пирсона, Спирмена, бисериальный и т.п.).

Результаты

В разделе логической последовательности представляются результаты исследования в виде текста, таблиц или рисунков. Следует избегать повторения в тексте данных из таблиц или рисунков; выделяются или суммируются только важные наблюдения. Если не у всех пациентов группы измеряются все изучаемые признаки, то в таблице должно быть указано число наблюдений по каждому признаку. В качестве альтернативы таблицам с большим числом данных используются графики. На графиках и диаграммах рекомендуется указывать доверительный интервал или квадратичное отклонение. На графиках обязательно должны быть подписи и разметка осей, указаны единицы измерений.

Проценты необходимо представлять в тексте статьи или таблице, одновременно указывая абсолютное значение той величины, которая принята за 100%, например 25% из 120 больных. Другой способ – указание одновременно и процентов, и абсолютных значений, например: 25% (30/120) или 30 (25%) из 120 больных.

В случае если проводится последовательный пересчет процентов, т.е. вычисляется процент от процента (процент от числа объектов исследования в ранее описанной процентами подгруппе), необходимо описать эту процедуру и представить количества объектов исследования, принимаемые последовательно за 100%. Необходимая точность приводимых значений процентов зависит от объема выборки:

- так называемые малые выборки (менее 20 объектов исследования) вообще не принято описывать процентами (так как значение процента оказывается в таких случаях значительно больше абсолютного числа объектов исследования). В этих случаях указываются абсолютные значения частот для значений того или иного признака;

- если объем выборки составляет от 20 до 100 объектов исследования, то проценты представляют в виде целых чисел;

– если объем выборки больше 100 объектов исследования, то процент указывается не более чем с одним разрядом десятичной дроби.

Обсуждение

В разделе следует выделить новые и важные аспекты результатов проведенного исследования, проанализировать возможные механизмы или толкования этих данных, по возможности сопоставить их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации для клинической практики и возможное применение полученных результатов в предстоящих исследованиях.

При исследовании эффективности медицинских вмешательств следует указать, что являлось критерием эффективности. При исследовании диагностических тестов необходимо привести рассчитанные показатели чувствительности и специфичности метода диагностики и сравнение с золотым стандартом, если он имеется. В обзорных статьях рекомендуется описать методы и глубину поиска статей, критерии включения найденных материалов в обзор.

Заключение

В разделе представляются сформулированные в виде выводов результаты решения проблемы, указанной в заголовке и цели статьи. Не следует ссылаться на незавершенную работу. Выводы работы должны подтверждаться результатами проведенного статистического анализа, а не носить декларативный характер, обусловленный общебиологическими или медицинскими принципами.

Дополнительная информация

Соответствие нормам этики

Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных – соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

Информация о спонсорстве

Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

Конфликт интересов

Указать наличие так называемого конфликта интересов, то есть условий и фактов, способных повлиять на результаты исследования (например, финансирование от заинтересованных лиц и компаний, их участие в обсуждении результатов исследования, написании рукописи и т.д.). При отсутствии таковых использовать следующую формулировку: «Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить».

Благодарности

Все члены коллектива, не отвечающие критериям авторства, должны быть перечислены с их согласия с подзаголовком «Выражение признательности».

Ссылки, список литературы

Ссылки в тексте статьи (ГОСТ Р 7.0.5–2008 «Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления») даются в квадратных скобках номерами в соответствии с приставленным списком литературы, в котором авторы перечисляются в порядке цитирования.

Библиографическая информация должна быть современной, авторитетной и исчерпывающей. Ссылки должны даваться на первоисточники и не цитировать один обзор, где они были упомянуты. Желательно избегать ссылок на тезисы и статьи из сборников трудов и материалов конференций, поскольку их названия, по требованию зарубежных баз данных, должны быть переведены на английский язык. Еще не опубликованные, но принятые к печати статьи, указываются «в печати» или «готовится к выходу», с добавлением письменного разрешения автора и издательства. Не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

Не следует ссылаться на резюме докладов (abstracts), на «неопубликованные наблюдения» и «личные сообщения». Ссылки должны быть сверены авторами с оригинальными документами.

Список литературы размещается в конце статьи и включает библиографическое описание всех работ, которые цитируются в тексте статьи.

Список литературы должен быть напечатан через 1,5 интервала после текста статьи под заголовком «Литература».

В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены ВСЕ АВТОРЫ. В случае, если у публикации более 4 авторов, то после 3-го автора необходимо поставить сокращение «... и др.» или «..., et al.». Недопустимо сокращать название статьи. Название англоязычных журналов следует приводить в сокращении – в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine (NLM Catalog). Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Названия отечественных журналов сокращать нельзя.

Оформление списка литературы должно удовлетворять требованиям РИНЦ и международных баз данных. В связи с этим, в ссылках на русскоязычные источники необходимо дополнительно указывать информацию для цитирования на латинице. Таким образом англоязычные источники следует оформлять в формате Vancouver в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>); русскоязычные источники необходимо оформлять в соответствии с правилами ГОСТ Р 7.0.5-2008; после указания ссылки на первоисточник на русском языке в квадратных скобках должно быть указано описание этого источника на латинице.

Порядок составления списка следующий: а) автор(ы) книги или статьи (курсивом). Включаются ВСЕ (!) авторы (с инициалами после фамилий); б) название книги или статьи; в) выходные данные. В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить (ред.), в иностранных ссылках (ed.).

В библиографическом описании книги после ее названия приводятся: город, где она издана, после двоеточия – название издательства, после точки с запятой – год издания (после года издания ставится двоеточие), страницы. Город, где издана книга, приводится полностью, за исключением Москвы (М.) и Санкт-Петербурга (СПб.). Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки – с заглавной буквы ставится «В кн.:

В библиографическом описании статьи из журнала указываются фамилии и инициалы ВСЕХ (!) авторов курсивом, название статьи, журнала (название журнала – курсивом), год, том (указывается только АРАБСКИМИ цифрами), номер журнала, номера страниц

«от» и «до». После названий статьи и журнала ставятся точки. Сокращённые названия иностранных журналов приводятся в соответствии с базой данных PubMed, при этом точка ставится после каждого сокращённого слова в названии.

Во всех случаях, когда у цитируемого материала есть цифровой идентификатор (Digital Object Identifier – DOI), его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки. Проверять наличие doi статьи следует на сайте <http://search.crossref.org/> или <https://www.citethisforme.com>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке. Последний сайт, помимо DOI, автоматически генерирует правильно оформленное библиографическое описание статьи на английском языке в стиле цитирования AMA. Подавляющее большинство зарубежных журнальных статей с 2000 года и многие русскоязычные статьи (опубликованные после 2013 года) зарегистрированы в системе CrossRef и имеют уникальный DOI. Пример:

Zhang M, Holman CD, Price SD. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. The New England Journal of Medicine. 2009;338:a2752. doi: 10.1136/bmj.a2752

За достоверность представляемых библиографических данных авторы несут ответственность вплоть до отказа в праве на публикацию.

Рисунки, схемы

Все иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) нумеруются. В тексте должна быть ссылка на соответствующую таблицу или рисунок.

Не допускается включение рисунков в файл с текстом статьи. В электронном виде принимаются как сканированные, так и выполненные в графических редакторах *.tif, *.jpg, *.cdr с разрешением не менее 300 x 300 dpi. Каждый файл должен содержать один рисунок. Названия и детализированные изменения должны содержаться в подписях к иллюстрациям, а не на самих иллюстрациях.

Если рисунки ранее уже публиковались, необходимо указать оригинальный источник и представить письменное разрешение на их воспроизведение от держателя прав на публикацию.

В печатном варианте каждый рисунок должен иметь приклеенный сзади ярлычок, содержащий номер рисунка, фамилию автора и обозначение верха. В электронном варианте каждый

рисунок должен сопровождаться подрисуночной подписью.

Опись иллюстраций и подписи к ним даются с указанием названия статьи и фамилии автора.

Таблицы

Таблицы следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нём информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. Для сноски применяется символ —*. Если используются данные из другого опубликованного или неопубликованного источника, должно быть полностью приведено его название.

Англоязычный блок

Article title

Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

Author names

Ф.И.О. необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или также, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN.

Affiliation

Необходимо указывать *официальное англоязычное название учреждения*. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru

Abstract

Резюме статьи на английском языке должно по смыслу и структуре соответствовать русскоязычному, по содержанию может быть более полным. Необходимо использовать активный, а не пассивный залог. Во избежание искажения основных понятий желательно иметь соответствующие английские термины. Это особенно важно, когда приводятся названия особых заболеваний, синдромов, упоминаются авторы или конкретные методы.

Key words

Для выбора ключевых слов на английском языке следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings (MeSH).

References

Если статья написана на латинице (на немецком, финском, датском, итальянском и т.д.), она должна быть процитирована в оригинальном виде:

Ellingsen AE, Wilhelmsen I. Sykdomsangst blant medisiner- og jusstudenter. Tidsskr Nor Laegeforen. 2002;122(8):785-787.

Если статья написана НЕ на латинице – на кириллице (в том числе, на русском), иероглифами и т.д., нужно ПРИВЕСТИ ТРАНСЛИТЕРАЦИЮ всей ссылки в квадратных скобках сразу после правильно оформленной ссылки в оригинальном написании. Англоязычная часть библиографического описания ссылки на русскоязычный источник должна находиться непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках ([...]). Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Транслитерацию следует проводить в стандарте BSI (автоматически транслитерация в стандарте BSI производится на странице <http://ru.translit.net/?account=bsi>) с сохранением стилевого оформления русскоязычного источника. Далее следует транслитерированное название русскоязычного журнала в стандарте BSI, далее – выходные данные: год; том (номер); страницы. В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации, например: (in Russian). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают doi статьи, если таковой имеется.

Авторское право и издательская политика

Редакция не рассматривает рукописи, одновременно представленные для публикации в другие журналы, а также работы, которые в большей части уже были опубликованы в виде статьи или стали частью другой работы, представленной или принятой для публикации каким-либо другим печатным изданием или электронными средствами массовой информации.

Автор, направляя статью в Редакцию, соглашается с тем, что к Редакции и Издательству журнала переходят исключительные имущественные права на использование рукописи, в том числе на воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение; на перевод на любые языки народов мира; экспорта и импорта экземпляров журнала со статьей Автора в целях

распространения, на доведение до всеобщего сведения.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы рукописи, проводить научное редактирование, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие с дизайном журнала, не меняя смысла представленной информации.

Редакция и Издательство вправе переуступить полученные от Автора права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов в коммерческих целях.

Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции или Издательству, Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция и Издательство не несут ответственности перед третьими лицами за нарушение данных Автором гарантий. За Автором сохраняется право использовать опубликованный материал, его фрагменты и части в личных, в том числе научных и преподавательских целях.

Указанные выше права Автор передает Редакции и Издательству без ограничения срока их действия, на территории всех стран мира без ограничения, в том числе на территории Российской Федерации. Права на рукопись счи-

таются переданными Автором Редакции и Издательству с момента принятия в печать.

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного разрешения Редакции и Издательства, с обязательным указанием названия журнала, номера и года публикации.

Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой Автором.

Читатели в случае необходимости могут направлять свои комментарии, вопросы или критические замечания к опубликованным статьям, которые будут напечатаны в журнале. При желании авторы статей могут ответить на замечания.

Поступление статьи в редакцию подтверждает полное согласие автора с правилами журнала. Присланные рукописи, которым отказано в публикации, не возвращаются.

Правила оформления статей и списка литературы представлены на сайте журнала: <http://bulleten.tomsk.ru>

Материалы статей направляются в Издательство СибГМУ по адресу:

634050, г. Томск, пр. Ленина, 107.

E-mail: bulletin@bulletin.tomsk.ru;

тел.: 8 (382-2) 51-41-53.



Кабинет телемедицины и дистанционного консультирования СибГМУ

предлагает для медицинских учреждений телемедицинские услуги лучших, высококвалифицированных специалистов (при необходимости телеконсультации, пациенты обращаются к лечащему врачу медицинского учреждения, к которому они прикреплены, и через него запрашивают консультацию):

1 ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИЕ КОНСУЛЬТАЦИИ (ПЛАНОВЫЕ, ЭКСТРЕННЫЕ) В РЕЖИМЕ ТЕЛЕКОНФЕРЕНЦИИ ВРАЧЕЙ СЛЕДУЮЩИХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ:

- терапия;
- педиатрия;
- хирургия;
- неврология;
- гастроэнтерология;
- эндокринология;
- ревматология;
- урология;
- гинекология;
- офтальмология.
- колопроктология;
- дерматовенерология;
- анестезиология;
- аллергология;
- диабетология;
- диетология;

2 ДИСТАНЦИОННЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

- описание данных МРТ, консультация врача-рентгенолога;
- описание данных КТ, консультация врача-рентгенолога;
- описание данных рентгенограмм, консультация врача-рентгенолога;
- расшифровка ЭКГ, холтеровского мониторирования, консультация врача функциональной диагностики.

3 ЗАОЧНОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПО ПРИСЛАННЫМ ПО ЭЛЕКТРОННОЙ ПОЧТЕ МЕДИЦИНСКИМ ДОКУМЕНТАМ

ЦЕЛЮ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКОЙ КОНСУЛЬТАЦИИ ЯВЛЯЕТСЯ ПОЛУЧЕНИЕ КВАЛИФИЦИРОВАННОГО МЕДИЦИНСКОГО ЗАКЛЮЧЕНИЯ ПО ВОПРОСАМ

- постановки диагноза,
- тактики дальнейшего лечения,
- определения целесообразности проведения медицинских мероприятий (дообследования, манипуляций, операции и т.д.),
- уточнения показаний для проведения очной консультации, обследования, лечения.
- решения вопроса о госпитализации в специализированное медицинское учреждение;

ДЛЯ ОРГАНИЗАЦИИ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКОЙ КОНСУЛЬТАЦИИ ПАЦИЕНТУ, МЕДИЦИНСКИМ УЧРЕЖДЕНИЯМ НЕОБХОДИМО ПРЕДОСТАВИТЬ НА ЭЛЕКТРОННЫЙ АДРЕС: **TELEMED@SSMU.RU**

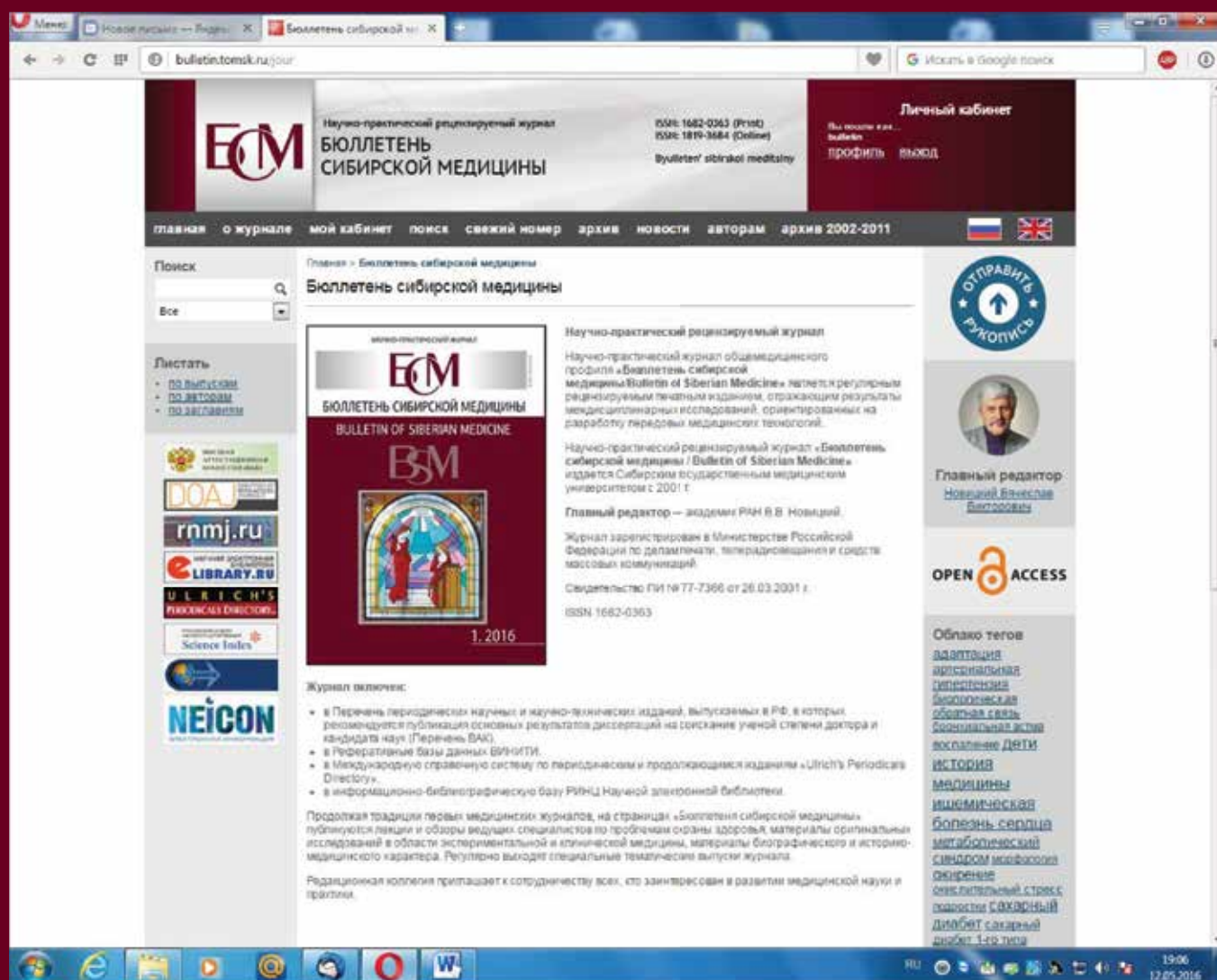
- 1 согласия пациента на проведение телемедицинской консультации, а также на обработку и передачу персональных данных
- 2 заявку на проведение телемедицинской консультации
- 3 выписку из амбулаторной/стационарной карты пациента
- 4 результаты исследований

По результатам телемедицинских консультаций, сотрудниками ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России выдается заключение установленного образца.

Телемедицинские консультации в ГБОУ ВПО СибГМУ МЗ РФ осуществляются, как в рамках обязательного медицинского страхования, так и на основании договора.

По проведению телемедицинских консультаций врачей и дистанционного анализа результатов исследований Вы можете обратиться по телефону: **8 (3822) 90-37-19.**

bulletin.tomsk.ru



ISSN: 1682-0363 (Print)

ISSN: 1819-3684 (Online)

БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ

2016. Т. 15. № 2. 1-142

Подписной индекс 46319