



ISSN 2410- 5155 (Online), ISSN 2311- 4495 (Print)

Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 6 №1 / 2019

Фундаментальная медицина
Сердечно-сосудистые заболевания
Эндокринология
Нейронауки
Педиатрия и детская хирургия
Неонатология
Лучевая диагностика
Акушерство и гинекология
Онкология
Гематология

Главный редактор
Академик РАН
Е.В. Шляхто



ПЕТРУ ПЕРВОМУ
ЕКАТЕРИНА ВТОРАЯ
АВГА 1713



ISSN 2410-5155 (Online), ISSN 2311-4495 (Print)

Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 6 №1 / 2019

Фундаментальная медицина
Сердечно-сосудистые заболевания
Эндокринология
Нейронауки
Педиатрия и детская хирургия
Неонатология
Лучевая диагностика
Акушерство и гинекология
Онкология
Гематология

Главный редактор
Академик РАН
Е.В. Шляхто

**Национальный медицинский
исследовательский центр им. В. А. Алмазова
Министерства здравоохранения Российской Федерации**



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Е. В. Шляхто

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

А. О. Конради

М. М. Галагудза

ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕДАКТОР

Н. А. Смолина

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

С. В. Анисимов (Санкт-Петербург)	М. А. Карпенко (Санкт-Петербург)
Е. И. Баранова (Санкт-Петербург)	Э. В. Комличенко (Санкт-Петербург)
Е. Р. Баранцевич (Санкт-Петербург)	А. А. Костарева (Санкт-Петербург)
Т. В. Вавилова (Санкт-Петербург)	Д. С. Лебедев (Санкт-Петербург)
А. В. Васильев (Москва)	Ю. Б. Лишманов (Томск)
М. Л. Гордеев (Санкт-Петербург)	О. М. Моисеева (Санкт-Петербург)
Е. Н. Гринёва (Санкт-Петербург)	А. О. Недошивин (Санкт-Петербург)
А. А. Жлоба (Санкт-Петербург)	И. Л. Никитина (Санкт-Петербург)
А. Ю. Зарицкий (Санкт-Петербург)	Е. В. Пармон (Санкт-Петербург)
Э. Э. Звартау (Санкт-Петербург)	Д. В. Рыжкова (Санкт-Петербург)
Д. О. Иванов (Санкт-Петербург)	

**ЧЛЕНЫ МЕЖДУНАРОДНОГО
РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА**

Ж. Бакс (Нидерланды)
Р. Феррари (Италия)
Р. Хельманн (Германия)
Г. Ханссон (Швеция)
Д. Керр (США)
Ж. Массард (Франция)
Б. Ольшанский (США)
М. Орлов (США)
Т. Сейерсен (Швеция)
Г. Сёберг (Швеция)
О. Содер (Швеция)
Т. Сили-Торок (Нидерланды)
Я. Вааге (Норвегия)
Э. К. Айламазян (Санкт-Петербург)
В. Н. Анисимов (Санкт-Петербург)
В. Г. Баиров (Санкт-Петербург)
В. С. Баранов (Санкт-Петербург)
О. А. Беркович (Санкт-Петербург)
Л. А. Бокерия (Москва)
В. Н. Васильев (Санкт-Петербург)
Т. Д. Власов (Санкт-Петербург)
А. Я. Гудкова (Санкт-Петербург)
Е. З. Голухова (Москва)
И. В. Гурьева (Москва)
А. С. Галявич (Казань)
С. Л. Дземешкевич (Москва)
Д. В. Дупляков (Самара)
И. Е. Зазерская (Санкт-Петербург)
Е. В. Заклязьминская (Москва)
А. М. Караськов (Новосибирск)
Р. С. Карпов (Томск)
В. М. Кутузов (Санкт-Петербург)
В. В. Ломиворотов (Новосибирск)
Ю. М. Лопатин (Волгоград)
В. А. Мазурок (Санкт-Петербург)
А. С. Максимов (Санкт-Петербург)
Л. Н. Маслов (Томск)
А. Л. Маслянский (Санкт-Петербург)
Г. А. Мельниченко (Москва)
В. М. Моисеенко (Санкт-Петербург)
И. А. Наркевич (Санкт-Петербург)
И. В. Поддубный (Москва)
Е. А. Покушалов (Новосибирск)
В. П. Пузырёв (Томск)
В. А. Ткачук (Москва)
С. В. Сидоркевич (Санкт-Петербург)
Г. Н. Салогуб (Санкт-Петербург)
В. В. Фадеев (Москва)
В. А. Цырлин (Санкт-Петербург)

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете РФ по печати.
Свидетельство о рег. ПИ № ФС77–56793 от 29.01.2014 г.
Журнал включен в Российский индекс научного цитирования

Журнал включен Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации в «Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук».

Периодичность — 6 выпусков в год. Тираж — 1100 экземпляров.

Тематическая рассылка по специалистам.

Верстка — Л. П. Попова. Корректурa — А. А. Попова



Издательство «ФОНД АЛМАЗОВА»

Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Телефон издательства: +7(812)702–37–16

Подача рукописей и переписка с авторами, размещение рекламы и подписка —
e-mail: bulleten@almazovcentre.ru

Подписка по каталогу агентства «Роспечать»: подписной индекс 57996

Архив номеров: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=20396
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=50986

Все права защищены. © 2019.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов

**V. A. Almazov National
Medical Research Centre
Ministry of Health of the Russian Federation**

**EDITOR-IN-CHIEF**

E. Shlyakhto

VICE -EDITORS

A. Konradi

M. Galagudza

TECHNICAL EDITOR

N. Smolina

EDITORIAL BOARD

S. Anisimov (Saint-Petersburg)	M. Karpenko (Saint-Petersburg)
E. Baranova (Saint-Petersburg)	E. Komlichenko (Saint-Petersburg)
E. Barancevich (Saint-Petersburg)	A. Kostareva (Saint-Petersburg)
T. Vavilova (Saint-Petersburg)	D. Lebedev (Saint-Petersburg)
A. Vasiliev (Moscow)	Yu. Lishmanov (Tomsk)
M. Gordeev (Saint-Petersburg)	O. Moiseeva (St. Petersburg)
E. Grineva (Saint-Petersburg)	A. Nedoshivin (Saint-Petersburg)
A. Zhloba (Saint-Petersburg)	I. Nikitina (Saint-Petersburg)
A. Zaritskiy (Saint-Petersburg)	E. Parmon (Saint-Petersburg)
E. Zvartau (Saint-Petersburg)	D. Ryzhkova (Saint-Petersburg)
D. Ivanov (Saint-Petersburg)	

MEMBERS**OF THE INTERNATIONAL
EDITORIAL BOARD**

J. Bax (Netherlands)
R. Ferrari (Italy)
R. Hehlmann (Germany)
G. Hansson (Sweden)
K. David (USA)
G. Massard (France)
B. Olshansky (USA)
M. Orlov (USA)
T. Sejersen (Sweden)
G. Sjöberg (Sweden)
O. Söder (Sweden)
T. Szili-Torok (Netherlands)
J. Vaage (Norway)
E. Aylamazyan (Saint-Petersburg)
V. Anisimov (Saint-Petersburg)
V. Bairov (Saint-Petersburg)
V. Baranov (Saint-Petersburg)
O. Berkovich (Saint-Petersburg)
L. Bokeria (Moscow)
V. Vasiliev (Saint-Petersburg)
T. Vlasov (Saint-Petersburg)
A. Gudkova (Saint-Petersburg)
E. Golukhova (Moscow)
I. Gurieva (Moscow)
A. Galyavich (Kazan)
S. Dzemeshevich (Moscow)
D. Duplyakov (Samara)
I. Zazerskaya (Saint-Petersburg)
E. Zaklyazminskaya (Moscow)
A. Karaskov (Novosibirsk)
R. Karpov (Tomsk)
V. Kutuzov (Saint-Petersburg)
V. Lomivorotov (Novosibirsk)
Yu. Lopatin (Volgograd)
V. Mazurok (Saint-Petersburg)
A. Maksimov (Saint-Petersburg)
L. Maslov (Tomsk)
A. Maslyanskiy (Saint-Petersburg)
G. Melnichenko (Moscow)
V. Moiseenko (Saint-Petersburg)
I. Narkevich (Saint-Petersburg)
I. Poddubniy (Moscow)
E. Pokushalov (Novosibirsk)
V. Puzyrev (Tomsk)
V. Tkachuk (Moscow)
S. Sidorkevich (Saint-Petersburg)
G. Sologub (Saint-Petersburg)
V. Fadeev (Moscow)
V. Tsyrlin (Saint-Petersburg)

Journal is registered in State Committee for Publishing of the Russian Federation.
Certificate of registration. ПИ № ФС77-56793 on 29.01.2014
The Journal is included in the Russian Citation Index

The journal is listed among Russian peer-reviewed scientific journals approved
by the Higher Attestation Commission of the Russian Ministry of Education
and Science for the publication of major scientific results of theses
for academic degrees of Doctor and Candidate of Sciences.

Periodicity — 6 issues per year. Edition 1100 copies.

Distribution to specialists.

18+

Make-up — L. P. Popova. Proofreader — A. A. Popova

Publisher «ALMAZOV FOUNDATION »

Address: 197341, Saint-Petersburg, Akkuratova str. 2

Tel.: +7(812)702-37-16

Manuscript submission and correspondence with authors,
advertising and subscription —

e-mail: bulleten@almazovcentre.ru

Subscription on catalogue of Rospechat agency: index 57996

Archive: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=20396
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=50986

All rights reserved. © 2019.

Full or partial reproduction of materials printed in journal is allowed by the written
permission of publisher.

Editors accept no responsibility for the content of advertising materials.

СОДЕРЖАНИЕ

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- 5** Реуков А. С., Наймушин А. В.,
Морошкин В. С., Симаков К. В., Минеева Е. В.,
Морошкина Н. В., Преснухина А. П.
**АЛГОРИТМ МОНИТОРИРОВАНИЯ
ТЕМПЕРАТУРЫ ТОЧЕК АКУПUNKТУРЫ
У БОЛЬНЫХ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ
ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА ПРИ
КУРСОВОМ ЛЕЧЕНИИ ИНФРАКРАСНО-
ТЕРАГЕРЦЕВЫМ ИЗЛУЧЕНИЕМ**

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- 17** Семенова М. Д., Сокуренок В. П.,
Станжевский А. А., Мус В. Ф.
**ДИФФУЗИОННО-ВЗВЕШЕННАЯ МРТ И
ПРОТОННАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ
СПЕКТРОСКОПИЯ В ДИАГНОСТИКЕ
И ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ
ГОЛОВЫ И ШЕИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

- 27** Чернов А. Н.
**УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ КОРРЕЛЯТЫ
МЕХАНИЗМОВ ОБОСОБЛЕННОГО И
КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ
ЦИСПЛАТИНА, ТЕМОЗОЛОМИДА, ФАКТОРА
РОСТА НЕРВОВ В КЛЕТКАХ АСТРОЦИТОМЫ
И МЕДУЛЛОБЛАСТОМЫ ЧЕЛОВЕКА**

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

- 43** Муриева Э. А., Михайлов А. В.,
Романовский А. Н., Каштанова Т. А., Кузнецов А. А.,
Кянксеп И. В., Шлыкова А. В., Мовчан В. Е.
**АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ
ФЕТОСКОПИЧЕСКОЙ ЛАЗЕРНОЙ
КОАГУЛЯЦИИ АНАСТОМОЗОВ
ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ФЕТО-ФЕТАЛЬНОМ
ТРАНСФУЗИОННОМ СИНДРОМЕ**

ПЕДИАТРИЯ

- 51** Герасимчик О. А., Гирш Я. В.
**КОМПОЗИЦИОННЫЙ СОСТАВ ТЕЛА
У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ**

- 58** Успенский Ю. П., Балуква Е. В.,
Макаров В. Г., Макарова М. Н., Ковалева М. А.
**ИЗУЧЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ
АКТИВНОСТИ АМИТРИПТИЛИНА
И ПРОФЛУЗАКА НА МОДЕЛИ
ИНДУЦИРОВАННОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО
СИНДРОМА У СПОНТАННО
ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ЖИВОТНЫХ**

CONTENT

CARDIOVASCULAR MEDICINE

- 5** Reukov A. S., Naymushin A. V.,
Moroshkin V. S., Simakov K. V., Mineeva E. V.,
Moroshkina N. V., Presnukhina A. P.
**THE ACUPUNCTURE POINTS TEMPERATURE
MONITORING ALGORITHM FOR THE
MANAGEMENT OF PATIENTS WITH INFRARED
TERAHERTZ RADIATION TREATMENT IN THE
ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE**

ONCOLOGY

- 17** Semenova M. D., Sokurenko V. P.,
Stanzhevskiy A. A., Mus V. F.
**DIFFUSION-WEIGHTED MRI AND PROTON
MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY IN
THE DIAGNOSIS AND EVALUATION OF THE
EFFECTIVENESS OF CHEMORADIOTHERAPY
OF HEAD AND NECK TUMORS
(THE LITERATURE REVIEW)**

- 27** Chernov A. N.
**ULTRASTRUCTURAL CORELATIONS OF
CYCPLATIN, TEMOZOLOMIDE, NERVE
GROWTH FACTOR MECHAMISMS OF
ISOLATED AND COMBINED ACTION
ON HUMAN ASTROCYTOMA AND
MEDULLOBLASTOMA CELLS**

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

- 43** Murieva E. A., Mikhailov A. V.,
Romanovsky A. N., Kashtanova T. A., Kuznetsov A. A.,
Kyanksep I. V., Shlykova A. V., Movchan V. E.
**ANESTHESIOLOGICAL MANAGEMENT OF
FETOSCOPIC LASER COAGULATION OF
PLACENTAL ANASTOMOSES IN TWIN-TO-
TWIN TRANSFUSION SYNDROME**

PEDIATRICS

- 51** Gerasimchik O. A., Girsh Ya. V.
**COMPOSITIONAL COMPOSITION OF
THE BODY IN OBESE CHILDREN AND
ADOLESCENTS**

- 58** Uspenskiy U. P., Balukova E. V.,
Makarov V. G., Makarova M. N., Kovaleva M. A.
**THE STUDY OF THE SPECIFIC ACTIVITY OF
AMITRIPTILIN AND PROFLUZAK ON A MODEL
OF INDUCED METABOLIC SYNDROME IN
SPONTLY HYPERTENSIVE ANIMALS**

АЛГОРИТМ МОНИТОРИРОВАНИЯ ТЕМПЕРАТУРЫ ТОЧЕК АКУПUNKТУРЫ У БОЛЬНЫХ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА ПРИ КУРСОВОМ ЛЕЧЕНИИ ИНФРАКРАСНО-ТЕРАГЕРЦЕВЫМ ИЗЛУЧЕНИЕМ

Реуков А. С., Наймушин А. В., Морошкин В. С., Симаков К. В.,
Минеева Е. В., Морошкина Н. В., Преснухина А. П.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Реуков Алексей Семенович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: reukov_as@mail.ru,
reukov_as@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 12.02.2019
и принята к печати 17.03.2019.

Резюме

Актуальность. Термометрия точек акупунктуры у больных кардионеврологического профиля с клиникой комы в остром периоде ишемического инсульта является фактором, повышающим эффективность лечения и расширяющим ранние реабилитационные мероприятия.

Цель. Обоснование применения мониторинга температуры кожной поверхности в зоне расположения репрезентативных точек акупунктуры для определения области воздействия и контроля динамики курсового применения инфракрасного излучения с терагерцевой модуляцией в комплексном лечении и ранней реабилитации пациентов с ишемическим инсультом.

Материалы и методы. Представления о нормальных значениях температуры в точках акупунктуры были получены по данным мониторинга их температурных показателей (тест «Мониторирования температуры точек акупунктуры» — тест «МТТА») у 120 условно здоровых: 60 мужчин и 60 женщин в возрасте от 23 до 65 лет (средний возраст $58 \pm 2,5$ лет). Для оценки температуры в точках использовался инфракрасный бесконтактный термометр Sensitec NF-3101 (Nederland). В исследование было включено 60 пациентов кардионеврологического профиля в остром периоде ишемического инсульта с клинической симптоматикой комы в возрасте от 18 до 86 лет (средний возраст $59 \pm 1,2$ года), из них 24 женщины и 36 мужчин, которые находились в отделениях кардиологии, реанимации и неврологии ФГУБ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Полученные результаты. У пациентов с ишемическим инсультом воздействие инфракрасно-терагерцевым излучением на точки акупунктуры Бай-Хуэй (VG20), Гуань-Юань (VC4), Да-Чжуй (VG14), Да-Бао (RP21), Хэ-Гу (Gi4) и Тай-Чун (F3) проводилось до стабилизации показателей температуры в коридоре нормы при регрессе клинической симптоматики с уменьшением термоасимметрии в парных точках.

Заключение. Для мониторинга температуры, выбора зоны воздействия и контроля динамики клинической симптоматики больных в остром периоде ишемического инсульта предложен набор репрезентативных точек акупунктуры. Определение коридора условной нормы для теста «МТТА» у практически здоровых людей позволяет сравнивать показатели температуры и термоасимметрии у больных с ишемическим инсультом и дает возможность оценивать эффективность регресса клинической симптоматики в комплексном лечении и реабилитации.

Ключевые слова: ишемический инсульт, кома, точки акупунктуры, инфракрасное излучение с терагерцевой модуляцией, термоасимметрия, реабилитация.

Для цитирования: Реуков А.С., Наймушин А.В., Морошкин В.С. и соавт. Алгоритм мониторинга температуры точек акупунктуры у больных в остром периоде ишемического инсульта при курсовом лечении инфракрасно-терагерцевым излучением. Трансляционная медицина. 2019;6(1): 5–16.

////////////////////////////////////
**THE ACUPUNCTURE POINTS TEMPERATURE MONITORING
ALGORITHM FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH
INFRARED TERAHERTZ RADIATION TREATMENT IN THE ACUTE
PERIOD OF ISCHEMIC STROKE**

**Reukov A. S., Naymushin A. V., Moroshkin V. S., Simakov K. V.,
Mineeva E. V., Moroshkina N. V., Presnukhina A. P.**

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Reukov Alexey S.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: reukov_as@mail.ru,
reukov_as@almazovcentre.ru

*Received 12 February 2019; accepted
17 March 2019.*



Abstract

Background. Thermometry of acupuncture points in patients with a cardio-neurological profile with a coma in clinic in the acute period of ischemic stroke is a factor that increases the effectiveness of treatment and extends early rehabilitation measures.

Objective. The rationale for the application of monitoring the temperature of the skin surface in the area of representative acupuncture points to determine the area of influence and to control the dynamics of the course application of infrared radiation with terahertz modulation in complex treatment and early rehabilitation of patients in acute of ischemic stroke.

Design and methods. The understanding of the normal values of temperature at acupuncture points was obtained according to the monitoring its temperature indicators (“Acupuncture Points Temperature Monitoring” test = APTM-test) in 120 conditionally healthy people: 60 men and 60 women aged 23 to 65 (mean age 58 ± 2.5 years). Sensitec NF-3101 (Nederland) infrared non-contact thermometer was used to measure the temperature in points. The study took place at the departments of cardiology, resuscitation and neurology at Almazov National Medical Research Centre. The study included 60 patients of cardio-neurological profile in the acute period of ischemic stroke with clinical symptoms of coma at 24 women and 36 men aged from 18 to 86 years (mean age 59 ± 1.2 years).

Results. Exposure of acupuncture points (Bai Hui (GV 20), Guan Yuan (CV 4), Da Zhui (GV 14), Dabao (SP 21), He Gu (LI 4), Tai Chong (LV 3)) to infrared terahertz radiation was carried out prior to stabilization of temperature indicators within the normal range during regress of clinical symptoms with a decrease in thermal asymmetry at paired points in patients with acute ischemic stroke.

Conclusion. A set of representative acupuncture points (APTМ-test) was proposed to monitor the temperature, to select the area of exposure, and to control the dynamics of the clinical symptoms of patients in the acute period of ischemic stroke. Acupuncture points temperature and thermal asymmetry monitoring in patients with acute ischemic stroke allows us to evaluate the regression of clinical symptoms and increase the effectiveness of complex treatment and rehabilitation.

Key words: ischemic stroke, coma, acupuncture points, infrared radiation with terahertz modulation, thermal asymmetry, rehabilitation.

*For citation: Reukov AS, Naymushin AV, Moroshkin VS et al. The Acupuncture Points Temperature Monitoring Algorithm for the Management of Patients with Infrared Terahertz Radiation Treatment in the Acute Period of Ischemic Stroke. *Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine.* 2019;6(1): 5–16. (In Russ.)*

Список сокращений: ИБТ — инфракрасный бесконтактный термометр; ИИ — ишемический инсульт; ИКТ — инфракрасная термография; ИКТИ — инфракрасное излучение с терагерцевой модуляцией; ЛФФ — лечебные физические факторы; тест МТГА — тест «Мониторирования температуры точек акупунктуры»; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ТА — точки акупунктуры.

Ишемический инсульт (ИИ) — острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) с повреждением ткани головного мозга, нарушением ее функций в результате затруднения или прекращения церебрального кровотока вследствие тромбоза или эмболии, связанных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Известно, что в России, как и в большинстве стран мира, преобладают ишемические инсульты, доля которых достигает 80 % [1]. Частота возникновения инсульта возрастает во всем мире. По статистике, ежегодно на каждые 10 000 населения приходится 25–30 инсультов. В мире регистрируется более 4 млн случаев инсульта в год, из них 519 000 в Европе. Например, по оценке статистического ежегодника, в Китае частота инсульта у взрослых в возрасте 40–74 лет увеличилась со 189 случаев на 100 000 человек в 2002 году до 379 человек на 100 000 человек в 2013 году, то есть общий ежегодный прирост составил 8,3 % [2]. В 2015 году инсульт унес 6,24 млн человеческих жизней в мире [3]. В России инсульт поражает около 0,5 млн человек ежегодно с показателем заболеваемости 3 человека на 1000 человек населения [4].

Случаи инсульта имеют тенденцию к омоложению. Данные, полученные американскими исследователями, М. G. George и соавторами (2017), на основании анализа информации по госпитализации инсультных больных молодого возраста National Inpatient Sample (NIS) из 44 штатов, показали, что частота возникновения инсульта возросла как у мужчин, так и у женщин именно в молодом возрасте от 18 до 54 лет. Причем с 1995 по 1996 год она почти удвоилась для мужчин в возрасте от 18 до 34 лет. Случаи возникновения инсульта увеличились на 41,5 % среди мужчин в возрастной категории от 35 до 44 лет с 2003–2004 по 2011–2012 годы [5, 6].

Известно, что летальность в первый месяц ИИ составляет не менее 9 % [7]. По данным регистра Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ), 31 % больных, перенесших инсульт, нуждаются в посторонней помощи, 20 % не могут самостоятельно ходить. Лишь 8 % выживших

больных способны вернуться к прежней работе (НАБИ, 2011). Всемирной организацией здравоохранения была определена основная цель реабилитации — более 70 % выживших больных должны иметь возможность самостоятельно осуществлять повседневную деятельность через 3 месяца после развития инсульта [8, 9, 10].

В настоящее время возможности медикаментозной терапии в лечении инсультов достаточно широки, являются основой на различных этапах патологического процесса и включают большое количество лекарственных препаратов, влияющих на многие звенья патогенеза ОНМК [11]. Известно, что использование только медикаментозных методов лечения оказывается недостаточно эффективным [12, 13]. Для восстановления неврологических функций, нарушенных вследствие ИИ, определенный интерес представляет применение немедикаментозных методов, таких как физиотерапевтическое лечение, которое может быть применено совместно с лечебной физической культурой (ЛФК), рефлексотерапией и фармакотерапией [14, 15].

По данным М. П. Бандакова и соавторов (2011), наибольшая эффективность реабилитационных мероприятий при ИИ отмечается в раннем периоде восстановления [16]. Следует отметить, что в тяжелых случаях течения ИИ лечебные физические факторы (ЛФФ) практически не используются в виду противопоказаний или отсутствия методических подходов и разработок к их применению. В последние годы появились публикации об успешном использовании ЛФФ в виде инфракрасного излучения с терагерцевой модуляцией у пациентов на ранних сроках ИИ [17].

Учитывая, что различные патологические процессы и симптоматика имеют взаимосвязь с рефлексогенными зонами Захарьина–Геда и системой точек акупунктуры (ТА), использование методов рефлексотерапии, «стыковка» этих принципов и понятий с применением современных ЛФФ и совершенствованием технических способов термометрии может явиться основанием для более углубленного подхода к лечению и реабилитации пациентов с ИИ. Известно, что во многих случаях локальные изменения температуры различных участков тела опережают другие клинические проявления, что очень важно для ранней диагностики и своевременного лечения, и целесообразность использования термометрии этих областей является достаточно обоснованной [18]. Внимание врачей к термометрии как косвенному маркеру исходного состояния пациентов и инструменту динамического наблюдения за больными с ИИ является вполне оправданным.

Определенный интерес представляет применение различных ЛФФ на анатомо-топографические зоны и ТА, которые давно изучены и описаны в отечественных и зарубежных источниках [19]. Диагностические тесты в акупунктуре основаны на определении температурной чувствительности к воздействию теплом, холодом, постоянным электрическим током в различных режимах. Некоторые из них направлены на выявление участков (зон) кожного покрова и (или) ТА для применения ЛФФ и контроля за лечебным и реабилитационным процессом, который оценивается по динамике температуры в данных зонах интереса [20]. Особым разделом, связанным с термометрией, является тепловидение. Впервые тепловидение было с успехом применено в промышленности в 1925 году в Германии, а в 1956 году канадский хирург R. Lawson использовал термографию для диагностики заболеваний молочных желез, тем самым положив начало медицинской инфракрасной термографии (ИКТ). Первые термографические исследования у нас в стране выполнили М. М. Мирошников и М. А. Собакин в 1962 году [21, 22, 23, 24].

Заслуживает внимания предложенный В. Г. Вограликом (1997) метод рефлексодиагностики с использованием аппаратуры для инфракрасной термографии, в процессе которого выявляется небольшая часть ТА, преимущественно связанных с пораженными органами или системами организма, и впервые базирующийся на контроле за динамикой температуры в ТА, отражающих поражение тех или иных органов и систем организма [25, 26].

Данный метод позволяет использовать дифференцированный подход к лечению и оценивать его эффективность. В дальнейшем было показано, что при проведении ИКТ необходимо строго соблюдать параметры диагностического исследования и строго следовать стандартам разработанных протоколов [27].

В работе E. F. J. Ring и K. Ammer «The technique of infrared imaging in medicine» (2000) было показано, что ИКТ как метод термометрии может давать достоверные результаты только при соблюдении исследователями определенных стандартов, таких как параметры кабинета для обследования, условия обработки изображений и анализа результатов. Перечисленные особенности применения метода ИКТ сдерживают широкое применение его при ИИ, в том числе в реанимационном отделении с использованием интенсивных методов лечения у этой категории больных [28].

Есть мнение, что рассмотрение температуры поверхностных слоев кожи считается менее важным по сравнению с глубоинной температурой тканей,

и для этих целей был предложен метод регистрации температуры в виде радиотермометрии [29]. Первые отечественные клинические и экспериментальные исследования в этом направлении при ИИ были начаты в 1977 году в Научно-исследовательском радиофизическом институте (г. Горький) и в Горьковском медицинском институте им. С. М. Кирова и проведены член-корреспондентом АН СССР В. С. Троицким совместно с А. В. Густовым. Благодаря разработанным ими подходам для абсолютно измерения температуры у практически здоровых лиц были определены показатели (условная норма) различных областей тела и установлена разница между глубоинной и кожной температурой. Выявленная в работе термоасимметрия в экспериментальных исследованиях позволила им установить границы колебаний этого показателя в зависимости от давности инсульта, а также оценить снижение глубоинной температуры в эксперименте в проекции очага поражения. Была также показана неравномерность топографии церебральной температуры в различных областях головы, где разница между кожной температурой колебалась от 1,5 °С до 3,0 °С. По мнению этих исследователей, найденные температурные аномалии были связаны, в первую очередь, с характером нарушений при ИИ, что явилось важным аргументом для клинической практики. Полученные ими данные были положены в основу для дифференцированного применения ЛФФ при лечении и на этапах реабилитации пациентов с ИИ, а также в корректировке медикаментозной терапии. Сложность применения данной методики не способствовала ее широкому распространению в клинической практике, но было положено начало для выявления температурных аномалий при ИИ.

Заслуживает внимания один из подходов к термометрии ТА в области ушной раковины, разработанный Н. Н. Богдановым в 2000 году, которому посвящена его диссертационная работа. Метод применяется для оценки вегетативного статуса, и получил в литературе название «аурикулярный криорефлексотест» [30]. Достоинство метода состоит в возможности комплексной оценки показателей общего вегетативного тонуса, вегетативного обеспечения деятельности отдельных висцеральных систем и их реактивности. Следует отметить, что эта методика требует активного участия больного и при наличии определенной клинической симптоматики (тяжелое состояние пациента, угнетенное сознание, нарушение чувствительности, речи и др.) не может использоваться у таких пациентов.

Значение и информативность регистрации температуры поверхностной (зон кожи и ТА) и глубоинной (тканей и органов) остается актуальной до се-

годняшнего дня. С развитием техники совершенствуются средства ИКТ. Наиболее современным средством термометрии кожных покровов и ТА, используемым в медицинских целях, является инфракрасный бесконтактный термометр (ИБТ). Известно, что тело человека излучает поток тепловой энергии в области инфракрасной части спектра с диапазоном длины волны от 3 мкм до 20 мкм с максимумом излучения при длине волны около 9 мкм [31]. Величина излучаемого потока достаточна для того, чтобы его можно было обнаружить с помощью бесконтактных приемников инфракрасного излучения, которым и является ИБТ. В последние годы на рынке появилось большое количество ИБТ отечественных и зарубежных производителей («Тетрон», Россия; «Medisana FTN», Германия; «ТермоFokus», Италия; «ДЕКО WD 01», Китай и др.), которые позволяют получить максимально точные данные о температуре в лоцируемой области кожного покрова в течение очень короткого времени (0,5–5 секунд). Принцип действия данных термометров основан на бесконтактном измерении инфракрасного излучения, исходящего от локально измеряемой области тела, в том числе и ТА.

Целью настоящего исследования явилось обоснование применения мониторинга температуры кожной поверхности в зоне расположения репрезентативных ТА для определения области воздействия и дальнейшего контроля за динамикой курсового применения методики инфракрасного излучения с терагерцевой модуляцией (ИКТИ) в комплексном лечении и ранней реабилитации пациентов с ИИ.

Материал и методы исследования

Учитывая наш предыдущий опыт лечения пациентов с ИИ, было предложено в качестве мониторинга температуры у пациентов с ОНМК использовать следующие точки, имеющие взаимосвязь с неврологической симптоматикой: три непарные ТА — Бай-Хуэй (VG20), Гуань-Юань (VC4), Да-Чжуй (VG14); три парные ТА — Да-Бао (RP21), Хэ-Гу (Gi4), Тай-Чун (F3). По данным А. Т. Качан и соавторов (1986), известно, что [32]:

- ТА Бай-Хуэй (VG20) локализуется на 7,5 пропорциональных отрезках кзади от ТА Инь-Тан (PC3) или на середине расстояния от ТА Шэнь-Тин (VG24) и до ТА Нао — Ху (VG17). У детей соответствует малому родничку (окостенение происходит к 1 году). Данная ТА представляет место стыка иннервации и васкуляризации левой и правой половины головы, шейных сегментов, тройничного нерва и является проекцией парацентральной дольки (малый таз, стопа).

- ТА Да-Бао (RP21) локализуется в VI межреберье по средней подмышечной линии. Эта ТА имеет влияние на трофическую функцию, отражает реактивность тонуса сердечно-сосудистой системы, наличие и состояние воспалительных процессов, оказывает влияние при воздействии на нее на регуляцию свертывающей и антисвертывающей системы крови.

- ТА Хэ-Гу (Gi4) локализуется в первом межпальцевом промежутке на уровне вершины кожной складки при приведении I-го пальца, на возвышении первой межкостной мышцы. Эта ТА оказывает влияние на состояние и нормализацию деятельности центральной нервной системы и вегетативные нарушения, корригирует микроциркуляцию и тонус коллатералей сосудов шейного отдела (воротниковая зона), головного мозга и подкорковых структур.

- ТА Тай-Чун (F3) локализуется в сочленении между основаниями первой и второй плюсневых костей и первой и второй клиновидными костями. Считается, что данная ТА имеет отношение к корреспонденции венозного и мышечного тонуса, отражает функциональное состояние гемисфер мозга.

- ТА Гуань-Юань (VC4) локализуется на 2 пропорциональных отрезках выше лонного сочленения по средней линии живота. Данная точка имеет важное значение, как рефлексогенная зона у пациентов с ИИ при наличии нарушения функции тазовых органов.

- ТА Да-Чжуй (VG14) локализуется на середине межкостистого промежутка VII шейного и I грудного позвонков по заднесрединной линии спины. В физиотерапии является эпицентром воротниковой зоны, часто используемой при самых различных заболеваниях и синдромах. В рефлексотерапии имеет широкие показания к применению, в том числе при наличии последствий ИИ и при вегетативных нарушениях, а также через эту ТА оказывается терапевтическое влияние на центральную и сегментарную микроциркуляцию.

Представления о нормальных значениях температуры в данных точках были получены нами по данным мониторинга температурных показателей ТА (тест МТТА) у 120 условно здоровых: 60 мужчин и 60 женщин в возрасте от 23 до 65 лет (средний возраст $58 \pm 2,5$ года). Для оценки температуры в ТА использовался наиболее практичный метод, не требующий специальной подготовки, — инфракрасный бесконтактный термометр Sensitec NF-3101 (Nederland). Оценка температуры в ТА проводилась с 9 до 12 часов утра в условиях кабинета рефлексотерапии, в комфортных условиях при

температуре в помещении 20–22 °С. Исследуемый находился до начала измерения в горизонтальном положении (лежа на кушетке) в течение 15 минут в состоянии покоя. Термометрия проводилась одним исследователем с соблюдением анатомо-топографических особенностей расположения ТА. Во время проведения термометрии использовался один и тот же термометр с соблюдением положений, изложенных в инструкции по применению. Термометр использовался в сроки до истечения межпроверочного интервала, установленного Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии, по дате, указанной при продаже изделия. Измерение температуры проводилось в режиме «surface» (для измерения температуры поверхности). Основание центра сканирующей поверхности термометра располагалось над эпицентром ТА на расстоянии 1–3 см до поверхности кожи.

Температура тела измерялась обычным ртутным термометром в правой подмышечной впадине.

В исследование с ИИ было включено 60 пациентов с ИИ в остром периоде с клиникой комы в возрасте от 18 до 86 лет (средний возраст $59 \pm 1,2$ года), из них 24 женщины и 36 мужчин, которые находились в отделениях кардиологии, реанимации и на неврологическом отделении ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург.

У 30 (50 %) больных зона локализации ИИ была в бассейне правой средней мозговой артерии, у 24 (40 %) — левой средней мозговой артерии, и у 6 (10 %) пациентов было сочетание поражения правой средней мозговой артерии, левой средней мозговой артерии с нарушениями в вертебро-базиллярном бассейне.

По данным анамнеза, у 80 % больных была выявлена гипертоническая болезнь (ГБ) I–III стадии, 20 % в прошлом перенесли инфаркт миокарда различной локализации, и у 13 % больных был выявлен сахарный диабет 2-го типа.

В момент поступления и перед выпиской из стационара всем больным проводилось неврологическое обследование с использованием шкалы Бартел в модификации D. Wade, позволяющей определить начальный уровень активности пациента и его функциональной независимости от любой помощи (физической, вербальной, значительной или незначительной), а также оценить эффективность проводимой терапии [33].

Находящимся в стационаре пациентам с ИИ проводились все необходимые реанимационные мероприятия (в отделении реанимации), а также они получали стандартную фармакотерапию,

включающую в себя прием антикоагулянтов, антиагрегантов, гипотензивных препаратов и методы ЛФК (на профильных отделениях). Всем больным в зависимости от состояния и клинической симптоматики, дополнительно к фармакотерапии осуществлялось воздействие инфракрасно-терагерцевым излучением с помощью аппарата «ИК-Диполь» (ООО «Дипольные структуры», Санкт-Петербург) [34]. Параметры аппарата представлены широким спектром набора инфракрасных частот с длиной волн от 1 до 56 мкм (как способ доставки) и терагерцевой модуляцией с пиками частот: 10,6; 5,3; 0,2; 0,16; 0,087; 0,043; 0,09 ТГц. Максимальная мощность излучения составляла 30 мВт у основания излучателя. Диаметр излучателя прибора равнялся 95 мм с площадью охвата кожной поверхности, равной 79 см², при плотности интенсивности излучения 0,4 мВт/см² со стандартной экспозицией излучения 22 минут 30 секунд. Курсовое применение процедур ИКТИ на непарные ТА Бай-Хуэй (VG20), Гуань-Юань (VC4) и Да-Чжуй (VG14) проводилось с диаметром излучателя 9,5 см. Для воздействия на парные ТА использовался опытный образец нашей патентной разработки с аналогичными параметрами излучения, но с диаметром излучателя 8 мм и площадью охвата 0,5 см² [35]. На практике применение излучателя с диаметром 8 мм непосредственно на ТА особенно удобно при двигательных нарушениях, так как обладает большей направленностью воздействия (в связи с нахождением многих ТА по соседству) именно на выбранный ТА как на стопе, так и на кисти. Количество ИКТИ-процедур составило 8–10 ежедневно или в некоторых случаях через день.

Процедуры ИКТИ на непарных ТА Бай-Хуэй (VG20), Гуань-Юань (VC4) и Да-Чжуй (VG14) проводились до стабилизации показателей температуры, соответствующим данным коридора нормы. При локальном воздействии на парные ТА Да-Бао (RP21), Хэ-Гу (Gi4) и Тай-Чун (F3) кроме стабилизации показателей, характерных для температурного коридора нормы, важным считалось также уменьшение термоасимметрии в парных точках и регресс клинической симптоматики (в отдельных случаях до определенного значения) с последствием ожидаемого пролонгированного эффекта курсового лечения.

Математико-статистический анализ цифрового материала, представленный в работе, осуществлен методами вариационной статистики с помощью софта Libre Office Calc. Если конфигурация гистограмм не противоречила гипотезе о нормальном распределении, то такие выборки анализировались методами параметрической статистики. В случаях,

когда конфигурация гистограмм оказывалась явно негауссовой, выборки анализировались методами непараметрической статистики с использованием рангового U-критерия Манна–Уитни.

Полученные результаты и их обсуждение

На представленной ниже гистограмме (рис. 1) приведены полученные нами средние значения температуры тела у здоровых лиц. Максимальное значение было равно 36,9 °С, минимальное — 36,2 °С, среднее составило 36,6 °С. Таким образом, полученные показатели у здоровых лиц находились в коридоре физиологической нормы.

Усредненные результаты оценки температуры в выбранных парных и непарных репрезентативных ТА у здоровых лиц представлены в таблице 1.

Как следует из результатов проведенного теста МТТА, вариабельность температуры в парных ТА

колебалась от нуля до 0,5 °С, в среднем составляя величину 0,3 °С. Следует отметить, что максимальные, минимальные и средние значения температур в репрезентативных ТА как парных, так и непарных были ниже, чем аналогичные показатели температуры тела, что согласуется с экспериментальными и клиническими данными, полученными в работе В. С. Троицкого и А. В. Густова в 1985 году. Полученное нами представление о величинах выявляемой термоасимметрии в парных ТА у 120 обследованных отражено на рис. 2.

Из данной гистограммы следует, что наибольшее количество измерений приходилось на величину термоасимметрии, равную 0,2–0,4 °С, что согласуется с данными других исследователей [36, 37]. В связи с выявленным максимальным (в 0,5 °С) значением термоасимметрии у практиче-

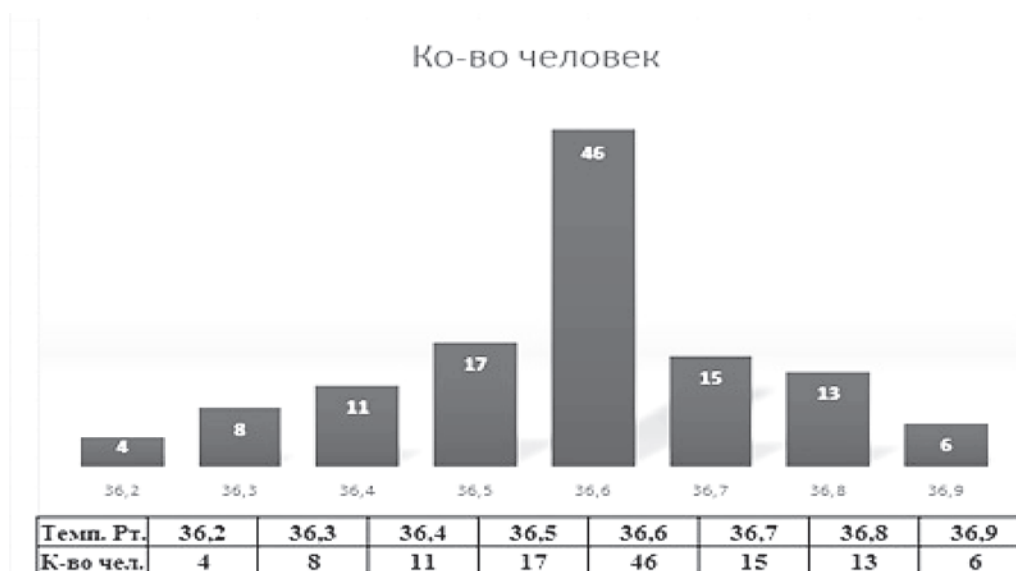


Рис. 1. Гистограмма распределения показателей температуры тела 120 обследованных с использованием ртутного термометра

Таблица 1. Показатели температуры тела и ТА у 120 условно здоровых обследованных

Значение, °С	Б-Х	Д-Ч	Г-Ю	Х-Г (d)	Х-Г (s)	Д-Б (d)	Д-Б (s)	Т-Ч (d)	Т-Ч (s)	Х-Г [d;s]	Д-Б [d;s]	Т-Ч [d;s]	T _т , °С (рт.)
Среднее	31,0	31,6	31,9	29,9	30,1	30,8	30,9	29,4	29,5	0,3	0,3	0,3	36,6
Минимальное	29,2	29,1	29,8	27,3	27,5	28,9	28,7	27,8	27,9	0,0	0,0	0,0	36,2
Максимальное	32,8	33,4	33,8	33,1	32,8	32,7	32,0	32,0	31,7	0,5	0,5	0,5	36,9

Примечание: Б-Х — Бай-Хуэй (VG20); Д-Ч — Да-Чжуй (VG14); Г-Ю — Гуань-Юань (VC4); Х-Г — Хэ-Гу (Gi4); Д-Б — Да-Бао (RP21); Т-Ч — Тай-Чун (F3); (d) — справа; (s) — слева; [d; s] — разница температур в парных точках; (рт.) — ртутный термометр в правой подмышечной впадине.

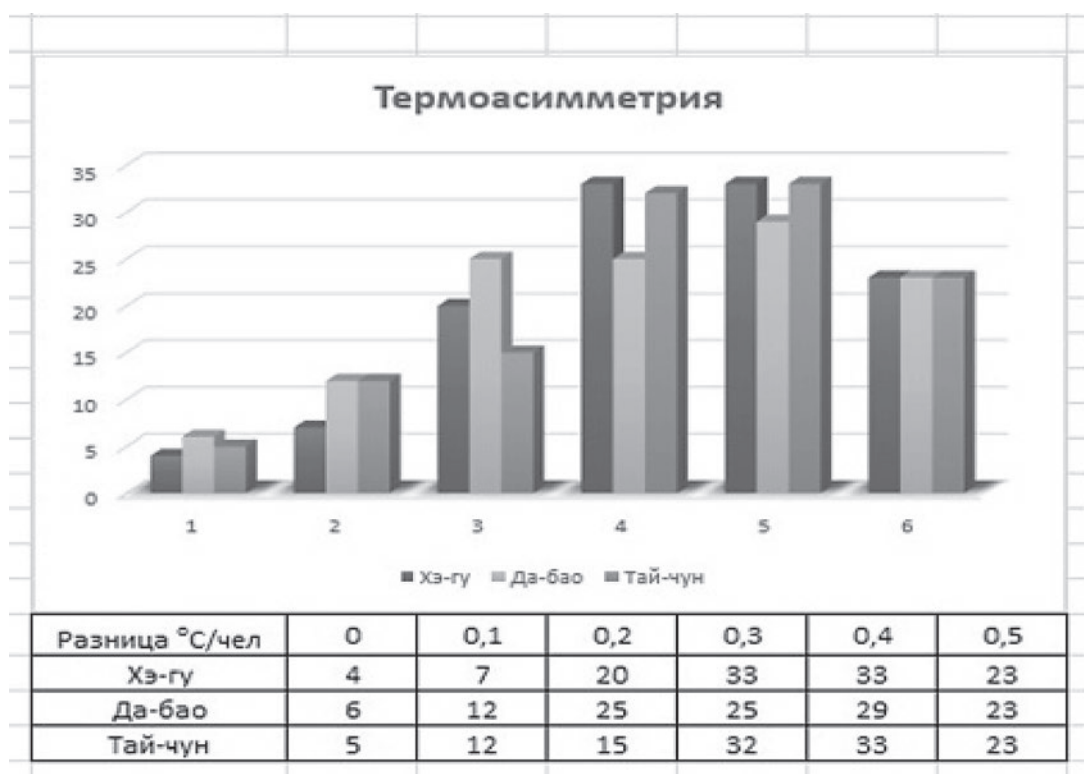


Рис. 2. Значения термоасимметрии в парных ТА (даны в градусах с порядком очередности названия точек и распределения столбцов по цвету)

ски здоровых, эта величина и была принята нами за верхнюю границу интервала, при нижней, равной нулю. У пациентов с нарушением сознания температура в ТА Бай-Хуэй (VG20) была на 3–4,5 °С выше верхнего порога условной нормы. А у 6 (10 %) пациентов, которым процедуры ИКТИ были начаты с 5–7 суток угнетенного сознания, температура в данной ТА была 26–28,5 °С, то есть даже ниже условной нормы. После 3–5 процедур ИКТИ на ТА Бай-Хуэй (VG20) у 30 % больных на фоне восстановления сознания отмечалось приближение температуры в данной ТА к верхнему коридору нормы, а у остальных температура в данной точке восстановилась в пределах средних значений коридора нормы. В 6 (10 %) случаях со снижением температуры ниже коридора нормы восстановление сознания произошло на 4–6 процедуре после применения ИКТИ со стабилизацией в зоне коридора, но ближе к нижней границе нормы.

На наш взгляд, повышение температуры выше коридора нормы (во взаимосвязи с клинической симптоматикой) могло отражать в остром периоде ИИ (до 5 суток) степень и выраженность воспалительных проявлений в очаге поражения независимо от его локализации в головном мозге. Можно отметить, что снижение величины температуры в ТА Бай-Хуэй (VG20) ниже интервала нормы могло свидетельствовать о декомпенсации центральных ме-

ханизмов сосудистой регуляции и симпатического отдела вегетативной нервной системы. Значимым уровнем тяжести состояния, по нашим наблюдениям, можно было считать показатель в коридоре 26–29 °С. Как правило, такие значения температуры отмечались у наших пациентов при очень тяжелом течении ИИ после 5–7 суток от его дебюта.

После восстановления сознания было установлено, что у 18 больных с ИИ отмечалось нарушение двигательной активности по типу монопареза, у 13 человек — в виде выраженного гемипареза, у 25 случаях отмечены были явления умеренного гемипареза и у 4-х пациентов — тетраплегия. У 10 наблюдаемых на фоне очаговой неврологической симптоматики были выявлены нарушения функции тазовых органов. В 20 % случаев были обнаружены расстройства речи, зрения, глотания, выраженные головокружения. Согласно точке зрения ряда исследователей (Н. М. Жулев и соавторы, 2004), данные симптомы следует относить к проявлениям очаговой симптоматики [38].

При проведении теста МТТА было отмечено повышение температуры на 2–4 °С выше коридора нормы при верхнем монопарезе в ТА Хэ-Гу (Gi4), а при нижнем монопарезе — в ТА Тай-Чун (F3) на стороне пареза по сравнению со здоровыми конечностями. У пациентов с расстройствами речи, зрения, глотания, выраженными головокружени-

ями наблюдалось повышение температуры в ТА Да-Чжуй (VG14) на 3–4 градуса выше порогового уровня.

При наличии гемипарезов была возможность одновременно использовать два точечных излучателя с малым диаметром для одновременного воздействия на кисть и стопу пораженной стороны. При тетрапарезе использовали одновременно 4 точечных излучателя, которые устанавливались на обе ТА Хэ-Гу (Gi4) и Тай-Чун (F3). В процессе лечения было отмечено, что при наличии монопарезов температура в ТА на стороне поражения приближалась к верхней границе здоровой стороны к 4–5 процедуре ИКТИ-воздействия, и это, как правило, совпадало с регрессом двигательных нарушений. При тетрапарезе стабилизация температуры в ТА происходила после 6–8 процедуры в пределах условной нормы, равной для ТА Хэ-Гу (Gi4) 27,3–32,8 °С без асимметрии, и для точки Тай-Чун (F3) — 27,8–31,5 °С, также без наличия асимметрии.

При нарушении функции тазовых органов нами было отмечено увеличение температуры на 3–5 °С выше верхнего порога нормы в ТА Гуань-Юань (VC4). С учетом выявленных температурных аномалий нами было проведено ИКТИ-воздействие на проекцию ТА с большей температурой. После 4–6 процедур наблюдалось восстановление температуры в данной ТА до уровня коридора, равного 29,8–31,9 °С. И к этому времени нами было отмечено заметное улучшение физиологических отклонений (в плане появления регулярности и полноты опорожнения мочевого пузыря и кишечника).

При проявлениях очаговой симптоматики (расстройства речи, зрения, глотания и выраженных головокружениях) нами прослеживалась динамика температуры в ТА Да-Чжуй (VG14). В процессе проведенных процедур ИКТИ было отмечено, что регресс имеющейся очаговой симптоматики совпадал со стабилизацией температуры в данной ТА и приближался к коридору, равному 29,1–33,4 °С. В общей сложности курсовое применение ИКТИ до стабилизации температуры в ТА в пределах коридора нормы при данных очаговых нарушениях составляло 6–8 процедур.

У 5 больных с ИИ, у которых отмечались инфилтративные изменения в легких, ИКТИ-воздействие осуществлялось на ТА Да-Бао (RP21). Излучатель устанавливался на стороне с большим абсолютным значением температуры (термоасимметрия составляла более 0,5 °С). После 4–6 процедур ИКТИ наблюдалась положительная рентгенологическая динамика, что совпадало со снижением и стабилизацией температуры в данной ТА в пре-

делах коридора 28,9–32,8 °С. При этом наблюдалось также снижение лейкоцитоза, СОЭ и СРБ и их нормализация в дальнейшем. Полученные результаты совпадают с данными лечения пациентов с нозокомиальными и вентилятор-ассоциированными пневмониями с использованием ИКТИ-воздействия в условиях стационара, полученные нами ранее в ходе работы над патентом [39].

За последние десятилетия были расширены представления об участии воспалительных реакций и иммунного ответа в патогенезе ИИ. Рядом исследователей был выявлен цитокиновый дисбаланс при данной патологии с дефицитом защитных противовоспалительных цитокинов и трофических факторов [40]. Фундаментальные исследования, проведенные в США (G. Del Zoppo, 2004), подтвердили роль латентных воспалительных процессов, а также засвидетельствовали то, что инвазия воспалительных клеток, формирование цитокинов и активизация глии при ишемии, преформирует в дальнейшем ее в зону инфаркта [41]. В проведенном нами ранее исследовании также было показано положительное влияние процедур ИКТИ на воспалительный процесс в комплексном лечении больных кардиохирургического профиля и у больных с нозокомиальной и вентилятор-ассоциированной пневмониями [42].

По данным Б. И. Ткаченко (2008), в системе терморегуляции организма используются эффекторные пути сердечно-сосудистой, дыхательной, скелетной мускулатуры и мочевыделительной [43]. Сохранение баланса теплопродукции и теплоотдачи для поддержания оптимума температуры осуществляется преимущественно за счет изменения просвета сосудов при влиянии симпатического отдела вегетативной нервной системы. Повышение или активация симпатического тонуса вызывает сужение кровеносных сосудов, а ослабление приводит к расширению. По его данным, состояния гипотермии (температура тела ниже 35,0 °С) и гипертермии (температура выше 37,0 °С) происходит при непосредственном участии как центра терморегуляции, так и симпатического отдела вегетативной нервной системы. По нашему мнению, эти представления могут быть распространены и на ТА, при воздействии на которые включаются физиологические механизмы регуляции симпатического тонуса при его нарушении у больных с ИИ. Клиническая симптоматика и температурные аномалии, выявляемые у больных с ИИ, в отличие от здоровых, свидетельствуют о последствиях нарушений в физиологических системах, характерных для симпатической регуляции (включая центральный уровень).

Многие ученые придерживаются вегетативно-рефлекторной теории воздействия на ТА [44,

45]. Согласно данной теории, основная роль в механизме передачи воздействия через ТА принадлежит вегетативной нервной системе и кожно-висцеральным взаимоотношениям. К настоящему времени, в частности, уточнена роль в механизме действия еще и нейрогуморальных факторов. Механизмы воздействия на ТА в основе своей сходны с рефлекторными реакциями. Основываясь на собственных клинических наблюдениях, проведенных ранее, нами была предпринята попытка теоретического обоснования терапевтической модели механизма действия ИКТИ с привлечением современных данных молекулярной биологии, цитологии и гистологии, детально описанной в статье А. С. Реукова и соавторов (2015) [46].

Динамика восстановления функционального состояния больных, с клиникой комы в остром периоде ИИ, (по данным 20-балльной шкалы Barthel) показала, что при поступлении пациента в реанимационное отделение среднее количество набранных им баллов по данной шкале соответствовало нулю, а уже через 10 дней, после подключения к проводимой медикаментозной терапии процедур ИКТИ, составило 17 баллов, что говорило о независимости пациента от посторонней помощи в повседневной деятельности.

Выводы

1. Для мониторинга температуры и выбора зоны воздействия, а также контроля за динамикой клинической симптоматики больных с клиникой комы в остром периоде ИИ предложен набор репрезентативных парных и непарных ТА (тест МТТА).

2. Мониторинг температуры и термоасимметрии у больных ИИ позволяет оценивать регресс клинической симптоматики и повышает эффективность комплексного лечения и реабилитации.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Popelysheva AE, Kalyagin AN, Rodikov MV et al. Arterial Hypertension in the Acute Period of Ischemic Stroke: Unresolved Issues (Literature Review). *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra SO RAMN = Bulletin of the East-Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2011;3(2):189–193. In Russian [Попельшева А. Э., Калягин А. Н., Родиков М. В. и др. Артериальная гипертензия в остром периоде ишемического инсульта: нерешенные вопросы. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. 2011;79(3):189–193.]

2. Guan T, Ma J, Li M et al. Rapid Transitions in the Epidemiology of Stroke and Its Risk Factors in China from 2002 to 2013. *Neurology*. 2017;89(1):53–61.

3. The top 10 causes of death. World Health Organization (WHO). 2017. In Russian [<https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>]

4. Starodubtseva OS, Begicheva SV. Analysis of Stroke Incidence of the Use of Information Technology. *Fundamental'nye Issledovaniya = Fundamental Research*. 2012;8(2):424–427. In Russian [Стародубцева О. С., Бегичева С. В. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий. *Фундаментальные исследования*. 2012;8(2):424–427].

5. George MG, Tong X, Bowman BA. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors and Strokes in Younger Adults. *JAMA Neurol*. 2017;74(6):695–703.

6. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Mar 7;135(10):e146–e603. doi: 10.1161/CIR.0000000000000485

7. Warlow CP, Gijn J, Dennis MS et al. *Stroke: Practical Management*. 3rd ed. Blackwell Publishing, 2008. p. 1008.

8. Gaining health. The European Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. World Health Organization (WHO), 2006. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/76526/E89306.pdf?ua=1

9. Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases in the WHO European Region. World Health Organization (WHO), 2016. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/315398/66wd11e_NCDActionPlan_160522.pdf?ua=1

10. Khabirov FA, Kochergina OS, Rakhmatullina EF et al. Organization of Early Rehabilitation of Post-Stroke Patients with Motor Deficits. *Kazanskij Medicinskij Zhurnal = Medical Journal of Kazan*. 2011;92(1):97–100. In Russian [Хабилов Ф. А., Кочергина О. С., Рахматуллина Э. Ф. и др. Организация ранней реабилитации постинсультных больных с двигательным дефицитом. *Казанский медицинский журнал*. 2011;92(1):97–100].

11. Kulikov AYu, Zinchuk IYu. Pharmacoeconomic Analysis of Neuroprotective Drugs in the Treatment of Acute Disorders of Cerebral Circulation. *Farmakoekonomika. Sovremennaya Farmakoekonomika I Farmakoehpidemiologiya = Pharmacoeconomics. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2013;(3):17–22. In Russian [Куликов А. Ю., Зинчук И. Ю. Фармакоэкономический анализ нейропротективных лекарственных средств в лечении острого нарушения мозгового кровообращения. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2013;6(3):17–22].

12. Gusev EI, Skvortsova VI, Stakhovskaya LV. Stroke in the Russian Federation: Time for United Concentrated Activities. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii = Journal of Neurology and Psychiatry*. 2007;(8):1–10. In Russian [Гусев Е. И., Скворцова В. И., Стаховская Л. В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2007;(8):1–10].

13. Kovalchuk VV, Bogatyreva MD, Minullin TI. Current Aspects of Rehabilitation of Stroke Patients. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii = Journal of Neurology and*

- Psychiatry. 2014;(6):101–105. In Russian. [Ковальчук В. В., Богатырева М. Д., Минуллин Т. И. Современные аспекты реабилитации больных, перенесших инсульт. Журнал неврологии и психиатрии. 2014;(6):101–105].
14. Gafurov BG, Amanova NZ, Mastibekov N. Reflex Therapy Efficacy Evaluation in Patients with the Ischemic Stroke in Acute Period and Having Different Cerebral Haemodynamics Types. *Vrach-aspirant=Postgraduate Medical Doctor*. 2010; 43(6):66–71. In Russian [Гафуров Б. Г., Аманова Н. З., Мاستибеков Н. Оценка эффективности рефлексотерапии у больных с ишемическим инсультом в остром периоде при различных типах церебральной гемодинамики. *Врач-аспирант*. 2010;43(6):66–71].
15. Shprakh VV, Molokov DD. Results of Complex Rehabilitation of Patients with Ischaemic Stroke Using Manual Therapy. *Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2014;129(6):70–73. In Russian [Шпрах В. В., Молоков Д. Д. Результаты комплексной реабилитации больных ишемическим инсультом с применением мануальной терапии. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2014;129(6):70–73].
16. Bandakov MP, Kovyazina GV. Substantiation of the Content of the Method of Physical Rehabilitation of the Effects of Stroke in Different Periods of the Disease. *Vestnik Vyatskogo Gosudarstvennogo Gumanitarnogo Universiteta = Bulletin of the Vyatka State Humanitarian University*. 2011;(1–3):90–94. In Russian [Бандаков М. П., Ковязина Г. В. Обоснование содержания методики физической реабилитации последствий инсульта в различные периоды заболевания. *Вестник Вятского государственного гуманитарного университета*. 2011;(1–3):90–94].
17. Reukov AS, Naymushin AV, Simakov KV et al. Use of the Infrared Radiation Modulated by Terahertz Frequencies in Complex Therapy of Patients with Acute Ischemic Stroke. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2016;22(1):94–102. In Russian [Реуков А. С., Наймушин А. В., Симаков К. В. и др. Применение инфракрасного излучения, модулированного терагерцевыми частотами, в комплексной терапии больных острым ишемическим инсультом. *Артериальная гипертензия*. 2016;22(1):94–102].
18. Rosenfeld LG. *Fundamentals of Clinical Telediagnosis*. Kiev: Zdorovya, 1988. p. 221. In Russian. [Розенфельд Л. Г. Основы клинической дистанционной термодиагностики. Киев: Здоровья, 1988. с. 221].
19. Samosyuk IZ, Lysenyuk VP. *Acupuncture. Methods of Reflexotherapy*. M.: AST – Press, 2004. p. 526. In Russian. [Самосюк И.З., Лысенюк В.П. Акупунктура: Методы рефлексотерапии. Акупунктур. точки и меридианы. Диагностика заболеваний. М.: АСТ-Пресс Книга, 2004. с. 526].
20. Rosted P. A Protocol for Successful Treatment of Chronic Skin Diseases with Acupuncture. *Amer J Acupun*. 1992;20(4):321–326.
21. Padalko GA. Concerning the Thermovision Camera for Observation of Biologically Active Points. *Voprosy Meditsinskoy Elektroniki = Medical Electronics Issues*. 1981;(3):49–52. In Russian [Падалко Г. А. О тепловизоре для наблюдения биологически активных точек. *Вопросы медицинской электроники*. 1981;(3):49–52].
22. Lawson R. Implications of Surface Temperatures in the Diagnosis of Breast Cancer. *Can Med Assoc J*. 1956;75(4):309–311.
23. Lawson R. Thermography; A New Tool in the Investigation of Breast Lesions. *Can Serv Med J*. 1957;8(8):517–524.
24. Sobakin MA, Miroshnikov MM, Trapeznikov YuI et al. Experience of Using an Infrared Scanning Radiometer to Study the Dynamics of Radiation of the Human Body. *Biologicheskaya I Meditsinskaya Elektronika = Biological and Medical Electronics*. 1963;(5):29–33. In Russian [Собакин М. А., Мирошников М. М., Трапезников Ю. И. и др. Опыт применения инфракрасного сканирующего радиометра для исследования динамики излучения организма человека. *Биологическая и медицинская электроника*. 1963;(5):29–33].
25. Miroshnikov MM. Thermal Vision as a New Trend in Infrared Hardware. *Trudy Gosudarstvennogo Opticheskogo Instituta = Works of the State Institute of Optics*. 1965;29(158):30–63. In Russian [Мирошников М. М. Новое направление инфракрасной техники — тепловидение. *Труды Гос. оптич. ин-та*. 1965;29(158):30–63].
26. Vogralik VG, Vogralik MV. *Way to Health. New Method of Mass Thermal Imaging Express Diagnostics*. N. Novgorod: Litera, 1997. p. 75. In Russian [Вогралик В. Г., Вогралик М. В. Путь к здоровью. Новый метод массовой тепловизионной экспресс-диагностики. Н. Новгород: Литера, 1997. с. 75].
27. Mazurin VYa. *Medical Thermography*. Kishinev: Shtiintsa, 1984. p. 149. In Russian [Мазурин В. Я. Медицинская термография. Кишинев: Штиинца, 1984. с. 149].
28. Ring EFJ, Ammer K. *The Technique of Infrared Imaging in Medicine*. *Thermology International*. 2000;10(1):7–14.
29. Clark RP, Calcina-Goff ML. *International Standardization in Medical Thermography*. 18th Int. Conf. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Amsterdam. The Netherlands, 1996:2089–2090.
30. Bogdanov NN, Makarov AK. *Computer Assessment of the Vegetative Status by the Method of Auricular Cryoreflexotest: Tutorial*. SPb.: SPbMAPS Publishing house, 2003. p. 22. In Russian [Богданов Н. Н., Макаров А. К. Компьютерная оценка вегетативного статуса методом аурикулярного криорефлексотеста: Учеб. пособие. СПб.: Изд. дом СПбМАПО, 2003. с. 25].
31. Zenovko GI. *Thermography in Surgery*. Moscow: Meditsina. 1998:129–139. In Russian [Зеновко Г. И. Термография в хирургии. Москва: Медицина. 1998:129–139].
32. Kachan AT, Bogdanov NN, Varnakov PH et al. *Anatomical and Topographic Location of Corporal Acupuncture Points and Indications for Their Use*. Voronezh: Publishing University of Voronezh, 1986. 142 p. [Качан А. Т., Богданов Н. Н., Варнаков П. Х. и др. Анатомо-топографическое расположение корпоральных точек акупунктуры и показания к их применению. Воронеж: Издательство Воронежского университета, 1986. с. 142].
33. Kadykov AS, Manvelov LS. *Tests and Scales in Neurology. Guide for Doctors*. Moscow: MED press-inform, 2015. p. 224. In Russian. [Кадыков А. С., Манвелов Л. С. Тесты и шкалы в неврологии. Руководство для врачей. Москва: МЕД пресс-информ, 2015. с. 224].
34. Bagraev NT, Klyachkin LE, Malyarenko NM, Novikov VA. *Devices of Infrared and Terahertz Nanoelectronics in Biology and Medicine. Innovatsii=Innovations*. 2007;(12):99–104. In Russian. [Баграев Н. Т., Клячкин Л. Е., Маляренко Н. М., Новиков В. А. Приборы инфракрасной и терагерцевой наноэлектроники]

ники в биологии и медицине. Инновации. 2007;(12):99–104].

35. Patent 170934 U1, published on May 15, 2017, Bulletin #14.

36. Melnikova VP, Miroshnikov MM, Brunelli MM et al. Clinical Thermography. Guide for Doctors. SPb.: VSC Vavilov, 1999. p. 123. In Russian. [Мельникова В. П., Мирошников М. М., Брюнелли М. М. и др. Клиническое тепловидение. Руководство для врачей. СПб.: ВНИЦ им. Вавилова, 1999. с. 123].

37. Bagavathiappan S, Saravanan T, Philip J et al. Infrared Thermal Imaging for Detection of Peripheral Vascular Disorders. J Med Phys. 2009;34(1):43–47.

38. Zhulev NM, Yakovlev NA, Kandyba DV et al. Stroke of Extracranial Genesis. SPb: SPbMAPS Publishing House, 2004:162–163. In Russian [Жулев Н. М., Яковлев Н. А., Кандыба Д. В. и др. Инсульт экстракраниального генеза. СПб: СПбМАПО, 2004:162–163].

39. Patent RU 2638462 C1, published on December 13, 2017. Bulletin #35.

40. Simonenko VB, Shirokov EA, Vilensky BS. Traditions and Perspectives in Stroke Prevention. Voenno-Meditsinskiy Zhurnal = Military Medical Journal. 1999;(4):31–34. In Russian [Симоненко В. Б., Широков Е. А., Виленский Б. С. Профилактика инсульта: традиции и перспективы. Военно-медицинский журнал. 1999;(4):31–34].

41. Del Zoppo G. 5-th World Stroke Congress. 2004 (Vancouver). Abstr. P.2.

42. Reukov AS, Naymushin AV, Moroshkin VS et al. The Role of Infrared Radiation with Terahertz Modulation in Post-Cardiosurgery Pulmonary Complications. Translational Medicine. 2017;4(6):62–72. In Russian. [Реуков А. С., Наймушин А. В., Морошкин В. С. и др. Применение инфракрасного излучения с терагерцевой модуляцией при лечении пациентов кардиохирургического профиля с инфильтративными очаговыми изменениями в легких. Translyacionnaya medicina = Трансляционная медицина. 2017;4(6):62–72].

43. Tkachenko BI, ed. Normal Human Physiology: A Textbook for Higher Educational Institutions. M.: Medicine, 2008. P. 928. In Russian [Нормальная физиология человека: учебник для высших учебных заведений. Под ред. академика РАМН Б. И. Ткаченко. 2-е изд., испр. и доп. М.: Медицина, 2008. 928 с.].

44. Mann F. The Treatment of Disease by Acupuncture. Heinemann Medical Books; 3rd edition. 1974. p. 202.

45. Gaponyuk PYa, Klimenko LM, Levin VN. Acupuncture (Reflex-Puncture) Therapy. Topography Points. Yaroslavl: Upper Volga Publishing House. 1983. p. 270. In Russian. [Гапонюк П. Я., Клименко Л. М., Левин В. Н. Акупунктурная (рефлекторно-пунктурная) терапия. Топография точек. Ярославль: Верхне-Волж. изд-во. 1983. с. 270].

46. Reukov AS, Golota AS, Ivchenko EV et al. Present-Day Understanding of Potential and Operation of Non-Pharmacological Treatment Approaches. Voenno-Meditsinskiy Zhurnal = Military Medical Journal. 2015;336(11):37–47. In Russian. [Реуков А. С., Голота А. С., Ивченко Е. В. и др. Современные представления о возможностях и механизме действия нефармакологических методов лечения. Военно-медицинский журнал. 2015;336(11):37–47].

Информация об авторах:

Реуков Алексей Семенович, к.м.н., заведующий кабинетом рефлексотерапии физиотерапевтического отделения клиники ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Наймушин Александр Викторович, к.м.н., заведующий отделением анестезии и реанимации с палатами интенсивной терапии № 2 клиники ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Морошкин Виктор Сергеевич, д.м.н., ведущий научный сотрудник функциональной диагностики клиники ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Симаков Каюм Владимирович, заведующий неврологическим отделением № 2 клиники ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Минеева Евгения Викторовна, к.м.н., заведующая кардиологическим отделением № 6 клиники ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Морошкина Надежда Викторовна, к.м.н., врач-кардиолог кардиологического отделения № 6 клиники ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Преснухина Александра Петровна, медицинская сестра кабинета иглорефлексотерапии и пунктурной физиотерапии клиники ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Reukov Alexey S., MD, PhD, Head of the Reflex Therapy Department of the Physiotherapy Department, Almazov National Medical Research Centre;

Naymushin Alexander V., MD, PhD, Head of Anesthesiology and Resuscitation Intensive Care Unit, Almazov National Medical Research Centre;

Moroshkin Viktor S., MD, PhD, Leading Researcher in the Functional Diagnostics, Almazov National Medical Research Centre;

Simakov Kayum V., MD, Head of the Department of Neurology, Almazov National Medical Research Centre;

Mineeva Evgenia V., MD, PhD, Head of the Cardiology Department, Almazov National Medical Research Centre;

Moroshkina Nadezhda V., MD, PhD, Cardiologist, Almazov National Medical Research Centre;

Presnukhina Alexandra P., Nurse of the Acupuncture and Puncture Physiotherapy, Almazov National Medical Research Centre.

////////////////////////////////////

ДИФФУЗИОННО-ВЗВЕШЕННАЯ МРТ И ПРОТОННАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Семенова М. Д.¹, Сокуренок В. П.¹, Станжевский А. А.^{1,2},
Мус В. Ф.¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Станжевский Андрей Алексеевич,
ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова»
Минздрава России,
ул. Ленинградская, д. 70, пос. Песочный,
Санкт-Петербург, Россия, 197758.
E-mail: stanzhevsky@gmail.com

*Статья поступила в редакцию 04.12.2018
и принята к печати 09.02.2019.*

////////////////////////////////////

Резюме

В обзоре представлен анализ современной литературы, посвященной диагностике опухолей головы и шеи, изучению их структурных и функциональных особенностей на базе использования технологий магнитно-резонансной томографии. Представлены данные о применении диффузионно-взвешенной МРТ и протонной магнитно-резонансной спектроскопии в диагностике, планировании и оценке эффективности лучевого и химиолучевого лечения различных новообразований головы и шеи.

Ключевые слова: опухоли головы и шеи, магнитно-резонансная томография, диффузионно-взвешенная МРТ, протонная магнитно-резонансная спектроскопия, химиолучевое лечение.

Для цитирования: Семенова М.Д., Сокуренок В.П., Станжевский А.А., Мус В.Ф. Диффузионно-взвешенная МРТ и протонная магнитно-резонансная спектроскопия в диагностике и оценке эффективности химиолучевого лечения опухолей головы и шеи (обзор литературы). Трансляционная медицина. 2019;6(1):17–26.

////////////////////////////////////
**DIFFUSION-WEIGHTED MRI AND PROTON MAGNETIC
RESONANCE SPECTROSCOPY IN THE DIAGNOSIS
AND EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF
CHEMORADIOTHERAPY OF HEAD AND NECK TUMORS
(THE LITERATURE REVIEW)**

Semenova M. D.¹, Sokurenko V. P.¹, Stanzhevskiy A. A.^{1,2}, Mus V. F.¹

¹Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical
Technologies, Saint Petersburg, Russia

³Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Stanzhevskiy Andrey A.,
Granov Russian Research Center of
Radiology and Surgical Technologies,
Leningradskaya str. 70, Pesochny, Saint
Peteresburg, Russia, 197758.
E-mail: stanzhevsky@gmail.com

Received 04 December 2019; accepted 09
February 2019.

////////////////////////////////////
Abstract

The review presents an analysis of the modern literature on the diagnosis of head and neck tumors, as well as the study of their structural and functional features based on the use of magnetic resonance imaging technologies. The possibilities of diffusion-weighted MRI and proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis, planning and evaluation of the effectiveness of radiation and sandwich therapy of head and neck cancer are presented in the review.

Key words: head and neck tumors, magnetic resonance imaging, diffusion-weighted MRI, proton magnetic resonance spectroscopy, chemoradiation treatment.

For citation: Semenova MD, Sokurenko VP, Stanzhevskiy AA, Mus VF. Diffusion-weighted MRI and Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in the Diagnosis and Evaluation of the Effectiveness of Chemoradiotherapy of Head and Neck Tumors (the literature review). Translyatsionnaya meditsina= Translational Medicine. 2019;6(1): 17–26. (In Russ.)

Список сокращений:

ДВ МРТ — диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография; ИКД — измеряемый коэффициент диффузии; МРТ — магнитно-резонансная томография; ¹H-MPC — протонная магнитно-резонансная спектроскопия; Cho — холин; Cr — креатинин; NAA — N-ацетиласпартат.

Опухоли головы и шеи — смешанная группа опухолей, объединяющая широкий диапазон различных гистологических типов. На долю плоскоклеточного рака приходится около 90 % злокачественных новообразований головы и шеи. Ежегодно в мире регистрируется более 600 000 новых случаев рака данной локализации, в России этот показатель составляет около 25 000 [1]. Несмотря

на существенный прогресс в диагностике и патогномоничный симптомокомплекс опухолей головы и шеи, показатели запущенности на момент выявления заболевания составляют не менее 60 %, процесс носит местно-распространенный характер III-IV стадии. При этом летальность на первом году установки диагноза достаточно высока и достигает 35–40 % при поражении полости рта и глотки [1]. К сожалению, статистические данные свидетельствуют о неуклонном росте числа пациентов, страдающих раком области головы и шеи, долгосрочные прогнозы также малоутешительны [2]. Не вызывает сомнений тот факт, что одним из этиологических факторов развития рака головы и шеи является табакокурение и употребление алкоголя [3]. Однако в последние годы все больше

внимания уделяется связи злокачественных опухолей головы и шеи, преимущественно орофарингеального рака, с вирусом папилломы человека (ВПЧ) [2]. По мнению Nishant Agrawal и соавторов (2017), за последние 15 лет наблюдается драматический рост заболеваемости ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи [4]. Частота выявления ВПЧ при опухолях данной локализации варьирует от 20 до 60 %, а контингент больных, как правило, представлен лицами молодого и среднего возраста, что свидетельствует о необходимости дальнейшего прогрессивного развития методов диагностики рака головы и шеи с целью более раннего и радикального лечения [5–9].

С диагностической точки зрения анатомически область головы и шеи крайне сложна, поскольку в относительно небольшой зоне сканирования содержится большой объем костных и мягкотканых структур. В виду высокой тканевой чувствительности магнитно-резонансная томография (МРТ) имеет ряд существенных преимуществ перед другими методами лучевой визуализации опухолей головы и шеи. МРТ играет важную роль не только в диагностике заболевания, но и в планировании лечения — как оперативного, так и химиолучевого, а также в мониторинговании и оценке эффективности терапии. Высокоточная анатомическая картина, получаемая с помощью МРТ, идеально подходит для стадирования заболевания, динамического наблюдения и своевременного раннего выявления рецидивов. Однако только анатомической МР-визуализации недостаточно, поэтому в протоколы сканирования все чаще включают методы функциональной МРТ, предоставляющие информацию на метаболическом, физиологическом и молекулярном уровнях [10]. Реализация функциональной МРТ в диагностике опухолей головы и шеи технически трудна. Однако на сегодняшний день эти методы применяются в клинической практике все чаще, поскольку предоставляют незаменимую информацию для дифференциальной диагностики, исключения или подтверждения рецидива заболевания, а также для оценки эффективности проводимой терапии.

Диффузионно-взвешенная МРТ (ДВ МРТ, diffusion-weighted imaging, DWI)

ДВ МРТ позволяет визуализировать и измерять броуновское движение молекул воды во внутриклеточном, внеклеточном пространствах и трансмембранно, а значит, исследовать диффузию молекул воды во внеклеточном, внутриклеточном и внутрисосудистом пространствах опухоли. Количественная оценка МР-диффузии

производится путем определения абсолютно значения измеряемого коэффициента диффузии (ИКД, apparent diffusion coefficient, ADC) на ADC-картах, строящихся автоматически на основе диффузионно-взвешенных изображений [11]. В последнее время в диагностике опухолей головы и шеи применяют ДВ МРТ с более высокими диапазонами значений b -фактора, до $b = 1500/2000$ [10]. Это объясняется тем, что подобные высокие значения b -фактора способны оценить медленную внутриклеточную диффузию молекул воды, связанную со сложными структурами и клеточными оболочками [12–16]. Большинство видов рака демонстрирует большее ограничение диффузии молекул воды, чем здоровые ткани и доброкачественные процессы, что в свою очередь приводит к более высокой визуальной интенсивности сигнала на томограммах с высоким b -фактором ($\sim b = 800/1000$) и более низкой интенсивности сигнала на ИКД-картах, измеряемых в $\text{мм}^2/\text{сек}$ (рис. 1) [10].

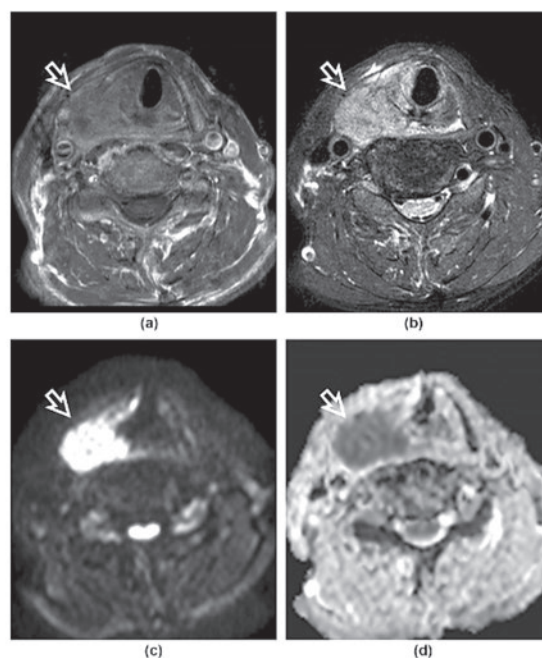


Рис. 1. Аксиальные МР-срезы правостороннего опухолевого поражения гортани (образование указано стрелками):

a — T1-ВИ с контрастным усилением, повышенная васкуляризация опухоли; *b* — T2-ВИ, анатомическая картина опухоли; *c* — DWI, опухоль демонстрирует ограничение диффузии с высокой интенсивностью сигнала при $b = 1000$; *d* — карта ADC, опухоль демонстрирует низкую интенсивностью МР-сигнала по сравнению со смежными тканями [10]

При высокой клеточной дифференциации, наличии воспалительных или фиброзных измене-

ний, повышенном содержании высокобелковой жидкости диффузия молекул воды ограничивается и демонстрируются низкие значения ИКД. При этом ведущая роль в ограничении диффузии отводится именно высокой клеточной дифференциации. Процессы, вызывающие меньшее ограничение диффузии и демонстрирующие более высокие значения ИКД, включают в себя наличие зон некроза, кист, отека, включение миксоматозных тканей, кератина, стромального компонента и повышенной капиллярной перфузии (микроциркуляции) [17, 18].

Клинически и радиологически при первичном выявлении и в посттерапевтический период опухолевые и воспалительные изменения могут мимикрировать. При воспалительных изменениях значения ИКД выше, чем при опухолевом поражении (рис. 2) [19].

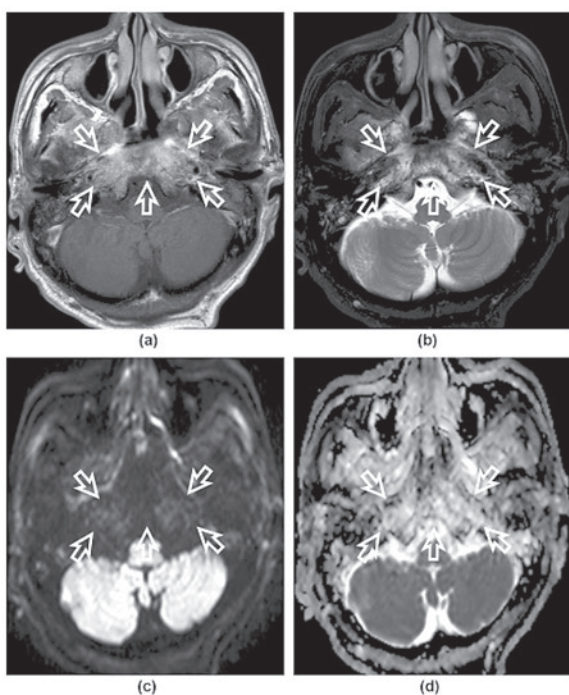


Рис. 2. Аксиальные МР-срезы больного с остеомиелитом (стрелки) на уровне основания черепа:

a — T1-ВИ с контрастным усилением; *b* — T2-ВИ; *c* — DWI, $b = 1000$, инфекционные изменения демонстрируют меньшее ограничение диффузии и низкую интенсивность сигнала; *d* — инфекционные изменения демонстрируют высокую интенсивность сигнала на ADC-карте [10]

Исключением является абсцесс, который из-за высокой вязкости гнойного содержимого вызывает аналогичное опухоли высокое ограничение диффузии (рис. 3) [20–22].

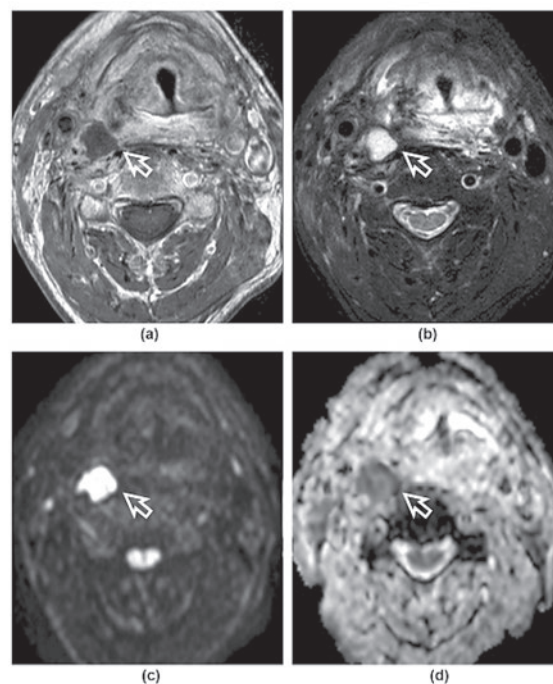


Рис. 3. Аксиальные МР-срезы абсцесса правой стороны гортаноглотки (стрелка) после лечения:

a — T1-ВИ с контрастным усилением; *b* — T2-ВИ с жироподавлением; *c* — DWI, $b = 1000$, абсцесс содержит гной и демонстрирует ограничение диффузии, высокую интенсивность сигнала; *d* — карта ADC, абсцесс демонстрирует низкую интенсивность МР-сигнала [10]

ДВ МРТ информативна в дифференциальной диагностике различных заболеваний головы и шеи. Так, опухоли слюнной железы широко распространены, большинство из них представляют собой доброкачественные плеоморфные аденомы или опухоли Уортина (Warthin's tumours). Дифференциация этих опухолей от злокачественных обычно осуществляется посредством цитологического исследования — биопсии, взятой тонкой аспирационной иглой под контролем УЗИ. Однако МРТ также может привести дополнительную информацию. По данным МРТ, плеоморфные аденомы хорошо отграничены, содержат миксоматозную ткань, в меньшей степени ограничивают диффузию молекул воды, демонстрируют высокие значения ИКД и высокую интенсивность сигнала на ADC-карте по сравнению с первичными карциномами слюнной железы или с метастатическими узлами (рис. 4) [10].

Структура злокачественных узлов щитовидной железы, имеющих высокую клеточную пролиферативную активность, крупные ядра и плотную строму, демонстрирует низкие значения ИКД по сравнению с доброкачественными узлами. По данным

мета-анализа L. Chen и соавторов (2016), ДВ МРТ имеет высокую чувствительность и специфичность при дифференциации доброкачественных и злокачественных узлов щитовидной железы, а применение высокого b-фактора может обеспечить более высокую диагностическую точность [23–25].

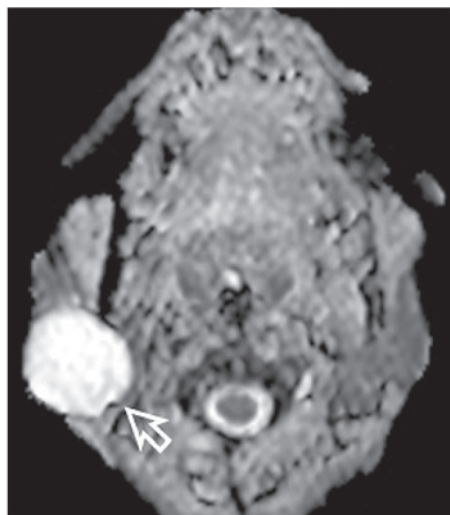


Рис. 4. ADC-карта, axial.

Плеоморфная аденома (миксоматозная ткань) в правой околоушной железе (стрелка), демонстрирующая высокую интенсивность сигнала на ADC-карте [10]

Лимфома имеет одни из самых низких значений ИКД среди всех опухолей головы и шеи и, несмотря на использование разных сканирующих систем и протоколов исследования в различных клинических центрах, информация о пороговых значениях ИКД при лимфомах совпадает [26–28]. Лимфома демонстрирует более низкие средние ИКД по сравнению с плоскоклеточным раком [26–30]. Для случаев, где на момент МР-сканирования гистологическая характеристика образования неизвестна, более низкая интенсивность сигнала на ADC-карте субъективно может насторожить радиолога о возможном наличии лимфомы, а не плоскоклеточного рака (рис. 5) [10].

Вторичное поражение шейных лимфатических узлов является важным аспектом в стадировании опухолей головы и шеи, планировании объема операции, лучевой терапии, а также прогнозирования течения заболевания. При этом, если размеры лимфатического узла не превышают в поперечнике 10 мм, выявление метастатического распространения представляет собой трудную задачу, приводящую к необходимости использовать дополнительные методы визуализации, такие как ПЭТ-КТ (позитронно-эмиссионная компьютерная томография), или прибегать к гистологической верификации лимфатического узла. По некоторым

данным, поскольку злокачественные процессы демонстрируют большее ограничение диффузии молекул воды, чем доброкачественные, средние значения ИКД вторично измененных лимфатических узлов значительно ниже, чем у доброкачественных. При этом диапазон пороговых значений ИКД колеблется от 0,94 до $1,02 \times 10^{-3}$ мм²/сек [31–38]. Таким образом, роль ДВ МРТ в стадировании рака головы и шеи важна и потенциально перспективна для выявления вторичного поражения небольших метастатических узлов, которые соответствуют нормальным критериям по анатомической МРТ или КТ-картине. Ряд авторов считает, что ДВ МРТ существенно улучшает диагностические возможности традиционной МРТ в определении метастатического характера лимфатических узлов размером в поперечнике менее 10 мм, однако применение ДВ МРТ технически трудно выполнимо из-за высокой чувствительности последовательности к артефактам, а также в тех случаях, когда лимфоузлы примыкают к пульсирующим сосудам [31, 32, 35].

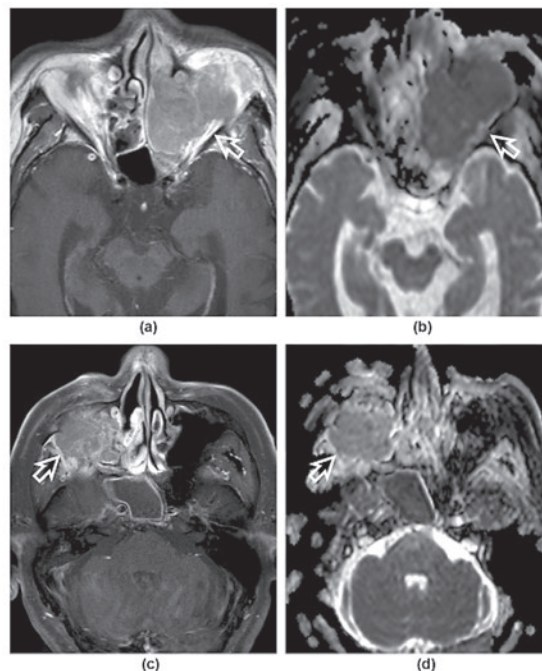


Рис. 5. Аксиальные МР-изображения больного с лимфомой верхнечелюстной пазухи (стрелка):

a — T1-ВИ с контрастированием; b — ADC-карта. Аксиальные МР-изображения больного плоскоклеточным раком верхнечелюстной пазухи (стрелка): c — T1-ВИ с контрастированием; d — ADC-карта. Опухоли кажутся аналогичными на T1-ВИ с контрастированием, но лимфома демонстрирует большую рестриktion сигнала на ADC-карте по сравнению с плоскоклеточным раком [10]

Данные ДВ МРТ следует всегда интерпретировать в совокупности с анатомическими изображениями и анализом клинической картины. Как гнойный лимфаденит, так и вторично пораженный лимфатический узел могут демонстрировать наличие некротических или кистозных включений на анатомических изображениях. Однако на ADC-карте данные участки будут иметь низкую интенсивность сигнала при гнойном лимфадените и высокую интенсивность сигнала при метастатических узлах (рис. 6) [20, 21].

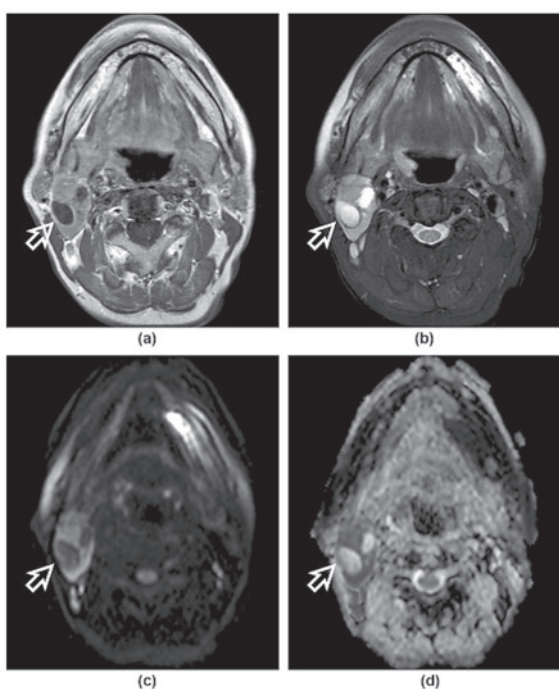


Рис. 6. Аксиальные МР-изображения некротического вторично измененного правостороннего шейного лимфатического узла (стрелка) после лечения на:

a — T1-ВИ с контрастированием; b — T2-ВИ; c — DWI, $b = 1000$; d — ADC-карта. Некротический участок лимфатического узла демонстрирует меньшее ограничение диффузии при более низкой интенсивности сигнала при $b = 1000$ и более высокую интенсивность сигнала на ADC-карте по сравнению с солидной частью опухоли [10]

Протонная магнитно-резонансная спектроскопия ($^1\text{H-MPC}$)

$^1\text{H-MPC}$ — еще один информативный неинвазивный метод диагностики, выполняемый комплементарно к МРТ и позволяющий исследовать тканевой метаболизм. Это дифференциальная диагностика опухолевых, воспалительных, ишемических и травматических изменений, анализ степени злокачественности опухоли, динамическое наблю-

дение за процессом лечения [39–41]. Основными оцениваемыми метаболитами являются [39, 42]:

- N-ацетиласпартат (NAA) — нейрональный маркер, указывающий на жизнеспособность нейронов и аксонов. Содержится внутри нервных клеток и практически не встречается во внеклеточном пространстве. При патологических состояниях снижение уровня NAA указывает на потерю нейронов, что может быть связано с ишемией, дегенеративными заболеваниями головного мозга, опухолями и др. Пики NAA расположены на 2,01 ppm, 2,5 ppm и 2,6 ppm.

- Креатин (Cr) — маркер аэробного метаболизма клеток, является энергетическим резервом в скелетных мышцах, нейронах и других клетках. Cr является самым постоянным пиком, независимым от уровня оксигенации и перфузии, ввиду чего используется как «внутренний стандарт» для расчета отношений концентраций метаболитов. Снижается при инфекциях, гипоксии, опухолях, инсульте. Пики составляют 3,02 ppm и 3,94 ppm.

- Холин (Cho) — компонент фосфолипидного метаболизма, маркер клеточных мембран, отражающий пролиферацию клеток. Повышение уровня Cho связано с его высвобождением из мембран при воспалении или разрушении миелина. Предполагается, что накопление данного метаболита в злокачественных опухолях связано с тем, что его уровень пропорционален активности мембранного синтеза, он рассматривается как маркер скорости размножения клеток. Снижается при абсцессах, некрозе. Пик определяется на 3,15–3,22 ppm.

- Лактат (Lac) — конечный продукт анаэробного гликолиза, маркер гипоксии. Появляется при нарушении процессов окисления — увеличивается при ишемии, опухолях, нарушениях метаболизма.

При $^1\text{H-MPC}$ для опухолевого поражения головы и шеи характерно наличие повышенной концентрации Cho, что отражает высокую степень пролиферации клеток и клеточных оболочек. Повышение отношения Cho/Cr, а также наличие липидных и лактатных пиков может отражать наличие гипоксических и некротических участков в опухоли, однако, по данным А. А. Abdel Razek и соавторов (2013), повышенный Cho/Cr также обнаруживается в некоторых доброкачественных опухолях [19].

$^1\text{H-MPC}$ области головы и шеи имеет ряд существенных недостатков, ограничивающих ее широкое применение в клинической практике. Во-первых, это относительно большой размер вокселя, который препятствует оценке образований малого размера или образований неправильной формы. Во-вторых, длительное время сбора данных. В-третьих, полученные концентрации метаболитов

тов могут быть достаточно малы, спектры могут «наложиться» друг на друга, что затруднит интерпретацию спектрограмм. Метод одновоксельной ^1H -МРС ограничен для исследования гетерогенности опухоли. Многовоксельная ^1H -МРС в диагностике опухолей головы и шеи на сегодняшний день в клинической практике не используется [44–46].

^1H -МРС информативна в отношении диагностики лимфомы: существуют исследования, свидетельствующие о том, что лимфопролиферативное заболевание ассоциируется с более высокими отношениями Cho/Cr , чем при плоскоклеточном раке [47–49].

^1H -МРС в диагностике метастатических лимфатических узлов демонстрирует повышенные пики холина и креатина, а также наличие спектров липида и лактата [47, 48]. Следует отметить, что подобные пиковые значения описываются также при воспалительных процессах и некрозах [50].

Мониторинг эффективности лучевой/химиолучевой терапии

Роль МРТ в аспекте оценки ответа на лечение существенно возросла с широким применением химиолучевой терапии при запущенных стадиях опухолей головы и шеи [10]. С помощью МР-методик возможно не только выявить остаточную опухолевую ткань в процессе терапии, но и спрогнозировать ее потенциальный ответ на лечение. Функциональная МР-томография способна определить опухолевую ткань во время терапевтического ответа до появления изменений в размере опухоли (рис. 7) [10].

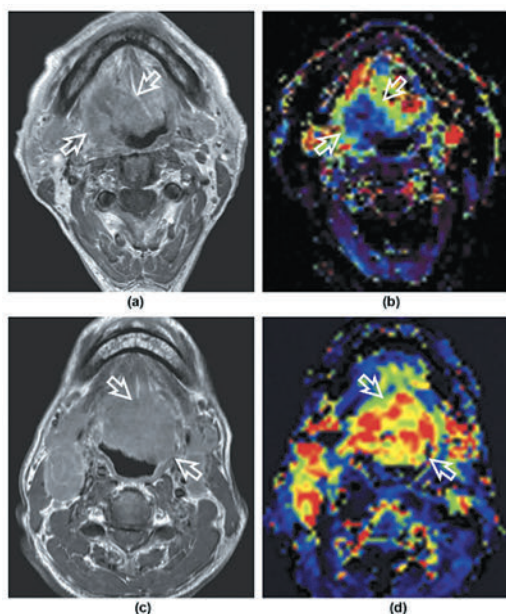


Рис. 7. МР-исследование пациента с локальным рецидивом рака ротоглотки (стрелки).

Аксиальное T1-ВИ после контрастирования (а) демонстрирует опухоль ротоглотки с повышенной ва-

скуляризацией на перфузионной карте (b). Больной с опухолью корня языка (стрелки) во время лечения, с — аксиальное T1-ВИ после контрастирования. Перфузионная карта демонстрирует локальный ответ (d) [10]

МРТ является мощным инструментом в руках врача-радиотерапевта для адаптации дозиметрического плана в процессе химиолучевой терапии (ХЛТ).

В период проведения ХЛТ некроз опухоли приводит к существенному увеличению диффузии молекул воды во внеклеточном пространстве, вызывая повышение значений ИКД. Исследования ДВ МРТ, выполненные во время лечения (через 1–3 недели от начала лечения), демонстрируют возрастание значений ИКД в опухолях с положительным ответом [51–55]. Опухоли, не поддающиеся терапии, демонстрируют увеличение среднего процента значений ИКД от 14 до 24 % [55, 56]. Прогрессирующая рестрикция сигнала на ADC-карте и снижение значений ИКД свидетельствуют о плохом ответе на лечение [57].

Уже через 6 недель от начала ХЛТ, а также при более поздних рецидивах доброкачественные изменения имеют существенно более высокие значения ИКД по сравнению с остаточными опухолями ($\text{ИКД} > 1,2\text{--}1,5 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{сек}$) [58–62]. В настоящее время комбинация использования T2-ИП и DWI ($b = 1000$) с измерением ИКД и постконтрастной T1-ИП может выступать наилучшим инструментом для определения рецидива опухоли (рис. 8) [63, 64].

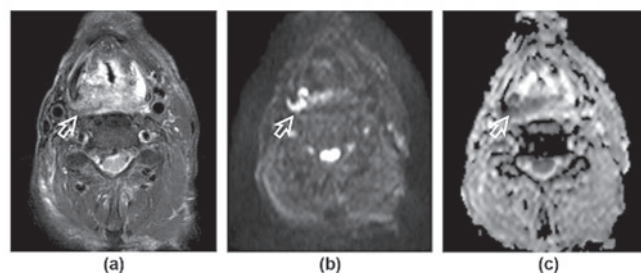


Рис. 8. МРТ через 6 недель после химиолучевой терапии опухоли гортани:

а — T2-ВИ; b — DWI-ИП, $b = 1000$, остаточная опухолевая ткань демонстрирует ограничение диффузии, высокую интенсивность сигнала; с — ADC-карта, остаточная опухолевая ткань демонстрирует рестрикцию сигнала на ADC-карте [10]

Таким образом, несмотря на совершенствование диагностических технологий, вопросы дифференциальной диагностики опухолевых, предопухолевых и воспалительных заболеваний области головы и шеи сохраняют свою актуальность. В настоящее время в диагностике опухолей головы

и шеи используется не только традиционное МРТ, но и перспективные функциональные методики, такие как ДВ МРТ и ¹H-МРС. Стратегия совершенствования диагностики опухолей этой локализации заключается в разработке методов функциональной МРТ, в частности снижение количества артефактов, уменьшение времени сканирования, оценки гетерогенности опухоли, а также обеспечения мультипараметрической визуализации, комбинирующей разные функциональные параметры МРТ с другими методами обследования.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV. The State of Oncological Care to Population in Russia in 2017. М.: Gertcen MNIОI. 2018. p.236. In Russian. [Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М.:МНИ-ОИ им П. А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. с. 236].
2. Braunschweig T, Lewandrowski A, Smeets D et al. Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: New Avenues of Treatment? Head and Neck Tumors. 2013;3:4–10. In Russian [Брауншвейг Т., Левандровски А., Сметс Д. и др. Плоскоклеточный рак головы и шеи: новые перспективы лечения? Опухоли головы и шеи. 2013;3:4–10].
3. Brennan JA, Boyle JO, Koch WM et al. Association Between Cigarette Smoking and Mutation of the p53 Gene in Squamous-cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med. 1995;332(11):712–717
4. Denaro N, Merlano MC, Russi EG. Follow-up in Head and Neck Cancer: Do More Does It Mean Do Better? A Systematic Review and Our Proposal Based on Our Experience. Clin Exp Otorhinolaryngol. 2016;9(4):287–297.
5. Quintero K, Giraldo GA, Uribe ML et al. Human Papillomavirus Types in Cases of Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck in Colombia. Braz J Otorhinolaryngol. 2013;79(3):375–381.
6. Curado MP, Boyle P. Epidemiology of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Not Related to Tobacco or Alcohol. Curr Opin Oncol. 2013;25(3):229–234.
7. Van Monsjou HS, van Velthuysen ML, van den Brekel MW et al. Human Papillomavirus Status in Young Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Int J Cancer. 2012;130(8):1806–1812.
8. Smeets D, Ertmer K, Braunschweig T et al. HPV in Squamous Epithelial Lesions of the Head and Neck: Different Affection of Different Tumors. Tumors of the Head and Neck. 2011;1:61–65. In Russian [Сметс Д., Эртмер К., Брауншвейг Т. и др. Роль вируса папилломы человека (ВПЧ) при различных локализациях плоскоклеточного рака головы и шеи. Опухоли головы и шеи. 2011;1:61–65].
9. Thomas J, Primeaux T. Is p16 Immunohistochemistry a More Cost-effective Method for Identification of Human Papilloma Virus-associated Head and Neck Squamous Cell Carcinoma? Ann Diagn Pathol. 2012;16(2):91–99.
10. Dai YL, King AD. State of the Art MRI in Head and Neck Cancer. Clin Radiol. 2018;73(1):45–59.
11. Korostyshevskaya AM, Savelov AA, Tsydenova DV et al. Quantitative Analysis of Perinatal Brain Maturation Using Diffusion-weighted MRI. Bulletin of Novosib State Univ. Series: Biology, Clinical Medicine= Vestn. Novosib. gos. un-ta. Serija: Biologija, klinicheskaja medicina. 2015;13(4):27–32. In Russian [Коростышевская А. М., Савелов А. А., Цыденова Д. В. и др. Количественный анализ структурной зрелости головного мозга плода, по данным диффузионно-взвешенной МРТ. Вестн. Новосибир. гос. ун-та. Серия: Биология, клиническая медицина. 2015;13(4):27–32].
12. Ahn SJ, Choi SH, Kim YJ et al. Histogram Analysis of Apparent Diffusion Coefficient Map of Standard and High B-value Diffusion MR Imaging in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: a Correlation Study with Histological Grade. Acad Radiol. 2012;19(10):1233–1240.
13. Hwang I, Choi SH, Kim YJ et al. Differentiation of Recurrent Tumor and Posttreatment Changes in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Application of High B-value Diffusion-weighted Imaging. AJNR Am J Neuroradiol. 2013;34(12):2343–2348.
14. Yun TJ, Kim JH, Kim KH et al. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Differentiation of Histologic Grade with Standard- and High-b-value Diffusion-weighted MRI. Head Neck. 2013;35(5):626–631.
15. Ryoo I, Kim JH, Choi SH et al. Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Comparison of Diffusion-weighted MRI at B-values of 1,000 and 2,000 s/mm² to Predict Response to Induction Chemotherapy. Magn Reson Med Sci. 2015;14(4):337–345.
16. Acampora A, Manzo G, Fenza G et al. High B-value Diffusion MRI to Differentiate Recurrent Tumors from Posttreatment Changes in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: a Single Center Prospective Study. Biomed Res Int. 2016;2016:2865169.
17. Wang J, Takashima S, Takayama F et al. Head and Neck Lesions: Characterization with Diffusion-weighted Echo-planar MR Imaging. Radiology. 2001;220(3):621–630.
18. Thoeny HC, De Keyzer F, King AD. Diffusion-weighted MR Imaging in the Head and Neck. Radiology. 2012;263(1):19–32.
19. Abdel Razek AA, Nada N. Role of Diffusion-weighted MRI in Differentiation of Masticator Space Malignancy from Infection. Dentomaxillofac Radiol. 2013;42(4):20120183.
20. Koc O, Paksoy Y, Erayman I et al. Role of Diffusion Weighted MR in the Discrimination Diagnosis of the Cystic and/or Necrotic Head and Neck Lesions. Eur J Radiol. 2007;62(2):205–213.
21. Kato H, Kanematsu M, Kato Z et al. Necrotic Cervical Nodes: Usefulness of Diffusion-weighted MR Imaging in the Differentiation of Suppurative Lymphadenitis from Malignancy. Eur J Radiol. 2013;82(1):e28–35.
22. Zhang Y, Chen J, Shen J et al. Apparent Diffusion Coefficient Values of Necrotic and Solid Portion of Lymph Nodes: Differential Diagnostic Value in Cervical Lymphadenopathy. Clin Radiol. 2013;68(3):224–231.
23. King AD, Yeung DK, Ahuja AT et al. Salivary Gland Tumors at In Vivo Proton MR Spectroscopy. Radiology. 2005;237(2):563–569.

24. Salama AA, El-Barbary AH, Mlees MA et al. Value of Apparent Diffusion Coefficient and Magnetic Resonance Spectroscopy in the Identification of Various Pathological Subtypes of Parotid Gland Tumors. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2015;46(1):45–52.
25. Chen L, Xu J, Bao J et al. Diffusion-weighted MRI in Differentiating Malignant from Benign Thyroid Nodules: a Meta-analysis. *BMJ Open.* 2016;6(1):e008413.
26. Holzapfel K, Duetsch S, Fauser C et al. Value of Diffusion-weighted MR Imaging in the Differentiation Between Benign and Malignant Cervical Lymph Nodes. *Eur J Radiol.* 2009;72(3):381–387.
27. Maeda M, Kato H, Sakuma H et al. Usefulness of the Apparent Diffusion Coefficient in Line Scan Diffusion-weighted Imaging for Distinguishing Between Squamous Cell Carcinomas and Malignant Lymphomas of the Head and Neck. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26(5):1186–1192.
28. King AD, Ahuja AT, Yeung DK et al. Malignant Cervical Lymphadenopathy: Diagnostic Accuracy of Diffusion-weighted MR Imaging. *Radiology.* 2007;245(3):806–813.
29. Ichikawa Y, Sumi M, Sasaki M et al. Efficacy of Diffusion-weighted Imaging for the Differentiation Between Lymphomas and Carcinomas of the Nasopharynx and Oropharynx: Correlations of Apparent Diffusion Coefficients and Histologic Features. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012;33(4):761–766.
30. Sumi M, Nakamura T. Head and Neck Tumours: Combined MRI Assessment Based on IVIM and TIC Analyses for the Differentiation of Tumors of Different Histological Types. *Eur Radiol.* 2014;24(1):223–231.
31. Vandecaveye V, De Keyzer F, Vander Poorten V et al. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Value of Diffusion-weighted MR Imaging for Nodal Staging. *Radiology.* 2009;251(1):134–146.
32. Abdel Razek AA, Soliman NY, Elkhamary S et al. Role of Diffusion-weighted MR Imaging in Cervical Lymphadenopathy. *Eur Radiol.* 2006;16(7):1468–1477.
33. de Bondt RB, Hoeberigs MC, Nelemans PJ et al. Diagnostic Accuracy and Additional Value of Diffusion-weighted Imaging for Discrimination of Malignant Cervical Lymph Nodes in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Neuroradiology.* 2009;51(3):183–192.
34. Lee MC, Tsai HY, Chuang KS et al. Prediction of Nodal Metastasis in Head and Neck Cancer Using a 3T MRI ADC Map. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34(4):864–869.
35. Barchetti F, Pranno N, Giraldi G et al. The Role of 3 Tesla Diffusion-weighted Imaging in the Differential Diagnosis of Benign Versus Malignant Cervical Lymph Nodes in Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Biomed Res Int.* 2014;2014:532095.
36. Zhong J, Lu Z, Xu L et al. The Diagnostic Value of Cervical Lymph Node Metastasis in Head and Neck Squamous Carcinoma by Using Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography Perfusion. *Biomed Res Int.* 2014;2014:260859.
37. De Felice F, Musio D, Bulzonetti N et al. Target Volume Delineation Based on Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *Anticancer Res.* 2016;36(8):4181–4185.
38. Baba Y, Furusawa M, Murakami R et al. Role of Dynamic MRI in the Evaluation of Head and Neck Cancers Treated with Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37(4):783–787.
39. Korostishevskaya AM. Proton MR Spectroscopy Diagnostic Value (Review of Perspective Fields). *Medical imaging.* 2007;3:130–143. In Russian [Коростышевская А. М. Диагностические возможности магнитно-резонансной спектроскопии (обзор перспективных направлений) Медицинская визуализация. 2007;3:130–143].
40. Sinson G, Bagley LJ, Cecil KM et al. Magnetization Transfer Imaging and Proton MR Spectroscopy in the Evaluation of Axonal Injury: Correlation with Clinical Outcome after Traumatic Brain Injury. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22(1):143–151.
41. Mascalchi M, Cosottini M, Lolli F et al. Proton MR Spectroscopy of the Cerebellum and Pons in Patients with Degenerative Ataxia. *Radiology.* 2002;223(2):371–378.
42. Bogdanov AV. Proton MR Spectroscopy (Review). *Bulletin of KRSU.* 2016;16(3):151–156. In Russian [Богданов А. В. Магнитно-резонансная спектроскопия (обзор литературы). Вестник КРСУ. 2016;16(3):151–156].
43. Abdel Razek AA, Poptani H. MR Spectroscopy of Head and Neck Cancer. *Eur J Radiol.* 2013;82(6):982–989.
44. Yeung DK, Fong KY, Chan QC et al. Chemical Shift Imaging in the Head and Neck at 3T: Initial Results. *J Magn Reson Imaging.* 2010;32(5):1248–1254.
45. Yuan J, Chen S, King AD et al. Amide Proton Transfer-weighted Imaging of the Head and Neck at 3 T: a Feasibility Study on Healthy Human Subjects and Patients with Head and Neck Cancer. *NMR Biomed.* 2014;27(10):1239–1247.
46. Wang J, Hwang K, Fuller C et al. SU-E-J-225: CEST Imaging in Head and Neck Cancer Patients. *Med Phys.* 2015;42(6):3317.
47. King AD, Yeung DK, Ahuja AT et al. Human Cervical Lymphadenopathy: Evaluation with In Vivo 1 H-MRS at 1.5 T. *Clin Radiol.* 2005;60(5):592–598.
48. Bisdas S, Fetscher S, Feller AC et al. Primary B Cell Lymphoma of the Sphenoid Sinus: CT and MRI Characteristics with Correlation to Perfusion and Spectroscopic Imaging Features. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007;264(10):1207–1213.
49. Yu Q, Yang J, Wang P et al. Preliminary Assessment of Benign Maxillofacial and Neck Lesions with In Vivo Single-voxel 1H Magnetic Resonance Spectroscopy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;104(2):264–270.
50. Brandao LA, Castillo M. Adult Brain Tumors: Clinical Applications of Magnetic Resonance Spectroscopy. *Neuroimaging Clin N Am.* 2013;23(3):527–555.
51. Galban CJ, Mukherji SK, Chenevert TL et al. A Feasibility Study of Parametric Response Map Analysis of Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging Scans of Head and Neck Cancer Patients for Providing Early Detection of Therapeutic Efficacy. *Transl Oncol.* 2009;2(3):184–190.
52. Vandecaveye V, Dirix P, De Keyzer F et al. Predictive Value of Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging During Chemoradiotherapy for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Eur Radiol.* 2010;20(7):1703–1714.
53. Chen Y, Liu X, Zheng D et al. Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging for Early Response Assessment of Chemoradiotherapy in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma. *Magn Reson Imaging.* 2014;32(6):630–637.

54. Martins EB, Chojniak R, Kowalski LP et al. Diffusion-weighted MRI in the Assessment of Early Treatment Response in Patients with Squamous-cell Carcinoma of the Head and Neck: Comparison with Morphological and PET/CT Findings. *PLoS One*. 2015;10(11):e0140009.

55. Wong KH, Panek R, Welsh L et al. The Predictive Value of Early Assessment after 1 Cycle of Induction Chemotherapy with 18F-FDG PET/CT and Diffusion-weighted MRI for Response to Radical Chemoradiotherapy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Nucl Med*. 2016;57(12):1843–1850.

56. King AD, Chow KK, Yu KH et al. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Diagnostic Performance of Diffusion-weighted MR Imaging for the Prediction of Treatment Response. *Radiology*. 2013;266(2):531–538.

57. King AD, Mo FK, Yu KH et al. Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Diffusion-weighted MR Imaging for Prediction and Monitoring of Treatment Response. *Eur Radiol*. 2010;20(9):2213–2220.

58. Abdel Razek AA, Kandeel AY, Soliman N et al. Role of Diffusion-weighted Echo-planar MR Imaging in Differentiation of Residual or Recurrent Head and Neck Tumors and Posttreatment Changes. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(6):1146–1152.

59. Vandecaveye V, De Keyzer F, Nuyts S et al. Detection of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma with Diffusion Weighted MRI after (chemo) Radiotherapy: Correlation Between Radiologic and Histopathologic Findings. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67(4):960–971.

60. Gouhar GK, El-Hariri MA. Feasibility of Diffusion Weighted MR Imaging in Differentiating Recurrent Laryngeal Carcinoma from Radionecrosis. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2011;42(2):169–175.

61. Vandecaveye V, Dirix P, De Keyzer F et al. Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging Early after Chemoradiotherapy to Monitor Treatment Response in Head-and-neck Squamous Cell Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(3):1098–1107.

62. Tshering Vogel DW, Zbaeren P, Geretschlaeger A et al. Diffusion-weighted MR Imaging Including Bi-exponential Fitting for the Detection of Recurrent or Residual Tumour after (Chemo)radiotherapy for Laryngeal and Hypopharyngeal Cancers. *Eur Radiol*. 2013;23(2):562–569.

63. Ravanelli M, Farina D, Rizzardi P et al. MR with Surface Coils in the Follow-up after Endoscopic Laser

Resection for Glottic Squamous Cell Carcinoma: Feasibility and Diagnostic Accuracy. *Neuroradiology*. 2013;55(2):225–232.

64. King AD, Keung CK, Yu KH et al. T2-weighted MR Imaging Early after Chemoradiotherapy to Evaluate Treatment Response in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(6):1237–1241.

Информация об авторах:

Семенова Мария Дмитриевна, ассистент кафедры радиологии, хирургии и онкологии ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова» Минздрава России;

Сокуренок Валентина Петровна, д.м.н., заведующая радиологическим отделением № 4 ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова» Минздрава России;

Станжевский Андрей Алексеевич, д.м.н., заместитель директора по научной работе ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова» Минздрава России, профессор курса радиологии кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Мус Виктор Федорович, главный научный сотрудник отдела лучевых и комбинированных методов лечения опухолевых заболеваний ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова» Минздрава России.

Author information:

Semenova Maria D., Assistant Professor, Department of Radiology, Surgery and Oncology, Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies;

Sokurenko Valentina P., MD, PhD, Head of the Radiological Department No. 4, Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies;

Stanzhevskiy Andrey A., MD, PhD, Deputy Director for Scientific Work Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies; Professor, Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Center;

Mus Viktor F., Chief Researcher of the Department of Radiation and Combined Methods of Treating Tumor Diseases, Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies.

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ КОРРЕЛЯТЫ МЕХАНИЗМОВ ОБОСОБЛЕННОГО И КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ЦИСПЛАТИНА, ТЕМОЗОЛОМИДА, ФАКТОРА РОСТА НЕРВОВ В КЛЕТКАХ АСТРОЦИТОМЫ И МЕДУЛЛОБЛАСТОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Чернов А. Н.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Чернов Александр Николаевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 194156.
E-mail: al.chernov@mail.ru

*Статья поступила в редакцию 02.02.2019
и принята к печати 12.03.2019.*

Резюме

В статье изучены ультраструктурные особенности гибели в первичной культуре клеток пилоцитарной астроцитомы (ПА) и медуллобластомы (МБ) человека при изолированном и комбинированном воздействии цисплатина, темозоломида и фактора роста нервов (ФРН). Применение цисплатина индуцировало гибель по типам некроза и апоптоза клеток ПА и МБ соответственно. Воздействие темозоломида вызывало гибель по типу некроза клеток ПА и МБ. ФРН стимулировал гибель по типам некроза и апоптоза клеток ПА и по типам некроза, смешанного в клетках МБ. При воздействии комбинации ФРН с цисплатином наблюдалось увеличение ($p < 0,05$) некротических клеток ПА и МБ относительно обособленного воздействия ФРН и цисплатина на клетки ПА, и цисплатина на клетки МБ. При воздействии комбинации ФРН + темозоломид наблюдалось усиление гибели по смешанному типу клеток ПА и МБ относительно обособленного воздействия ФРН и темозоломида. Данные типы гибели (некроз и смешанный) являются более разрушительными на уровне субклеточных органелл, чем апоптоз, что позволяет в перспективе подбирать комбинации химиопрепаратов, обладающие более сильным цитостатическим противоопухолевым эффектом.

Ключевые слова: фактор роста нервов, цисплатин, темозоломид, комбинация фактора роста нервов с химиопрепаратами, пилоцитарная астроцитома, медуллобластома, электронная микроскопия.

Для цитирования: Чернов А.Н. Ультраструктурные корреляты механизмов обособленного и комбинированного действия цисплатина, темозоломида, фактора роста нервов в клетках астроцитомы и медуллобластомы человека. Трансляционная медицина. 2019;6(1): 27–42.

////////////////////////////////////
**ULTRASTRUCTURAL CORELATIONS OF CYCPLATIN,
TEMOZOLOMIDE, NERVE GROWTH FACTOR MECHANISMS OF
ISOLATED AND COMBINED ACTION ON HUMAN ASTROCYTOMA
AND MEDULLOBLASTOMA CELLS**

Chernov A. N.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Chernov Aleksandr N.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: al.chernov@mail.ru

Received 02 February 2019;
accepted 12 March 2019.

////////////////////////////////////
Abstract

The isolated and combined cisplatin, temozolomide and nerve growth factor (NGF) effects on the ultrastructural death features of human pilocytic astrocytoma (PA) and medulloblastoma (MB) primary cell cultures were studied. Cisplatin induced necrosis and apoptosis death of PA and MB cells respectively. Temozolomide caused necrosis death of PA and MB cells. NGF stimulated necrosis and apoptosis death of PA cells and necrosis and mixed type death in MB cells. The NGF and cisplatin combination effect increased ($p < 0.05$) necrotic PA and MB cells relative to NGF and cisplatin isolated effect on PA cells and cisplatin on MB cells. The NGF and temozolomide combination effect increased mixed death of PA and MB cells relative to NGF and temozolomide isolated act. Necrosis and mixed death types are more destructive at the subcellular organelles level than apoptosis, which allows in the long term to select combinations of chemotherapy drugs that have a stronger cytostatic anticancer effect.

Key words: nerve growth factor, cisplatin, temozolomide, combination of nerve growth factor with chemotherapy, pilocytic astrocytoma, medulloblastoma, electron microscopy.

For citation: Chernov AN. Ultrastructural Corelations of Cycplatin, Temozolomide, Nerve Growth Factor Mechanisms of Isolated and Combined Action on Human Astrocytoma and Medulloblastoma Cells. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2019;6(1): 27–42. (In Russ.)

Повышение эффективности терапии новообразований центральной нервной системы с использованием стандартных подходов сталкивается с рядом препятствий: локализацией опухолей вблизи жизненно важных центров и возможностью их повреждения в ходе резекции; проницаемостью гематоэнцефалического барьера для химиопрепаратов и снижению их концентраций; побочными реакциями химиопрепаратов на организм пациента при системном применении с повреждением интактных клеток; большой вариабельностью протоколов химиотерапии, не учитывающей индивидуальную чувствительность неоплазий к препаратам; недостаточной изученностью механизмов действия химиопрепаратов на субклеточном уровне с целью создания оптимальных их комбинаций,

взаимодополняющих повреждающее действие на опухоль. Одним из ряда просматриваемых подходов к решению указанных проблем служит вовлечение в онкобиологию класса эндогенных мультифункциональных биорегуляторов пептидной природы — ростовых факторов, насчитывающих в своем составе ряд семейств, охватывающих более 90 представителей [1], в том числе нейротрофинов, куда входит фактор роста нервов (ФРН) [2, 3]. Его уникальность в том, что, с одной стороны, в пре- и раннем постнатальном онтогенезе он контролирует рост, развитие, дифференцировку и выживаемость нейрональных и глиальных клеток центральной и периферической нервной системы. В зрелости, в силу нейротрофических свойств, он поддерживает их фенотипический статус, усиливая

ет противостояние различным по природе повреждающим воздействиям и стимулирует репаративно-регенеративные процессы.

Преыдушие наблюдения автора констатировали, что применение ФРН в культурах неопластических клеток не только инициирует их гибель, достоверенную другими авторами [4], но и оказывает аддитивный эффект при комбинировании с химиопрепаратами [5]. За счет чего данный эффект достигается? Вероятная основа — неоднозначность механизмов действия препаратов и ФРН. В проверке данной версии уместно обратиться к электронно-микроскопическим особенностям гибели клеток опухолей посредством некроза, апоптоза, аутофагии и макропиноцитоза и др. [6, 7, 8, 9].

Это тем более так, если учесть, что существующие ультраструктурные исследования касаются лишь частичной оценки опухолевых клеток без комплексной характеристики повреждающего действия химиопрепаратов, что способствовало бы выявлению конкретных путей действия последних [10, 11, 12, 13, 14]. Отсюда целью данного исследования послужило выяснение особенностей изолированного применения цисплатина, темозоломида, ФРН и их комбинаций на клетки пилоцитарной астроцитомы (ПА) и медуллобластомы (МБ) человека, являющихся самыми распространенными (40 %) опухолями центральной нервной системы у пациентов детского возраста [15]. Средняя выживаемость пациентов при консервативном лечении составляет 14 недель, при хирургическом удалении и радиооблучении — 36, а при дополнении химиотерапией — 40–50 недель. Пятилетняя выживаемость пациентов составляет менее 5,5 % [16]. Опираясь на протоколы химиотерапии: НИТ2000 [17], НИТ–GBM–D [18] и данные литературы относительно механизмов действия фармакологических средств [19] и ФРН [2], исследовалось действие цисплатина и темозоломида, как наиболее часто применяющихся в терапии опухолей мозга химиопрепаратов.

Материалы и методы исследования

Исследованию подвергался биопсийный материал ПА и МБ, взятый во время хирургической операции пациентов ($n = 10$) в возрасте 5–15 лет, находившихся на лечении в городской клинической больнице скорой медицинской помощи г. Минска.

Кусочки ткани в стерильных условиях ламинарного бокса отмывали от крови, освобождали от соединительнотканых элементов в растворе Хенкса (Sigma–Aldrich, США), механически измельчали и подвергали ферментативной обработке с добавлением 0,25 % трипсина в версене (Sigma–Aldrich, США) и инкубации в течение 10 минут при 37 °С.

Далее материал переносили в чашки Петри ($d = 35$ мм, Nunc, Дания) с 3 мл среды Игла в модификации Дульбекко (DMEM, Sigma, США), содержащей 10 % эмбриональной телячьей сыворотки, инкубировали на протяжении 2 суток в стандартных условиях CO₂-инкубатора (Heracell, США) при 37 °С, 95 % влажности и парциальном давлении 5 % CO₂ [20]. Спустя означенный период в среду на сутки вносили ФРН ($8,8 \times 10^{-9}$ М или 0,1 мкг/мл, Sigma–Aldrich, США), цисплатин ($3,33 \times 10^{-7}$ М или 1 мкг/мл, тева, РФ), темозоломид ($1,03 \times 10^{-7}$ М или 2 мкг/мл, тева, РФ) или их комбинации с десятикратно сниженной дозой химиопрепаратов (0,1 + 0,1 или 0,1 + 0,2 мкг/мл). В последующем образцы обрабатывали согласно известной в электронной микроскопии методике [21] в авторской модификации. Кусочки опухолевой ткани на 24 часа погружали в 4 % раствор глутаральдегида (Sigma–Aldrich, США) на фосфатном буфере (pH = 7,2). После трехкратного промывания буфером выдерживали в течение 3 часов в 2 % растворе четырехоксида осмия. Далее, проведя образцы по спиртам возрастающей крепости (30°, 50°, 70° — 3 раза в каждом по 15 минут), до ночи (на ночь или до ночи?) выдерживали в (пропуск?) при 4 °С в растворе уранилацетата (Sigma–Aldrich, США), приготовленном на 70° спирте. Ткань таким же образом последовательно переносили в 96°, абсолютный спирт, ацетон и помещали в термостат при 37 °С в тигли со смесью равных объемов ацетона, аралдитов М и Н, а через несколько часов — в тигли со смесью равных объемов аралдитов М и Н. Затем образцы раскладывали в капсулы и для полимеризации заливали смесью аралдитов М и Н с добавлением катализатора (0,1 % от объема смеси), и помещали в термостат последовательно на 1 сутки при 37 °С, на 1 сутки — при 48 °С, на 5 суток — при 56 °С, на 3 суток — при 90 °С. Капсулы с материалом резали на ультрамикротоме ЛКВ (Швеция), срезы контрастировали по методу Рейнольдса цитратом свинца (Sigma–Aldrich, США) и просматривали под электронным микроскопом JEM — 100 СХ (Япония) при увеличениях $\times 4800$, 7200 , 9800 , 10000 и 14400 . В каждой серии получали срезы от 5 блоков и изучали по 25–75 микрофотографий. Количественный анализ включал суммарные вертикальные и горизонтальные диаметры, параметры площадей (планиметрия) клеток, их ядер, ядрышек, эндоплазматического ретикулума, митохондрий, комплекса Гольджи, липидных капель, вакуолей, ядерного хроматина, первичных и вторичных лизосом, пиносом с вычислением ядерно-цитоплазматических соотношений и участков лизиса. Все измерения проводили с использованием компьютерной программы Image J (версия 1.38г). Достоверность различий между

средними величинами, полученными в контроле и опытах, устанавливали по критерию Манна–Уитни для непараметрических выборок с привлечением программы StatPlus 2005. Результаты признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Чтобы оценить типы гибели клеток опухолей (апоптоз, некроз, аутофагия, макропиноцитоз и смешанные типы), автор использовал наиболее типичные их ультраструктурные признаки. Критерии апоптоза были следующие:

1. Уменьшение размеров клеток, теряющих 1/3 объема из-за нарушения транспорта ионов и воды, их ядер и ядрышек.

2. Сохранение плазмалеммы и мембран оргanelл в клетках благодаря их «усыханию», утрате непосредственных контактов друг с другом.

3. Гиперконденсация и маргинация распадающегося на глыбки хроматина ядер, деформация и фрагментация которых за счет ядерных белков приводит к разрывам мембран и выходу в цитоплазму молекул, вызывающих деструкцию оргanelл.

4. Неровность контуров ядра, приобретающего лопастный вид с последующим коллапсом и распадом на микроядра.

5. Мембранное пузырение («блеббинг»).

6. Образование апоптотических тел.

7. Изменение формы прилегающих к ядру митохондрий и уплотнение их матрикса.

8. Вакуолизация цитоплазмы и распад ее на дискретные структуры.

9. Расширение цистерн эндоплазматического ретикулума.

10. Агрегация рибосом в кристаллоподобные структуры.

11. Разрушение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), распад клеток на окруженные мембранами плотные образования [6, 9, 22, 23].

Признаки некроза были следующие:

1. Набухание клеток по причине отека оргanelл.

2. Разрывы наружной мембраны, ведущие к активации лизосомальных ферментов.

3. Вакуолизация цитоплазмы, приводящая к формированию одной крупной или нескольких мелких вакуолей.

4. Образование липидных капель.

5. Разрушение ядра (кариолизис), сочетающееся с распадом цитоплазмы на поздних стадиях процесса.

6. Умеренная конденсация хроматина или ее отсутствие.

7. Гипертрофия, измененных по форме митохондрий, с просветлением матрикса в силу кристаллизиса [6, 10, 22, 23].

Аутофагию характеризовали: вакуолизация цитоплазмы, связанная с появлением двоянных мембранных вакуолей — аутофагосом, которые объединялись с эндоцитотическими компартментами и лизосомами, чему способствовало присутствие на их мембране; увеличение активности лизосом; сохранение целостности плазмалеммы; исчезновение, частичная конденсация хроматина или пикноз ядра; деградация эндоплазматического ретикулума, комплексов Гольджи, липидных капель; гипертрофия митохондрий, усиление их проницаемости, просветление матрикса по причине кристаллизиса; отсутствие фрагментации ядра и клетки на поздних стадиях гибели; длительное сохранение микротрубочек и промежуточных микрофиламентов [7, 8, 9, 23].

Макропиноцитоз [24] рассматривается как очередной (помимо апоптоза и аутофагии) каспазо-независимый механизм гибели клеток, включающий: образование крупных (до 5 мкм) одиночных вакуолей — макропиноцитом вследствие неспецифического поглощения ламеллоподиями экстрацеллюлярных капель жидкости и малых молекул; минорную деструкцию ДНК.

Количественный анализ включал параметры площадей (планиметрия) ядер, ядрышек, эндоплазматического ретикулума, митохондрий, комплексов Гольджи, липидных капель, вакуолей, конденсированного хроматина, первичных и вторичных лизосом, пиносом с вычислением ядерно-цитоплазматических соотношений и участков лизиса. Учитывали электронную плотность отдельных оргanelл. Все измерения проводили с использованием программы ImageJ (версия 1.38r). Подсчитывали количество клеток с конденсированным и фрагментированным хроматином, вычисляя процент апоптотических клеток — абсолютный апоптотический индекс (ААИ) по формуле:

$$\text{ААИ} = (\text{число апоптотических клеток} / \text{общее число погибших клеток}) \times 100 \%$$

Такого рода показатели рассчитывали для некротических и клеток, погибших по смешанному типу (абсолютные некротические, смешанного типа индексы).

Результаты и их обсуждение

В ходе выполнения экспериментов и основываясь на использовании вышеприведенных критериев, установлено, что цисплатин, темозоломид, ФРН и их комбинации индуцируют широкий спектр изменений ультраструктуры клеток ПА, МБ, которые относятся к апоптотическим, некротическим, сме-

шанным (апоптотически-некротическим) и аутофагиальным типам гибели.

В контрольных посевах 44 % клеток ПА оставались жизнеспособными, тогда как 6,9 % погибало в результате апоптоза, 39,1 % — некроза и 10 % — макропиноцитоза (рис. 1).

Субклеточная организация клеток ПА в контроле характеризовалась наличием неповрежденной плазмалеммы, крупного овального, центрально расположенного ядра с периферически локализованным конденсированным гетерохроматином и одним ядрышком. Одиночные, продолговатые митохондрии с типичной структурой матрикса и крист находились перинуклеарно. Цистерны эндоплазматического ретикулума, комплексы Гольджи, липидные

капли и участки лизиса цитоплазмы не были визуализированы. Отмечали небольшие вакуоли, первичные, вторичные лизосомы и пиносомы.

К особенностям ультраструктуры клеток, погибших по типу апоптоза, относили уменьшение площадей округленных ядер, увеличение конденсации гетерохроматина, редукцию ядрышек. Данного рода изменения приводили к понижению показателей ядерно-цитоплазматического соотношения. В 3,4 % проанализированных электроннограмм имело место «пузырение» ядра (блеббинг). Этому процессу предшествовали округление митохондрий, конденсация матрикса с хаотично расположенными кристами, перинуклеарная, а на поздних этапах — внутриядерная их локализация [10]. Происходило

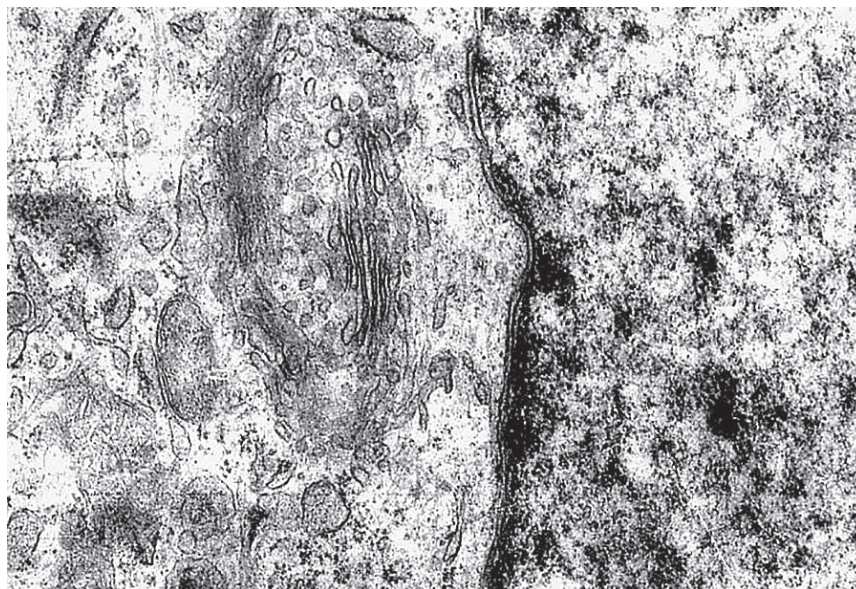


Рис. 1. Микрофотография клетки ПА в контрольной серии, односуточная культура, $\times 7200$

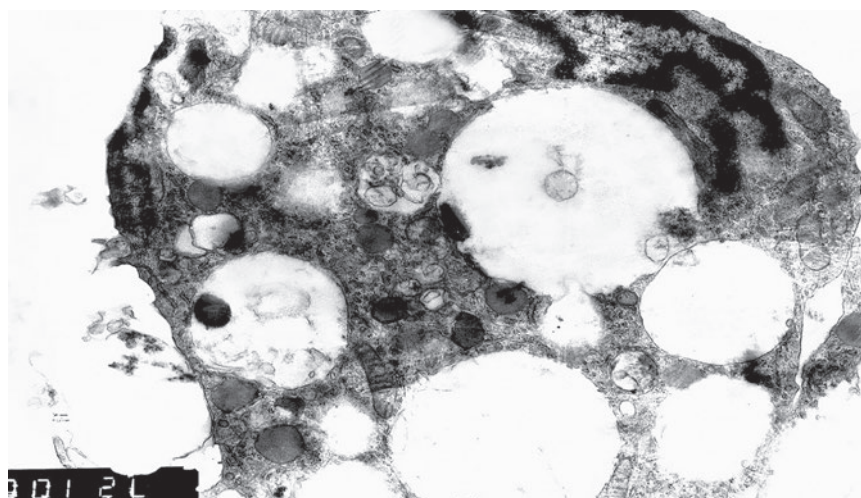


Рис. 2. Микрофотография клетки пилочитарной астроцитомы в контрольной серии, погибшей по типу макропиноцитоза, односуточная культура, $\times 7200$

открытие пор мембранных каналов митохондрий, выход в цитоплазму и проникновение в ядро каспаз [6], что вело в 2 % электроннограмм к его деградации лизо- и фагосомами [25]. В 2 % электроннограмм пилочитарной астроцитомы наблюдали апоптотические тела, содержащие «осколки» ядер, липидные капли и вакуоли. Констатировали гиперплазию цистерн эндоплазматического ретикулума и комплексов Гольджи, локализующихся вблизи ядра. Наблюдали округление митохондрий, матрикс их становился электронно-плотным. В одной клетке обнаружены две полимембранные митохондрии с редукцией крист, что связано с отсутствием *e* и *g* субъединиц АТФ-азы [10].

Исследователи [24] выделяют макропиноцитоз в качестве особой формы гибели, который был документирован в 10 % электроннограмм контроля (рис. 2).

При данной форме гибели наблюдали сохранение целостности мембраны, как и в апоптотических клетках, но с появлением инвагинации и сегрегации ядра, как при некрозе. Конденсация хроматина варьировалась в широком диапазоне: от отсутствия в 50 % электроннограмм до занимаемой им 55 % площади других ядер. Ядрышки визуализировали в 25 % клеток, а их площади превосходили таковые в неповрежденных, погибших по типам апоптоза и некроза клетках контроля. Морфометрические показатели липосом, вакуолей и крупных пиноцитарных пузырьков достигали наибольших величин по сравнению с неповрежденными и погибшими по всем типам клетками контроля.

Воздействие ФРН на клетки ПА стимулировало в 19 % электроннограмм их апоптоз, в 57,1 % — некроз (рис. 3), в 9,4 % — аутофагию и в 14,5 % — смешанный тип гибели. Апоптотическими осо-

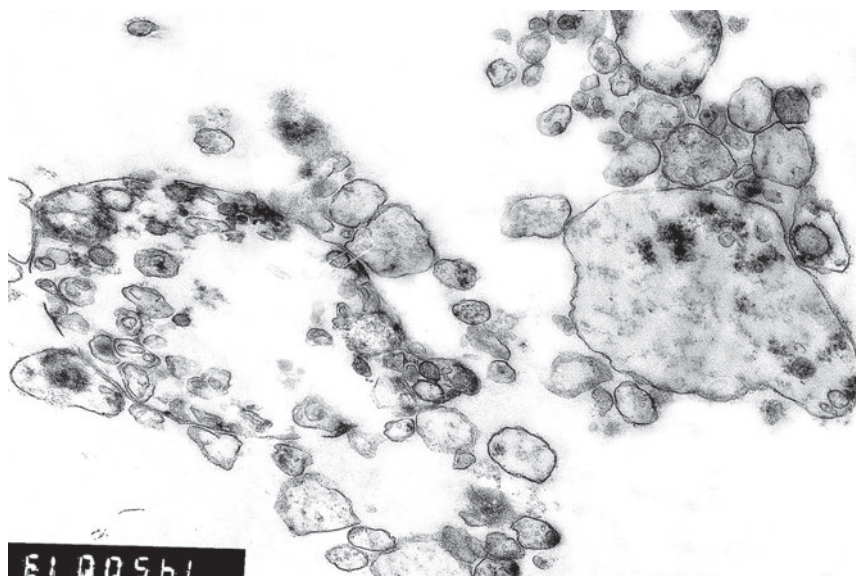


Рис. 3. Микрофотография клетки ПА, погибшей по типу некроза при односуточном воздействии ФРН ($8,8 \times 10^{-9}$ М), $\times 14500$

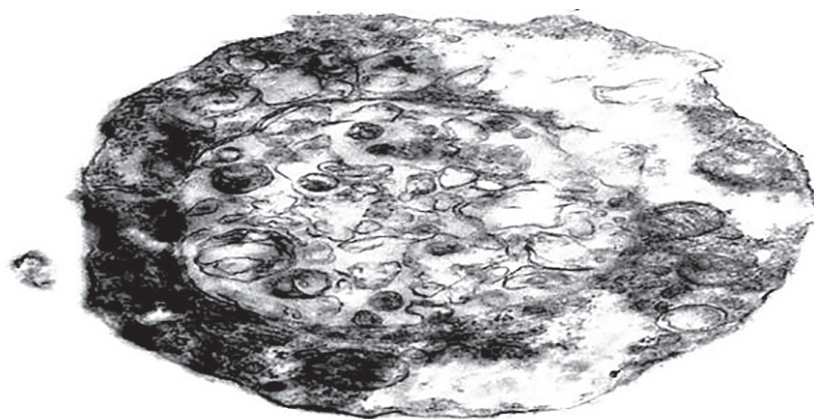


Рис. 4. Микрофотография погибшей по типу аутофагии клетки ПА при односуточном воздействии ФРН ($8,8 \times 10^{-9}$ М), $\times 14500$

бенностями клеток являлись: увеличение степени конденсации хроматина ядер и ядерно-цитоплазматического соотношения, снижение площадей, занятых митохондриями, липидными каплями, вакуолями и первичными лизосомами.

Отличительным признаком ультраструктуры клеток ПА, погибших по типу некроза, являлся тотальный лизис цитоплазмы, ядер, митохондрий, вакуолей, липидных капель, цистерн эндоплазматического ретикулума и комплексов Гольджи.

К отличительным признакам гибели по смешанному типу клеток новообразования при добавлении ФРН относили повышение до 92,7 % степени конденсации хроматина ядра, присутствие мелких, прозрачных кластриновых везикул.

В результате аутофагии клеток ПА при воздействии ФРН (рис. 4) наблюдалась полная деструкция хроматина ядра и 67,8 % площади цитоплазмы клетки, снижение показателей ядерно-цитоплазматического соотношения. Появлялись двухмембранные аутофагосомы, сливающиеся с первичными и вторичными лизосомами. Митохондрии имели округлую и эллипсоидную формы, прозрачный матрикс вследствие частичного или полного кристоллиза и локализовались перинуклеарно.

Автор документировал отсутствие липидных капель, цистерн эндоплазматического ретикулума и комплексов Гольджи. Сходная картина описана исследователями [9] на DAOY-клетках МБ человека при воздействии ФРН и экспрессии TrkA-рецепторов, стимулирующих образование аутофагосом.

В литературе отмечается отрицательное значение аутофагии, которая является причиной лекарственной устойчивости опухолевых клеток, усиливая их пролиферацию и выживание за счет блокады апоптоза и активации гуанидин трифосфатаз — ГТФаз, Р13К, транскрипционного фактора E2F, Vcl-2 и онкогенов *PTEN*, *MYC* [9].

Воздействие цисплатина на клетки ПА индуцирует их гибель по типу апоптоза в 32 % электроннограмм, некроза — 60 % и смешанному типу — 8 % клеток (рис. 5).

При некрозе отмечали широкий спектр изменений формы митохондрий (округлой, изогнутой, продолговатой и т. д.) с просветленным матриксом. Наблюдалось возрастание областей, занятых вторичными лизосомами. Документировали снижение площадей, измененных по форме, сегрегированных ядер, показателей ядерно-цитоплазматического соотношения, появление липидных капель.

К особенностям ультраструктуры погибших по смешанному типу клеток ПА при воздействии цисплатина относили повышение степени конденсации хроматина до 100 % и участков первичных лизосом, липидных капель, вакуолей и цитоллиза. Отмечали снижение площадей смещенных к периферии клеток, измененных по форме ядер, ядерно-цитоплазматического соотношения, дегградацию ядрышек. Митохондрии с просветленным матриксом и кристоллизом были удалены от них.

Применение комбинации ФРН + цисплатин ($3,33 \times 10^{-7}$ М) вызывало гибель клеток опухоли по типу некроза в 85,7 % электроннограмм (рис. 6), смешанному типу — в 9,5 % и апоптоза — в 4,7 %.

Например, при некрозе опухолевых клеток, обработанных комбинацией ФРН + цисплатин (рис. 6), на ультраструктурном уровне констатировали смещение ядер с мелкозернистым и гипоконденсированным хроматином и распадом ядрышек к периферии клетки, что указывает на нарушения цитоскелета в цитоплазме [25]. Визуализировали увеличение участков, занятых вакуолями, лизосомами, цитоллизом и липидными каплями. Численность последних колебалась от одной гигантской до нескольких десятков на клетку.

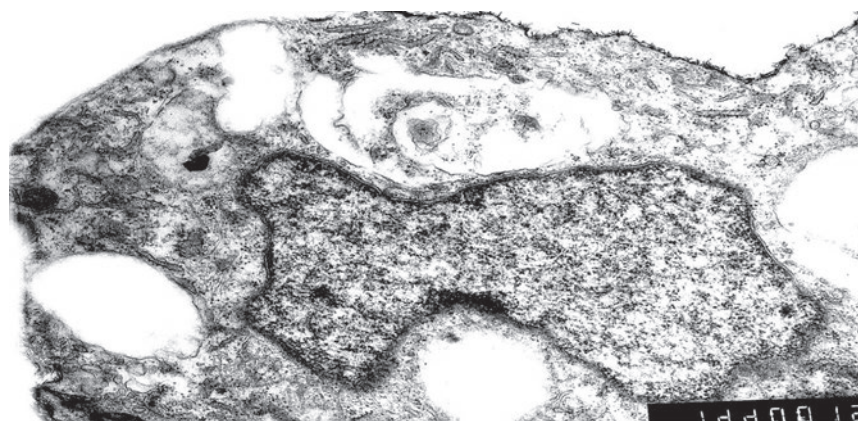


Рис. 5. Микрофотография клетки ПА, погибшей по типу некроза при односуточном воздействии цисплатина ($3,33 \times 10^{-6}$ М), $\times 14400$

К особенностям ультраструктуры апоптотических клеток пилочитарной астроцитомы при воздействии комбинации реагентов относили гиперконденсацию до 92,8 % хроматина ядра по сравнению с клетками при раздельном влиянии химиопрепарата и ФРН, отсутствие кариорексиса и разрывов нуклеолеммы.

Ультраструктурным признаком погибших по смешанному типу клеток пилочитарной астроцитомы при комбинированном воздействии ФРН + цисплатин являлось снижение показателей ядерно-цитоплазматического соотношения. Остальные изменения — уменьшение площадей ядер с 54%-ной конденсацией гетерохроматина, электронно-плотных митохондрий, деградация ядрышек — не отличались от таковых в апоптотических клетках при обработке ФРН. Как в клетках, погибших по смешанному типу под воздействием цисплатина, была выявлена гиперплазия цистерн эндоплазматического ретикулума.

Воздействие темозоломида на клетки ПА индуцировало их гибель по типу некроза в 80 % электроннограмм и смешанному типу — в 20 %. К ультраструк-

турным особенностям некротических клеток (рис. 7) относили снижение площадей ядер с гипоконденсированным хроматином и показателей ядерно-цитоплазматического соотношения. Наблюдали гиперплазию и увеличение площадей цистерн эндоплазматического ретикулума, митохондрий неправильной формы с частичным кристоллизисом, липидных капель и вакуолей, малых и крупных пиносом. Отмечали появление двухмембранных электронно-плотных везикул и участков лизиса цитоплазмы.

К ультраструктурным признакам погибших по смешанному типу клеток пилочитарной астроцитомы при воздействии темозоломида относили снижение площадей, занятых электронно-плотными митохондриями с неправильным расположением крист, увеличение численности первичных лизосом, что указывало на интенсивно протекающий процесс фагоцитоза.

Применение комбинации ФРН + темозоломид ($1,03 \times 10^{-7}$ М) приводило к гибели опухолевых клеток по типу некроза — в 75 % и смешанному типу — в 25 % электроннограмм.

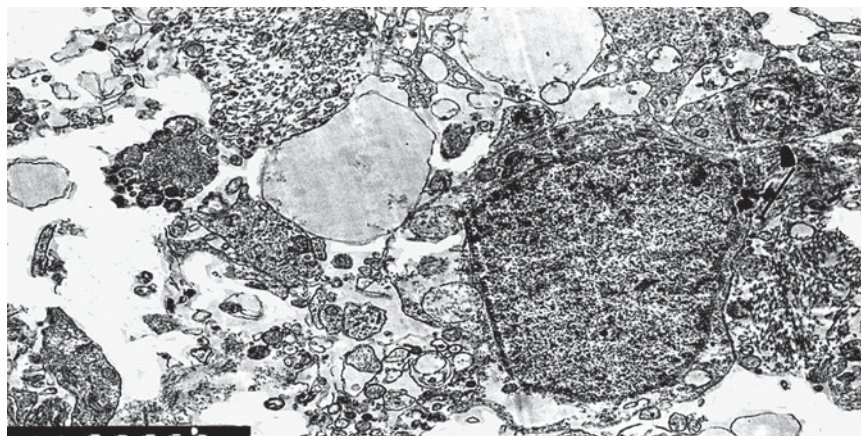


Рис. 6. Микрофотография клетки ПА, погибшей по типу некроза при односуточном воздействии комбинации ФРН ($8,8 \times 10^{-9}$ М) с цисплатином ($3,33 \times 10^{-7}$ М), $\times 9800$

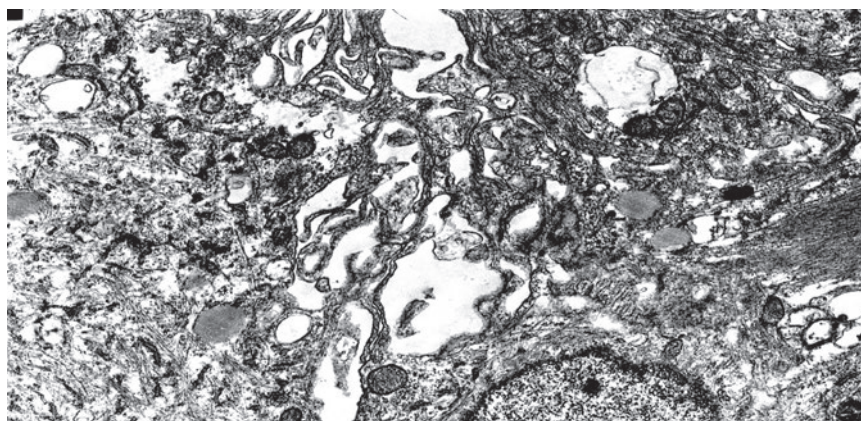


Рис. 7. Микрофотография клетки ПА, погибшей по типу некроза при односуточном воздействии темозоломида ($10,3 \times 10^{-6}$ М), $\times 10000$

Ультраструктурными особенностями клеток пилоситарной астроцитомы, погибших по типу некроза при нанесении комбинации ФРН + темозоломид (рис. 8), были снижение показателей ядерно-цитоплазматического соотношения до 9,0 % и площадей, занятых митохондриями с лизированным матриксом и кристами. Области цитолизиса цитоплазмы, вакуолей и липидных капель имели промежуточные значения среди некротических клеток в контроле и при воздействии темозоломида.

К ультраструктурным признакам клеток ПА, погибших по смешанному типу при обработке комбинацией ФРН + темозоломид, принадлежало наличие относительно крупного ядра неправиль-

ной формы с конденсированным гетерохроматином по площади меньшей, чем в жизнеспособных клетках контроля, и крупнее, чем в некротических клетках при обособленном и комбинированном воздействии соответственно темозоломида и ФРН. Наблюдали крупные области лизиса цитоплазмы больше, чем в некротических клетках при применении комбинаций реагентов, и погибших по смешанному типу при обособленном воздействии темозоломида.

Численность клеток ПА, погибших по разным типам, при воздействии цисплатина, темозоломида, ФРН и его комбинаций с химиопрепаратами представлена в таблице 1.

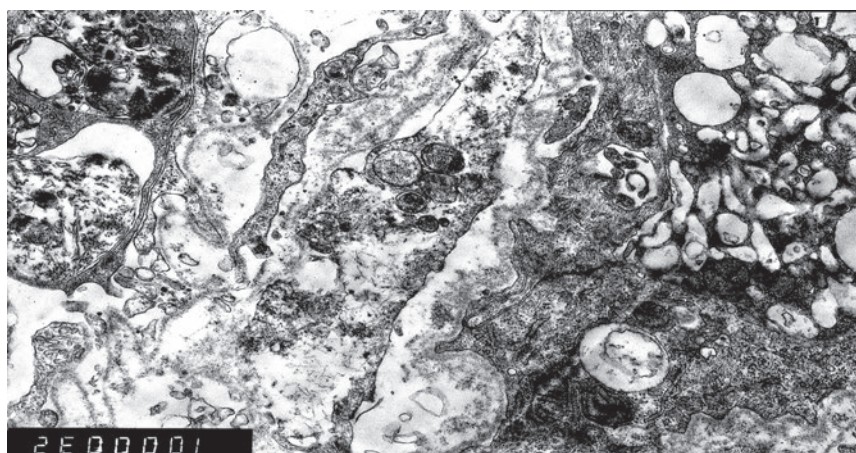


Рис. 8. Микрофотография клетки ПА, погибшей по типу некроза при односуточном воздействии комбинации ФРН ($8,8 \times 10^{-9}$ М) с темозоломидом ($10,3 \times 10^{-7}$ М), $\times 10000$

Таблица 1. Интенсивность спонтанных и индуцированных типов гибели клеток ПА при воздействии химиопрепаратов, ФРН и его комбинаций с химиопрепаратами

Тип гибели	Процент погибших клеток (абсолютный апоптотический, некротический, смешанного типа индекс), %					
	Серия эксперимента					
	Контроль	Цисплатин	ФРН + цисплатин	Темозоломид	ФРН + темозоломид	ФРН
Апоптоз	6,9 ± 0,5 (#)	32,0 ± 1,9 (#√)	4,7 ± 0,9 (†°#^)	–	–	19,0 ± 2,6 (#√)
Некроз	39,1 ± 2,6 (*)	60,0 ± 1,1 (*^√)	85,8 ± 1,4 (*†°^√)	80,0 ± 6,4 (*^√)	75,0 ± 4,8 (*°^√)	57,1 ± 3,3 (*^√)
Смешанный тип	–	8,0 ± 0,8 (*#√)	9,5 ± 1,3 (#√)	20,0 ± 6,4 (*#√)	25,0 ± 4,8 (°#√)	14,5 ± 1,7 (#√)

Примечание: знаками † и ° обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия комбинированного от обособленного воздействия химиопрепарата и ФРН соответственно. Символы *, # и ^ указывают на статистически значимые ($p < 0,05$) отличия численности клеток от погибших по типам апоптоза, некроза или смешанного соответственно при обособленном или комбинированном воздействии каждого реагента; символом √ обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия в численности клеток, погибших по определенному типу гибели при воздействии химиопрепаратов, ФРН и его комбинаций с химиопрепаратами, от гибели клеток по данному типу в контроле.

Клетки МБ с неповрежденной ультраструктурой встречались в 74,8 % электроннограмм контрольной серии, остальные погибали по типам: апоптоза — в 9,9 %, некроза — в 7,6 % и смешанному типу — в 7,6 %.

К особенностям ультраструктуры жизнеспособных клеток МБ (рис. 9) по сравнению с клетками астроцитомы были отнесены: удлинённые веретеновидные ядра, не содержащие гетерохроматина, имеющие до пяти крупных ядрышек, что свидетельствует об интенсивно протекающем биосинтезе белка.

Автор отмечал повышение ($p < 0,05$) до $78,2 \pm 2,3$ % показателей ядерно-цитоплазматического соотношения по сравнению с астроцитомой ($54,4 \pm 1,8$ %). Были выявлены липидные капли и области лизиса цитоплазмы. Отсутствовали вакуоли, мелкие и крупные пиносомы, цистерны эндоплазматического ретикулума и комплексы Гольджи.

Апоптотические клетки медуллобластомы в контрольной серии располагались группами по 3–5, формируя розетки Хомера Райта (рис. 10).

Отличительными признаками их ультраструктуры являлось уменьшение областей, лишенных нуклеолеммы и округлых ядер, численности ядрышек при повышении степени конденсации хроматина и показателя ядерно-цитоплазматического соотношения. В 11 % клеток на электроннограммах неправильной формы ядра имели глубокие инвагинации, сочетающиеся с кариорексисом, а на финальном этапе — кариолизисом. Отмечали наличие липидных капель вблизи или в самом ядре, появление вакуолей и первичных пиноцитарных пузырьков. Увеличивалась площадь везикул по сравнению с жизнеспособными клетками контроля.

Клетки МБ более устойчивы к некрозу (7,6 %), чем ПА (46 %). Отличительным признаком некроза для клеток медуллобластомы являлся мелкоглыб-

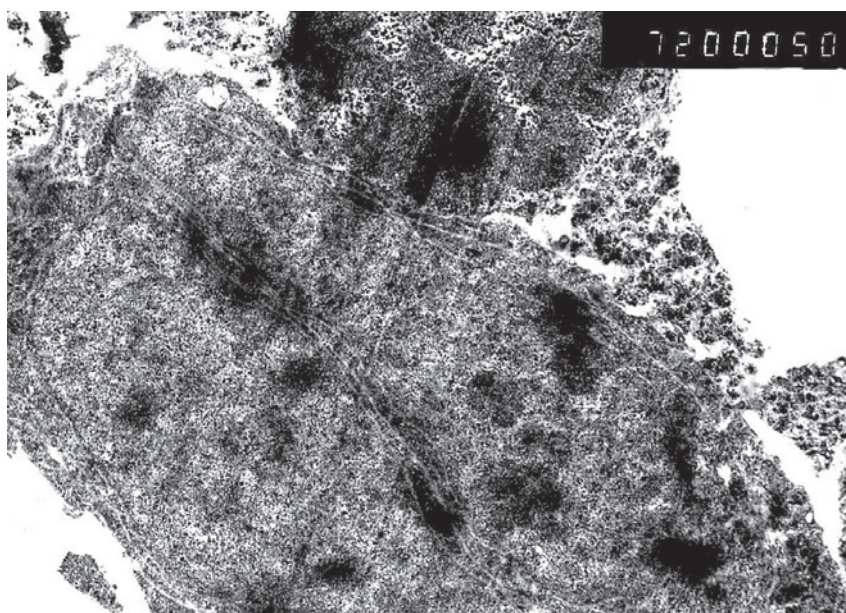


Рис. 9. Микрофотография клеток МБ в контрольной серии, односуточная культура, $\times 7200$

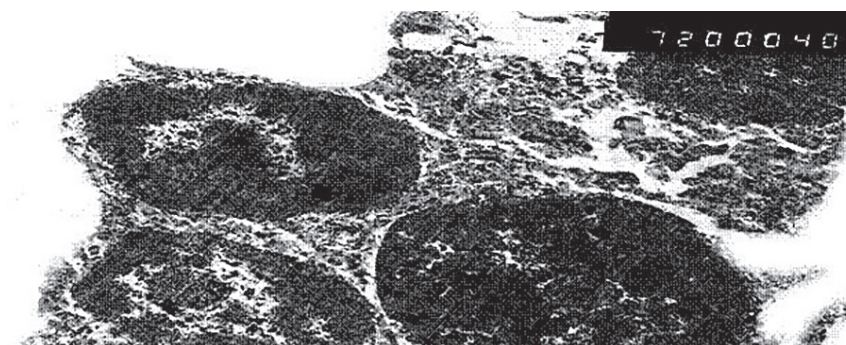


Рис. 10. Микрофотография группы клеток медуллобластомы в контрольной серии, погибших по типу апоптоза, формирующих розетку Хомера Райта, $\times 7200$

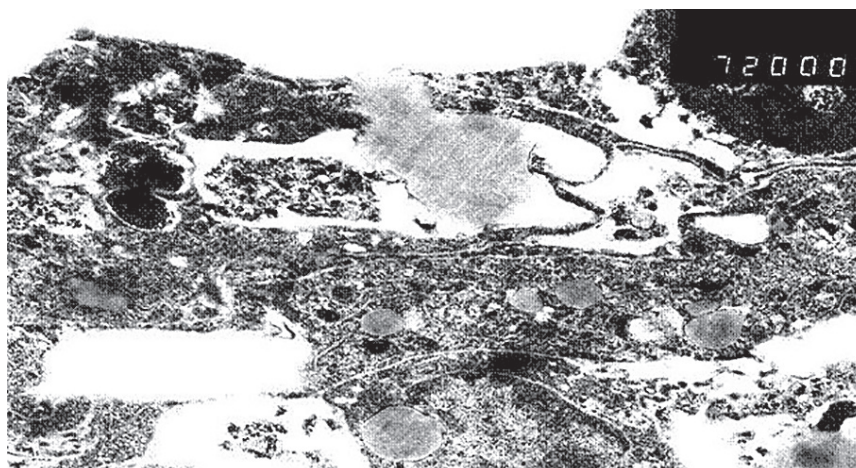


Рис. 11. Микрофотография клетки МБ, погибшей по типу некроза в контрольной серии, односуточная культура, $\times 7200$

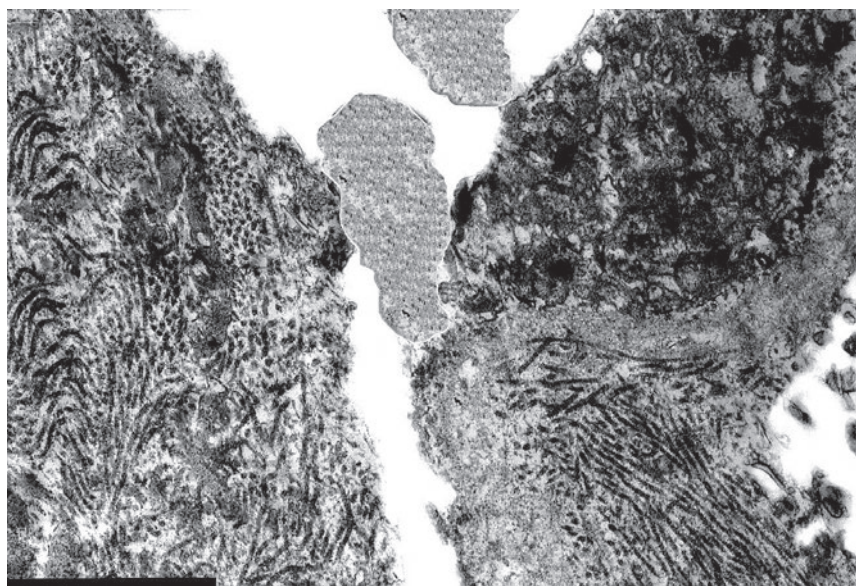


Рис. 12. Микрофотография клетки МБ, погибшей по типу некроза при воздействии ФРН, односуточная культура ($8,8 \times 10^{-9}$ М), $\times 14000$

чатый, гипоконденсированный эухроматин неправильной формы ядер с выпячиваниями, инвагинациями и кариорексисом. Вблизи ядер и в них, в цитоплазме присутствовали липидные капли (рис. 11).

Визуализировали области, занятые рибосомами и волокнистыми структурами, которые указывали на фибриллярный тип некроза. Возрастали площади липидных капель относительно жизнеспособных клеток контроля. Констатировали уменьшение вакуолей, везикул, лишённого нуклеолеммы ядра и численности ядрышек в сравнении с апоптотическими клетками.

К особенностям клеток медуллобластомы, погибших по смешанному типу, принадлежали 100 %-ая гиперконденсация хроматина ядра и деградация ядрышек. Не визуализировали митохондрий.

Наблюдали снижение площадей липидных капель и первичных лизосом относительно некротических клеток. Документировали увеличение областей, занятых рибосомами, лизосомами, цитоллизом и вакуолями относительно погибших по типу некроза клеток контроля. Как в жизнеспособных клетках контроля, исчезали первичные пиносомы.

Воздействие ФРН на клетки МБ вызывало их гибель в 9,2 % электроннограмм по типу апоптоза, в 69,3 % электроннограмм — по типу некроза (рис. 12) и в 21,5 % — по смешанному типу. Отличительными субклеточными признаками клеток МБ, погибших по типу апоптоза, являлось уменьшение площадей ядрышек и цитоллизиса относительно погибших по типу апоптоза клеток контроля. Констатировали гиперплазию цистерн эндоплазматиче-

ческого ретикулула, отсутствие липидных капель и появление участков полирибосом, что документировало интенсификацию биосинтеза, транспорта, посттрансляционных модификаций белков. Исчезали митохондрии, вторичные лизосомы, первичные и крупные пиносомы относительно погибших по смешанному типу клеток в контроле.

Особенностью некротических клеток МБ, погибших при воздействии ФРН (см. рис. 12), являлось более сильное снижение участков ядер, митохондрий и липидных капель относительно клеток контроля, погибших по типу некроза.

Автор наблюдал увеличение ($p < 0,05$) областей микрофиламентов относительно некротических клеток, составляющих их цитоскелет и являющихся ультраструктурным проявлением морфологической дифференцировки [26]. Возрастали площади, занятые цистернами эндоплазматического ретикулула, которые сочетались с уменьшением ($p < 0,05$) участков полирибосом по сравнению с апоптотическими клетками, что указывает на агранулярный тип эндоплазматической сети. Была выявлена деградация ядрышек, конденсированного гетерохроматина ядра, вторичных лизосом и пиносом. В результате проведения электронно-микроскопического исследования подобные везикулы обнаружены в эпендимоме [14], астробластоме [12] и злокачественной меланоме [11].

Отличительным признаком ультраструктуры погибших по смешанному типу клеток медуллобластомы при воздействии ФРН служило наличие ядрышек. Констатировали снижение площадей вакуолей и микрофиламентов по сравнению с клетками, погибшими по смешанной форме в контроле и по типу некроза при воздействии фактора роста нервов. Отсутствовали цистерны эндоплазматического ретикулула и участки цитолиза относительно апоптотических и некротических клеток при обработке фактором роста нервов. Исчезали

липидные капли и первичные пиносомы. Вытянутые или округлые ядра с глубокими инвагинациями, выступами, кариорексисом и кариолизисом и степень конденсации их гетерохроматина проявляли изменения, сходные с апоптотическими клетками при нанесении ФРН.

Воздействие цисплатина на клетки МБ индуцировало их гибель по типам апоптоза в 95,2 % электроннограмм и некроза – в 4,8 %. Характер гибели опухолевых клеток при обработке данным химиопрепаратом отличался от клеток ПА, где апоптоз наблюдался в 32 % электроннограмм, некроз — в 60 % и смешанный тип — в 8 %. Характерными чертами клеток медуллобластомы, погибших по типу апоптоза, служили снижение площадей ядер и цитолиза, сочетавшееся с повышением степени конденсации гетерохроматина ядра и деградацией ядрышек по сравнению с апоптотическими клетками контроля. Не наблюдали липидных капель. Выявляли возрастание площадей митохондрий и первичных лизосом относительно жизнеспособных и погибших по типам апоптоза и некроза клеток контроля. Отмечали появление вторичных лизосом, что свидетельствовало об интенсивности и глубине протекания лизосомального «переваривания» органелл и цитоплазмы.

Среди особенностей клеток МБ, погибших по типу некроза при воздействии цисплатина, отмечали снижение областей укрупненных липидных капель, уплотнение матрикса округленных митохондрий, что констатировало отсутствие влияний химиопрепарата на окислительное фосфорилирование и синтез АТФ [10]. Аналогично клеткам контроля, погибшим по типам апоптоза и некроза, при некрозе документировали деградацию плазмалеммы, нуклеоплазмы, ядрышек и конденсированного хроматина ядра. Наблюдали повышение области первичных лизосом. Воздействие цисплатина нарушало репликацию и синтез митохондриальной

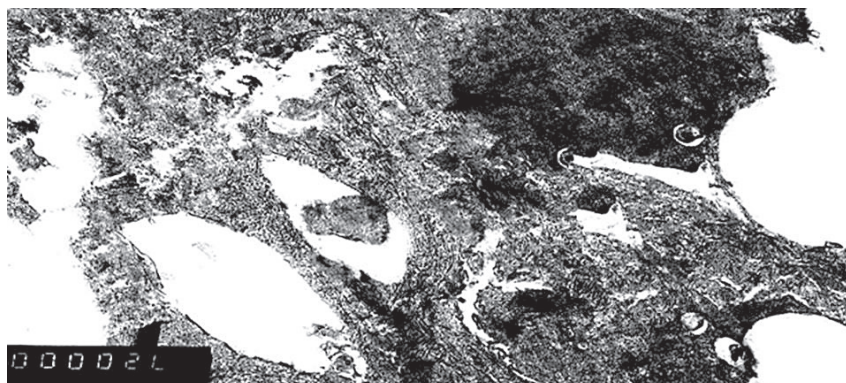


Рис. 13. Микрофотография клетки МБ, погибшей по смешанному типу при односуточном воздействии комбинации ФРН ($8,8 \times 10^{-9}$ М) + цисплатин ($3,33 \times 10^{-7}$ М), $\times 7200$

ДНК, на что указывало увеличение диаметров оргanelл при сохранении их площадей относительно жизнеспособных клеток контроля [10].

Применение комбинации ФРН + цисплатин ($3,33 \times 10^{-7}M$) индуцировало гибель клеток МБ по типам апоптоза – в 37,5 % электроннограмм, некроза — в 50 % и смешанному типу — в 12 %. Особенности опухолевых клеток, погибших по типу апоптоза при нанесении комбинации ФРН + цисплатин, включали отсутствие первичных лизосом и уменьшение площадей полирибосом относительно культур, погибших по типам апоптоза и некроза при воздействии ФРН. Области вакуолей, цитоллизиса и ядер, с характерными глубокими инвагинациями и выпячиваниями, исчезновением митохондрий, липидных капель и малых пиносом, имели сходные значения с наблюдаемыми в апоптотической серии при обработке фактором роста нервов. Степень конденсации ядерного гетерохроматина, лишенного ядрышек, липидные капли и цистерны эндоплазматического ретикулума имели размеры сопоставимые с визуализированными в клетках, погибших по типу апоптоза при воздействии цисплатина.

Отличительным субклеточным признаком клеток медуллобластомы, погибших по типу некроза при обработке комбинацией ФРН + цисплатин, являлось присутствие ядрышек. Констатировали

уменьшение участков микрофиламентов относительно опухолевых клеток, погибших по типу некроза при воздействии ФРН.

К особенности клеток МБ, погибших по смешанному типу при воздействии комбинации ФРН + цисплатин, относилось увеличение площадей ядер по отношению к погибшим по данному типу клеткам контроля и по типам апоптоза, некроза при обработке указанной комбинацией (рис. 13).

Степень конденсации гетерохроматина имела промежуточные значения по сравнению с клетками, погибшими по типам апоптоза и некроза, где он не выявляется. Наблюдали неправильной формы, лишенные кариолеммы ядра с кариорексисом, деградацию ядрышек, митохондрий и липидных капель, как в клетках, погибших по типу апоптоза при воздействии комбинации ФРН + цисплатин. Констатировали увеличение участков мелких лизосом относительно клеток, погибших по смешанному типу при воздействии фактора роста нервов.

Таким образом, введение в комбинацию цисплатина стимулировало активность лизосомального аппарата.

Воздействие темозоломида на клетки МБ индуцировало в 93,7 % клеток на электроннограммах гибель по типу некроза, а в 6,3 % — гибель по смешанному типу (рис. 14). К особенностям клеток



Рис. 14. Микрофотография клетки МБ, погибшей по типу некроза при односуточном воздействии темозоломида ($10,3 \times 0-6 M$), $\times 4800$

медуллобластомы, погибших по типу некроза, принадлежали такие как: присутствие плазмалеммы, увеличение площадей округленных, электронно-плотных митохондрий, вакуолей, вторичных пиносом и липидных капель по сравнению с жизнеспособными клетками контроля.

Отмечали снижение показателей ядерно-цитоплазматического соотношения и участков ядер относительно жизнеспособных клеток контроля. Отсутствовали первичные, вторичные лизосомы, ядрышки, области цитолиза и конденсированного хроматина ядра.

К ультраструктурным признакам клеток МБ, погибших по смешанному типу при воздействии темозоломида, относили сокращение площадей ядер по сравнению с некротическими клетками и отсутствие липидных капель. Наблюдалось увеличение вакуолей и первичных лизосом. Аналогично клеткам контроля, погибшим по смешанному типу, констатировали деградацию ядрышек, степень конденсации хроматина составляла 100 %.

Применение комбинации ФРН + темозоломид ($1,03 \times 10^{-7}$ М) вызывало гибель 53,4 % клеток МБ по типу некроза на электроннограммах и 46,6 % – по смешанному типу (рис. 15).

Отличительными признаками ультраструктуры клеток МБ, погибших по типу некроза при обработке комбинацией ФРН + темозоломид, являлись промежуточные величины площадей вакуолей по сравнению с клетками, погибшими по типу некроза при воздействии темозоломида и фактора роста нервов. Отсутствовали первичные, вторичные пиносомы и крупные лизосомы, что указывало на подавление пиноцитоза в клетках опухоли. Наблюдалось уменьшение областей микрофиламентов по отношению к клеткам, погибшим по типам некроза при обработке ФРН. Площади ядер, митохон-

дрий, липидных капель и деградация первичных лизосом, областей цитолиза были аналогичны наблюдаемым в некротических клетках при применении темозоломида.

Среди особенностей клеток медуллобластомы, погибших по смешанному типу при воздействии комбинации ФРН + темозоломид, отмечали снижение участков липидных капель и цитолиза относительно некротических клеток при применении темозоломида. Возрастали области микрофиламентов по сравнению с некротическими клетками при воздействии комбинации ФРН + темозоломид и погибшими по смешанной форме при нанесении ФРН. Отсутствовали митохондрии, которые визуализировали в электроннограммах клеток, погибших по смешанному типу при обработке ФРН и темозоломидом. Области вакуолей, первичных лизосом и исчезновение ядрышек были сходны с таковыми в клетках, погибших по смешанному типу при обработке темозоломидом.

Численность клеток МБ, погибших по разным типам, при воздействии цисплатина, темозоломида, ФРН и его комбинаций с цисплатином или темозоломидом представлена в таблице 2.

Данные таблицы 2 констатируют, что воздействие цисплатина стимулирует ($p < 0,05$) гибель клеток МБ (до 95,2 %) по типу апоптоза по сравнению с контролем и статистически значимо не влияет на численность клеток, погибших по типу некроза. ФРН статистически значимо ($p < 0,05$) увеличивает (до 69,3 % и 21,5 %) количество опухолевых клеток, погибших по типам некроза и смешанного соответственно по отношению к контролю, тогда как не влияет на численность клеток, погибших по типу апоптоза. Действие комбинации ФРН + цисплатин на клетки МБ приводит к снижению ($p < 0,05$) количества клеток, погибших по типу апоп-

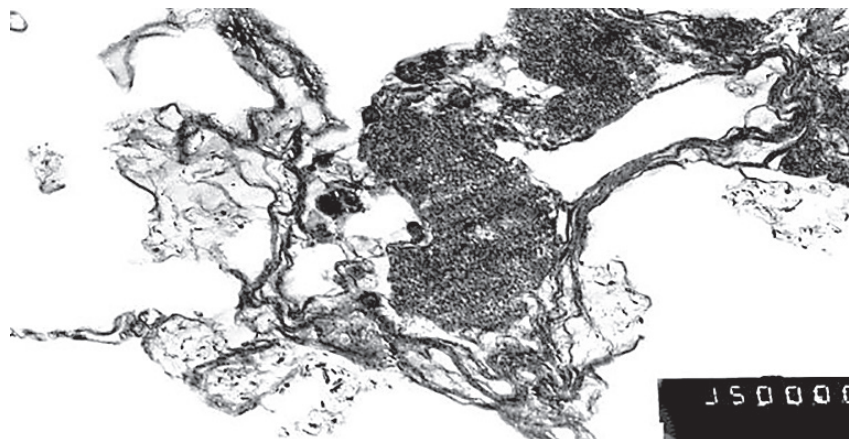


Рис. 15. Микрофотография клетки МБ, погибшей по типу некроза при односуточном воздействии комбинации ФРН ($8,8 \times 10^{-9}$ М) с темозоломидом ($10,3 \times 10^{-7}$ М), $\times 7500$

Таблица 2. Интенсивность спонтанных и индуцированных типов гибели клеток МБ при воздействии химиопрепаратов, ФРН и его комбинаций с химиопрепаратами

Тип гибели	Процент погибших клеток (абсолютный апоптотический, некротический, смешанного типа индекс), %					
	Серия эксперимента					
	Контроль	Цисплатин	ФРН + цисплатин	Темозоломид	ФРН + темозоломид	ФРН
Апоптоз	9,9 ± 1,9	95,2 ± 1,5 (#√)	37,5 ± 6,3 (†°^√)	–	–	9,2 ± 1,4 (#^)
Некроз	7,6 ± 1,3	4,8 ± 0,9 (*)	50,0 ± 8,0 (*†^√)	93,7 ± 2,0 (*^√)	53,4 ± 3,8 (*†°√)	69,3 ± 2,8 (*^√)
Смешанный тип	7,6 ± 1,2	–	12,5 ± 3,5 (*#)	6,3 ± 0,8 (*#)	46,6 ± 4,5 (*†°√)	21,5 ± 2,2 (*#√)

Примечание: знаками † и ° обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия комбинированного от обособленного воздействия химиопрепарата и ФРН соответственно. Символы *, # и ^ указывают на статистически значимые ($p < 0,05$) отличия численности клеток от погибших по типам апоптоза, некроза или смешанного соответственно при обособленном или комбинированном воздействии каждого реагента. Символом √ обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия в численности клеток, погибших по определенному типу гибели при воздействии химиопрепаратов, ФРН и его комбинаций с химиопрепаратами от гибели клеток по данному типу в контроле.

тоза (до 37,5 %) по сравнению с обособленным воздействием цисплатина, но увеличивает ($p < 0,05$) численность клеток, погибших по данному типу по сравнению с обособленным применением ФРН. Воздействие темозоломида на культуру клеток МБ увеличивает ($p < 0,05$) численность опухолевых клеток, погибших по типу некроза (до 93,7 %) по отношению к контролю. Применение комбинации ФРН + темозоломид снижает ($p < 0,05$) численность клеток, погибших по типу некроза относительно посевов опухоли, обработанных ФРН и темозоломидом.

Выводы

1. Анализ характера ультраструктурных повреждений органелл культур клеток ПА и МБ позволяет установить типы гибели, которые индуцируют цисплатин, темозоломид и ФРН. Применение цисплатина индуцирует гибель клеток ПА и МБ соответственно по типам некроза ($60,0 \pm 1,1$ %) и апоптоза ($95,2 \pm 1,5$ %). Воздействие темозоломида вызывает в $80,0 \pm 6,4$ % клеток ПА и $93,7 \pm 2,0$ % МБ гибель по типу некроза. ФРН стимулирует в клетках ПА гибель по типам некроза ($57,1 \pm 3,3$ %) и апоптоза ($19 \pm 2,6$ %), а в клетках МБ — гибель в результате некроза ($69,3 \pm 2,8$ %) и смешанного типа ($21,5 \pm 2,2$ %).

2. Ультраструктурные изменения, наблюдающиеся в условиях комбинированного применения ФРН с цисплатином, свидетельствуют об увеличе-

нии ($p < 0,05$) численности погибших клеток ПА по типу некроза ($85,8 \pm 1,4$ %) и МБ ($50,0 \pm 8,0$ %) относительно обособленного воздействия ФРН ($57,1 \pm 3,3$ %) и цисплатина ($60,0 \pm 1,1$ %) на клетки ПА и химиопрепарата ($4,8 \pm 0,9$ %) на клетки МБ. При воздействии комбинации ФРН + темозоломид на клетки ПА и МБ наблюдалось усиление ($p < 0,05$) их гибели по смешанному типу ($25,0 \pm 4,8$ % и $46,6 \pm 4,5$ % соответственно) относительно обособленного воздействия на ФРН ($14,5 \pm 1,7$ % и $21,5 \pm 2,2$ %), цисплатина ($8,0 \pm 0,8$ % и 0 %) и темозоломида ($20,0 \pm 6,4$ % и $6,3 \pm 0,8$ %) культуры клеток ПА и МБ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Pimentel E. Handbook of Growth Factors. Vol. 2. CRC Press. 1994. p. 384.
2. Kalyunov VN. Biology of the Growth Factor of the Nervous Tissue. Minsk: Science and Technology. 1986. p. 208. In Russian [Калюнов В. Н. Биология фактора роста нервной ткани. Минск: Наука и техника. 1986. с. 208].
3. Levi-Montalcini R. The Nerve Growth Factor 35 Years Later. Science. 1987;237(4819):1154–1162.
4. Ohta T, Watanabe T, Katayama Y et al. TrkA Expression is Associated with an Elevated Level of Apoptosis in Classic Medulloblastomas. Neuropathology. 2006;26(3):170–177.

5. Chernov AN. The Cytotoxic Selective Effect of Nerve Growth Factor and Chemotherapy Combinations at Human Neuroepithelial Tumors and Neuroglial Tissue Cell Cultures. *Vestnik Voronezhskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Himiya. Biologiya. Farmaciya = Bulletin of the Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy.* 2016;(4):157–164. In Russian [Чернов А. Н. Цитотоксическое избирательное действие комбинаций фактора роста нервов с химиопрепаратами на культуры клеток нейроэпителиальных опухолей и нейроглиальной ткани человека. Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2016;(4):157–164].
6. Kalinichenko SG, Matveyeva NYu. Morphological Characteristics of Apoptosis and Its Significance in Neurogenesis. *Morfologiya = Morphology.* 2007;131(2):16–28. In Russian [Калиниченко С. Г., Матвеева Н. Ю. Морфологическая характеристика апоптоза и его значение в нейрогенезе. Морфология. 2007; 131(2): 16–28].
7. Hansen K, Wagner B, Hamel W et al. Autophagic Cell Death Induced by TrkA Receptor Activation in Human Glioblastoma Cells. *J Neurochem.* 2007;103(1):259–275.
8. Kroemer G, Levine B. Autophagic Cell Death: The Story of a Misnomer. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008;9(12):1004–1010.
9. Li C, Macdonald JI, Hryciw T et al. Nerve Growth Factor Activation of the TrkA Receptor Induces Cell Death, by Macropinocytosis, in Medulloblastoma Daoy cells. *J Neurochem.* 2010;112(4):882–899.
10. Arismendi-Morillo G. Electron Microscopy Morphology of the Mitochondrial Network in Gliomas and Their Vascular Microenvironment. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1807(6): 602–608.
11. Eyden B. Electron Microscopy in the Diagnosis of Tumours. *Curr Diagnostic Pathol.* 2002;8(4): 216–224.
12. Navarro R, Reitman AJ, de Leon GA et al. Astroblastoma in Childhood: Pathological and Clinical Analysis. *Childs Nerv Syst.* 2005;21(3):211–220.
13. Rodriguez FJ, Scheithauer BW. Anaplastic Medulloblastoma with Granular Cell Change. *Acta Neuropathol.* 2007;113(1):95–99.
14. Yoshimura N, Koyanagi M, Nishi T et al. Cervical Cord Ependymoma with Numerous Microrosettes. *Brain Tumor Pathol.* 1997;14(2):145–151.
15. Solovev AE, Morgun VV, Malovichko IA et al. Medulloblastomas in Children. *Onkopediatriya = Oncopediatrics.* 2015;2(2):158–161. In Russian [Соловьёв А. Е., Моргун В. В., Маловичко И. А. и др. Медуллобластомы у детей. Онкопедиатрия. 2015;2(2):158–161].
16. Kokunai T, Iguchi H, Tamaki N. Differentiation and Growth Inhibition of Glioma Cells Induced by Transfer of Trk A Proto-Oncogene. *J Neurooncol.* 1999;42(1):23–34.
17. Friedrich C, von Bueren AO, von Hoff K et al. Treatment of Adult Nonmetastatic Medulloblastoma Patients According to the Paediatric HIT 2000 Protocol: A Prospective Observational Multicentre Study. *Eur J Cancer.* 2013;49(4):893–903.
18. Wolff JE, Kortmann RD, Wolff B et al. High Dose Methotrexate for Pediatric High Grade Glioma: Results of the HIT-GBM-D Pilot Study. *J Neurooncol.* 2011;102(3):433–442.
19. De Vita V. Jr. et al. Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual. Ed. by: E. Chu, V. De Vita, Jr. Moscow: Practice. 2008. p. 447 [В.Де Вита-младший Химиотерапия злокачественных новообразований. Под ред.: Э. Чу, В. Де Вита-младшего. Москва: Практика. 2008. с. 447].
20. Bozhkova VP, Brezhnevsky PD, Buravlev VP et al. Guidance on the Cultivation of Nervous Tissue: Methods. Equipment. Problems. Eds by: Veprintsev V. P., Viktorova I.V., Vilner B.Ya. M: Nauka. 1988. p. 317. In Russian [Божкова В. П., Брежневский П. Д., Буравлев В. П. и др. Руководство по культивированию нервной ткани: Методы. Техника. Проблемы. Под ред.: В. Н. Веprinцева, И. В. Викторова, Б. Я. Вильнера. М.: Наука. 1988. с. 315]
21. Bogolepov N. N. Methods of Brain Electron Microscopic Examination. M: Nauka. 1976. p. 72. In Russian [Боголепов Н. Н. Методы электронно-микроскопического исследования мозга. М: Наука. 1976. с. 72].
22. Belushkina NN, Khomiakova TI, Khomiakov YuN. Cell Death and Specifics of Its Regulation in Tumor Cells. *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova = Sechenov Russian physiological journal.* 2009;95(10): 1093–1107. In Russian [Белушкина Н. Н., Хомякова Т. И., Хомяков Ю. Н. Клеточная гибель и особенности ее регуляции в опухолевых клетках. Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2009;95(10):1093–1107].
23. Kroemer G, Galluzzi L, Vandenabeele P et al. Classification of Cell Death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. *Cell Death Differ.* 2009;16(1):3–11.
24. Nara A, Aki T, Funakoshi T et al. Hyperstimulation of Macropinocytosis Leads to Lysosomal Dysfunction During Exposure to Methamphetamine in SH-SY5Y Cells. *Brain Res.* 2012;1466:1–14.
25. Krajci D, Mares V, Lisá V et al. Intranuclear Microtubules are Hallmarks of an Unusual Form of Cell Death in Cisplatin-Treated C6 Glioma Cells. *Histochem Cell Biol.* 2006;125(1–2):183–191.
26. Rodriguez FJ, Scheithauer BW. Anaplastic Medulloblastoma with Granular Cell Change. *Acta Neuropathol.* 2007;113(1):95–99.

Информация об авторах:

Чернов Александр Николаевич, научный сотрудник отдела микробиологии, клеточных технологий и молекулярной биологии Центра доклинических и трансляционных исследований Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Chernov Aleksandr N., Researcher, Department of microbiology, cell technologies and molecular biology, Center for preclinical and translational research, Institute of experimental medicine of Almazov National Medical Research Centre.

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ФЕТОСКОПИЧЕСКОЙ ЛАЗЕРНОЙ КОАГУЛЯЦИИ АНАСТОМОЗОВ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ФЕТО-ФЕТАЛЬНОМ ТРАНСФУЗИОННОМ СИНДРОМЕ

Муриева Э. А.¹, Михайлов А. В.^{1,2,3}, Романовский А. Н.^{1,2},
Каштанова Т. А.¹, Кузнецов А. А.^{1,3}, Кянксеп И. В.¹,
Шлыкова А. В.^{1,2}, Мовчан В. Е.^{1,2}

Контактная информация:
Романовский Артем Николаевич,
СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17»,
ул. Леснозаводская, д. 4, корп. 1,
Санкт-Петербург, Россия, 192174.
E-mail: artemrom@yandex.ru

¹ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Родильный дом № 17», Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Статья поступила в редакцию 28.01.2019
и принята к печати 01.03.2019.

Резюме

В статье приведен анализ эффективности регионарных методов анестезии (эпидуральной и спинальной) при выполнении 72 операций фетоскопической лазерной коагуляции (ФЛК) сосудистых анастомозов плаценты на базе СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17». В 2008 году ФЛК проводили в условиях длительной эпидуральной анестезии, и средняя продолжительность операции составляла 120 минут, а к 2017 году, с накоплением опыта хирургов в выполнении ФЛК, продолжительность операции уменьшилась до 33 (23–37,5) минут, что позволило перейти на использование спинальной местной анестезии. Выводы: регионарные методы (спинальная и эпидуральная анестезии) обеспечивают адекватный уровень анестезии. Накопление опыта хирургов и уменьшение продолжительности операции позволяют успешно применять спинальную местную анестезию. На фоне регионарной анестезии интраоперационно в 29,2 % случаях развивалась артериальная гипотензия, которая успешно корригировалась введением редуцированных доз вазопрессоров. Не было выявлено никаких других осложнений анестезии со стороны матери, что подтверждает безопасность применения регионарных методов анестезии при проведении операций ФЛК.

Ключевые слова: фето-фетальный трансфузионный синдром, фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов плаценты, эпидуральная анестезия, анестезиологическое обеспечение фетоскопических операций.

Для цитирования: Муриева Э.А., Михайлов А.В., Романовский А.Н. и соавт. Анестезиологическое обеспечение фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты при фето-фетальном трансфузионном синдроме. Трансляционная медицина. 2019;6(1): 43–50.

ANESTHESIOLOGICAL MANAGEMENT OF FETOSCOPIC LASER COAGULATION OF PLACENTAL ANASTOMOSES IN TWIN-TO-TWIN TRANSFUSION SYNDROME

Murieva E. A.¹, Mikhailov A. V.^{1,2,3}, Romanovsky A. N.^{1,2},
Kashtanova T. A.¹, Kuznetsov A. A.^{1,3}, Kyanksep I. V.¹,
Shlykova A. V.^{1,2}, Movchan V. E.^{1,2}

Corresponding author:

Romanovsky Artem N.,
Maternity Clinic № 17,
Lesnozavodskaya str. 4/1, Saint Petersburg,
Russia, 193174.
E-mail: artemrom@yandex.ru

¹Saint Petersburg State “Maternity Clinic № 17”, Saint Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Received 28 January 2019; accepted
01 March 2019.

Abstract

In this study we presented the analysis of regional anesthesia (epidural and spinal) effectiveness in 72 fetoscopic laser coagulation (FLC) of placental anastomoses, performed in Saint Petersburg Maternity hospital № 17. In 2008 FLC was performed under epidural anesthesia and average time of procedure was 120 minutes, in 2017 according the rising surgical experience the time of procedure reduced to 33 (23–37.5) minutes, that allowed start to use spinal anesthesia. Conclusions: regional methods (epidural and spinal) manage adequate level of anesthesia. Rising surgical experience and reducing the time of procedure to 33 (23–37.5) minutes allowed to use spinal anesthesia successfully. In 29.2 % of cases of regional anesthesia intraoperative arterial hypotension was observed but was successfully corrected by moderate vasopressors doses. No other anesthesiological maternal complications were observed, which confirming safety of regional anesthesia in fetoscopic laser coagulation of placental anastomoses.

Key words: twin-to-twin transfusion syndrome, fetoscopic laser coagulation of placental anastomoses, epidural anesthesia, spinal anesthesia.

For citation: Murieva EA, Mikhailov AV, Romanovsky AN et al. Anesthesiological Management of Fetoscopic Laser Coagulation of Placental Anastomoses in Twin-to-twin Transfusion Syndrome. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2019;6(1): 43–50. (In Russ.)

Список сокращений:

СМА — спинальная местная анестезия;
ФЛК — фетоскопическая лазерная коагуляция;
ФФТС — фето-фетальный трансфузионный синдром.

Специфическим осложнением многоплодной беременности с монохориальным типом плацентации является фето-фетальный трансфузионный синдром (ФФТС), патофизиологической предпосылкой которого является наличие в плаценте анастомозов

между сосудистыми сетями обоих плодов, приводящих к дисбалансу кровотока плодов, развитию многоводия у «реципиента» и маловодия у «донора», диссоциации роста близнецов, преждевременному излитию околоплодных вод, их антенатальной гибели. Диагностика производится на основании картины ультразвуковых исследований, эхокардиографии и доплерографии, выполняемых обычно во второй половине беременности.

Механизм развития ФФТС достаточно хорошо изучен, и при отсутствии корригирующего свое-

ременного лечения перинатальная смертность достигает 95 %. Методы внутриутробной коррекции ФФТС включают фетоскопическую лазерную коагуляцию (ФЛК) сосудистых анастомозов плаценты, трансабдоминальную амниоредукцию, крайне редко селективную редукцию одного плода из двойни [1, 2]. «Золотым стандартом» лечения ФФТС является фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов плаценты. Принцип лечения заключается в лазерной коагуляции всех плацентарных сосудистых анастомозов между плодом — донором и реципиентом. Оптимальный период для выполнения фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов является срок гестации 16–26 недель.

Анализ литературы показал, что большинство фетоскопических операций может быть выполнено под местной анестезией с седацией [3, 4, 5], общей анестезией [6, 7] и регионарной (эпидуральной и спинальной) анестезией [3, 6, 7], которая в свою очередь обеспечивает адекватное обезболивание при сохраненном сознании, минимальную фармакологическую нагрузку на плод. Каждый метод имеет как преимущества, так и недостатки.

Цель исследования. Целью нашего исследования был анализ эффективности регионарных методов анестезии (эпидуральной и спинальной) при фетоскопической хирургии (лазерной коагуляции сосудистых анастомозов плаценты).

Методы исследования. На базе СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17» за период с 2008 года по настоящее время выполнено 72 фетоскопических лазерных коагуляций сосудистых анастомозов при ФФТС. Хирургическая коррекция выполнялась при II–IV стадиях заболевания в сроке гестации в среднем 21,4 (20,2–23,1) недели.

Госпитализация пациенток осуществлялась за 1–2 суток до оперативного вмешательства, проводилось ультразвуковое и клиничко-лабораторное обследование согласно действующим клиническим протоколам; предоперационный осмотр врачей акушера-гинеколога, анестезиолога-реаниматолога, а также смежных специалистов по показаниям.

Фетоскопическую селективную лазерную коагуляцию анастомозов плаценты выполняли под регионарной (эпидуральной, комбинированной спино-эпидуральной и спинальной) анестезией в условиях эндоскопической операционной.

Обеспечивали периферический венозный доступ, проводили превентивную инфузионную терапию с использованием кристаллоидных растворов. Форсированную регидратацию не проводили. Пункция субарахноидального пространства, а также пункция и катетеризация эпидурального пространства проводились по стандартной мето-

дике на уровне L1-L2, L2-L3. После верификации субарахноидального пространства (ощущения «чувства провала», появления ликвора в павильоне спинальной иглы) медленно вводили раствор местного анестетика (0,5 % «Маркаин Спинал Хэви» AstraZeneca). При эпидуральной анестезии, после исключения субарахноидального и внутрисосудистого введения тест-дозы, раствор местного анестетика (0,5 %-й раствор бупивакаина, 0,75 %-й раствор ропивакаина) вводился со скоростью 1 мг/мин до достижения расчетной дозы. Оценку уровня блока (сенсорного и моторного) проводили в среднем через 5–10 минут после введения местного анестетика. Сенсорный блок оценивали путем определения болевой (булавочный тест) или температурной (прикосновение к коже шариком, смоченным спиртом) чувствительности, а моторный блок оценивали по шкале Bromage. ФЛК начинали при развитии полного моторного блока.

В периоперационном периоде использовали неинвазивный мониторинг (артериальное давление, систолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений, электрокардиография, пульсоксиметрия, термометрия) для динамического наблюдения за основными функциями пациентки. Измерение артериального давления проводили каждые 2 минуты в течение первых 15 минут и в последующем через каждые 5 минут до перевода пациентки в палату интенсивной терапии. Хирургическое вмешательство проводили на фоне периоперационного токолиза (гинипрал 11,5 мкг/ч в течение 4 часов внутривенно).

Снижение систолического артериального давления на 20–25 % от исходного уровня определяли как гипотонию и корригировали введением α 1-адреномолетиком (мезатон 5–10 мкг/кг), при необходимости введение препарата повторяли до стабилизации АД. При развитии брадикардии менее 60 ударов в минуту внутривенно болюсно вводили м-холинолитики (атропин сульфат 0,01 мг/кг).

После проведения ФЛК выявленных артериовенозных анастомозов под ультразвуковым контролем выполнялась амниоредукция избыточного количества околоплодных вод до достижения нормальных показателей амниотического индекса.

В послеоперационном периоде продолжалась токолитическая терапия, а также назначался курс антибактериальной терапии (кларитромицин 250 мг в день пятидневным курсом перорально), ингибиторы циклооксигеназы-2 — нимесулид 100 мг 2 раза в сутки. В ближайшем послеоперационном периоде (вне зависимости от выбранного метода анестезии) все пациентки наблюдались в палате интенсивной терапии.

Методы статистического анализа. Статистическую обработку материала производили с использованием программных средств пакетов STATISTICA v.10.0. Соответствие полученных данных закону нормального распределения проверяли с помощью теста Шапиро–Уилки. При нормальном распределении проверку гипотезы о статистической однородности двух выборок производили с помощью критериев Стьюдента. При распределении данных, отличных от нормального, использовали критерии Вилкоксона и Манна–Уитни. За критический уровень значимости было принято значение $p < 0,05$. При наличии правильного распределения исходных данных результаты исследования представлены в виде среднего значения (\bar{x}) и среднего квадратичного отклонения (δ), а при распределении,

не соответствующем закону Гаусса, в виде медианы и 25, 75 перцентилей.

Результаты и их обсуждение. В исследование включены 72 пациентки с монохориальными двойнями, осложненными ФФТС. В зависимости от метода анестезии пациентки были разделены на 2 группы (рис. 1).

Пациенткам первой группы (25 женщин — 35 %) ФЛК проводили на фоне спинальной местной анестезии (СМА), а пациенткам второй группы (47 женщин — 65 %) на фоне эпидуральной анестезии (ЭА). Средний возраст пациенток составил 31 (27–34) год, ФЛК была выполнена в среднем при сроке гестации 21,4 (20,2–22,8) неделя. Общая характеристика пациенток представлена в таблице 1, периоперационные показатели в таблице 2.

Таблица 1. Общая характеристика пациенток

Характеристика		1 группа СМА (n = 25)	2 группа ЭА (n = 47)
Возраст, 31 (27–34) год		33 (19–44)	30 (26–33)
ИМТ, 25,1 (22,2–27,6) кг/м ²		25,4 (21,4–26,8)	24,8 (22,5–27,6)
Двойня (n = 71)		25 (34,7 %)	46 (63,9 %)
Тройня (n = 1)		0	1 (1,4 %)
Срок гестации, 21,4 (20,2–22,8) неделя		21,5 (20,6–22,3)	21,3 (20–23,1)
ФФТС	I (n = 6, 8,3 %)	1 (16,7 %)	5 (83,3 %)
	II (n = 28, 38,8 %)	11 (39,3 %)	17 (60,7 %)
	III (n = 29, 40,4 %)	9 (31,1 %)	20 (68,9 %)
	IV (n = 9, 12,5 %)	4 (44,4 %)	5 (55,6 %)
Расположение плаценты	Передняя стенка (n = 41)	17 (23,6 %)	24 (33,4 %)
	Задняя стенка (n = 31)	8 (11,1 %)	23 (31,9 %)

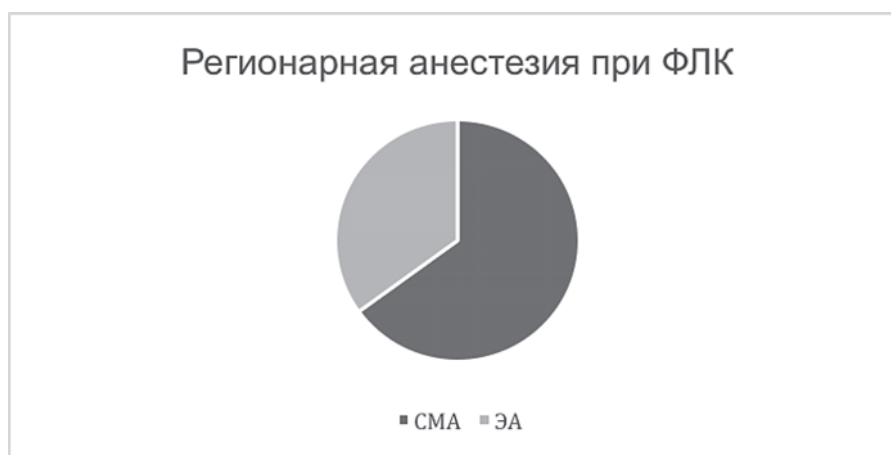


Рис. 1. Распределение пациенток в зависимости от метода анестезии при ФЛК

Таблица 2. Периоперационные показатели

Показатель		1 группа СМА, число пациенток, n = 25	2 группа ЭА, число пациенток, N = 47
Средний объем использованного анестетика, мл	Маркаин хевиспинал 0,5 %, n = 25	3,0 (2,7–3,0)	–
	Ропивакаин 0,75 %, n = 29	–	12,0 (10,0–16,0)
	Маркаин 0,5 %, n = 18	–	15 (14–16)
Гипотензия, число случаев		9 (12,5 %)	12 (16,7 %)
Брадикардия, число случаев		1 (1,4 %)	–
Средний объем в/в инфузии, 500 (375–1000) мл		500 (0–1000)	500 (500–1000)
Средняя продолжительность операции, 45 (33–90) минут		35 (27–45)	65 (40–105)
Средняя продолжительность анестезии, 195 (165–220) минут		190 (160–195)	200 (170–230)
Средняя длительность нахождения в ПИТ, 250 (190–650) минут		205 (180–235)	415 (220–830)
Среднее количество коагулированных анастомозов 11,5 (8–15,5)		13 (9–19)	11 (7–14)



Рис. 2. Динамика продолжительности операции ФЛК с 2008 по 2018 годы

Одним из возможных факторов, влияющих на выбор анестезии, является длительность операции, которая, в свою очередь, зависит от опыта хирурга [8]. В 2008 году ФЛК проводили в условиях длительной эпидуральной анестезии, и средняя продолжительность операции составляла 120 минут, а к 2017 году, с накоплением опыта хирургов в выполнении ФЛК продолжительность операции уменьшилась до 33 (23–37,5) минут, что позволило перейти на использование СМА (рис. 2). В среднем в ходе операции было коагулировано 11,5 (8–15,5)

анастомозов. После проведения ФЛК выявленных артериовенозных анастомозов под ультразвуковым контролем выполнялась амниоредукция избыточного количества околоплодных вод 1800 (1000–2550) мл до достижения нормальных показателей амниотического индекса.

Другими факторами, которые могут повлиять на выбор анестезии, являются расположение плаценты и мест отхождения пуповины. При локализации плаценты по передней стенке матки длительность операции составляла 45 (32–75) минут

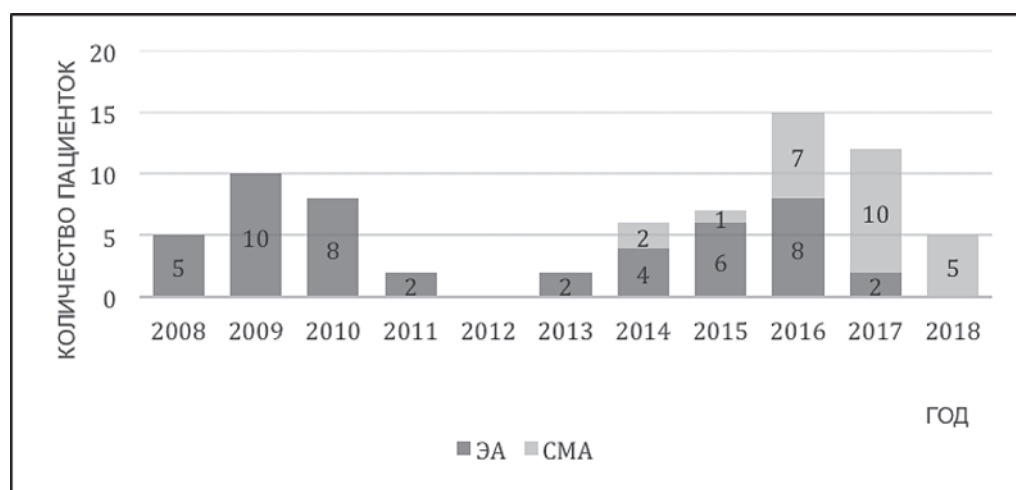


Рис. 3. Распределение пациенток по виду анестезии и годам

и была достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группе с локализацией плаценты по задней стенке, что соответствует данным литературы [8].

Как видно из рисунка 3, с 2014 года для анестезиологического обеспечения ФЛК, наряду с эпидуральной анестезией, стала все чаще использоваться СМА. С 2017 года СМА — ведущая методика анестезии при обеспечении ФЛК в родильном доме № 17.

Для фетоскопических операций оптимальным уровнем сенсорного блока является $\text{Th}_6\text{--Th}_4$, что в подавляющем большинстве случаев сопровождается индуцированной гипотензией [9, 10]. В нашем исследовании мы в 21 случае отмечали снижение систолического АД более чем на 20 % от начального уровня. Корректировали гипотонию введением α_1 -адреномиметиков (мезатон 5–10 мкг/кг), а не инфузионной терапией, так как избыточная венозная нагрузка на фоне проводимой токолитической терапии может привести к отеку легких как во время операции, так и в послеоперационном периоде [6, 11]. Интраоперационная инфузия в нашем исследовании составила 500 (375–1000) мл. Ранее было показано, что инфузия кристаллоидов более 1500 мл во время фетоскопии привела к отеку легких у 12,7 % пациенток, а у пациенток, у которых интраоперационная инфузия составила менее 500 мл, данное осложнение не развилось [12]. В своем исследовании мы не отмечали отек легких ни интраоперационно, ни в послеоперационном периоде.

После ФЛК пациентки переводились в палату интенсивной терапии до разрешения моторного блока (до полного восстановления чувствительности). Средняя продолжительность анестезии составила 195 (165–220) минут, а среднее время

нахождения пациентки в палате интенсивной терапии 250 (190–650) минут.

У большинства беременных исходно, до операции, отмечалась анемия 1 степени, которая усугублялась в послеоперационном периоде, что коррелирует с данными литературы [11]. В одном случае у пациентки отмечалось снижение гемоглобина до 77 г/л, что потребовало назначения парентерального препарата железа. По мнению абсолютного большинства исследователей, ФЛК является безопасной в отношении здоровья матери операцией. По нашим данным, основным интраоперационным осложнением было развитие незначительного кровотечения из коагулируемых анастомозов плаценты, что не приводило к анемизации пациентки. Других интраоперационных осложнений в отношении здоровья матери в нашем исследовании мы не наблюдали.

Выводы:

1. Регионарные методы (спинальная и эпидуральная анестезия) обеспечивают адекватный уровень анестезии.
2. С 2017 года, с накоплением опыта хирургов в выполнении ФЛК, продолжительность операции уменьшилась до 33 (23–37,5) минут, что позволило перейти на использование СМА.
3. На фоне регионарной анестезии интраоперационно в 29,2 % случаях развивалась артериальная гипотензия, которая успешно корректировалась введением редуцированных доз вазопрессоров.
4. Не было выявлено никаких других осложнений анестезии со стороны матери, что подтверждает безопасность применения регионарных методов анестезии при проведении операций ФЛК.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Bugerenco AE, Kurtser MA, Sichinava LG et al. Feto-fetal transfusion syndrome. Fetoscopic laser coagulation of anastomoses. *Akusherstvo i ginekologiya=Obstetrics and gynecology*. 2013;10:40–45. In Russian [Бугеренко А. Е., Курцер М. А., Сичинава Л. Г. и др. Синдром фето-фетальной трансфузии. Фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов. *Акушерство и гинекология*. 2013;10:40–45].
2. Duron VD, Watson-Smith D, Benzuly SE et al. Maternal and fetal safety of fluid-restrictive general anesthesia for endoscopic fetal surgery in monochorionic twin gestations. *J Clin Anesth*. 2014;26(3):184–190.
3. Mikhailov AV, Romanovsky AN, Shlykova AV et al. Application of laser coagulation of placental anastomoses with feto-fetal transfusion syndrome. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik=Tauride Medical-Biological Herald*. 2016;19(2):161–170. In Russian. [Михайлов А. В., Романовский А. Н., Шлыкова А. В. Применение лазерной коагуляции анастомозов плаценты при фето-фетальном трансфузионном синдроме. *Таврический медико-биологический вестник*. 2016;19(2):161–170].
4. Nivatpumin P, Pangthipampai P, Jirativanont T et al. Anesthetic techniques and incidence of complications in fetoscopic surgery. *J Med Assoc Thai*. 2016;99(5):602–10.
5. Ovsyannikov FA, Romanovsky AN. Current treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. *Translyacionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2017;4(4):36–42. In Russian [Овсянников Ф. А., Романовский А. Н. Современные подходы к лечению фето-фетального трансфузионного синдрома. *Трансляционная медицина*. 2017;4(4):36–42].
6. Lecointre L, Sananes N, Weingertner AS et al. Fetoscopic laser coagulation for twin-twin transfusion syndrome before 17 weeks' gestation: laser data, complications and neonatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;44(3):299–303.
7. Nizard J, Gussi I, Ville Y. Maternal hemodynamic changes following treatment by laser coagulation of placental vascular anastomoses and amnioreduction in twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;28(5):670–673.
8. Myers LB, Watcha MF. Epidural versus general anesthesia for twin-twin transfusion syndrome requiring fetal surgery. *Fetal Diagn Ther*. 2004;19(3):286–291.
9. Vasco Ramirez M. Anestesia para cirugía fetal. *Rev Colomb Anestesiol*. 2012;40(4):268–272.
10. Ngamprasertwong P, Habli M, Boat A et al. Maternal hypotension during fetoscopic surgery: incidence and its impact on fetal survival outcomes. *ScientificWorldJournal*. 2013;709059.
11. Romanovsky AN, Mikhailov AV, Shlykova AV et al. The specific complications of monochorionic proliferative disease are feto-fetal transfusion syndrome and anemia-polycythemia syndrome. *Akusherstvo i ginekologiya Sankt-Peterburga=Obstetrics and Gynecology of St. Petersburg*. 2017;2:18–23. In Russian [Романовский А. Н., Михайлов А. В., Шлыкова А. В. и др. Специфические осложнения монохориального многоплодия — фето-фетальный трансфузионный синдром и синдром анемии-полици-темии. *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга*. 2017;2:18–23].
12. Peeva G, Bower S, Orosz L et al. Endoscopic placental laser coagulation in monochorionic diamniotic twins with type II selective fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther*. 2015;38(2):86–93.

Информация об авторах:

Муриева Элона Александровна, к.м.н., заведующая отделением анестезиологии и реаниматологии СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17»;

Михайлов Антон Валерьевич, д.м.н., профессор, главный врач СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17», заведующий кафедрой репродуктивного здоровья женщин СЗГМУ им. И. И. Мечникова, главный акушер-гинеколог Санкт-Петербурга, главный акушер-гинеколог Министерства здравоохранения РФ в СЗФО;

Романовский Артем Николаевич, врач родильного отделения СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17», ассистент кафедры репродуктивного здоровья женщин СЗГМУ им. И. И. Мечникова;

Каштанова Татьяна Александровна, заведующая отделением пренатальной диагностики СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17»;

Кузнецов Александр Александрович, врач родильного отделения СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17», аспирант кафедры акушерства и гинекологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова;

Кянксеп Инна Викторовна, врач отделения пренатальной диагностики СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17»;

Шлыкова Анна Вячеславовна, врач родильного отделения СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17», заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии С. Н. Давыдова СЗГМУ им. И. И. Мечникова;

Мовчан Вероника Евгеньевна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии им. С. Н. Давыдова СЗГМУ им. И. И. Мечникова.

Author information:

Murieva Elona A., MD, PhD, Chief of Department of Anesthesiology and Reanimatology of Maternity Clinic №17;

Mikhailov Anton V., MD, DSc, Professor, Director and Chief of Maternity Clinic № 17, Chief of Department of Women's Reproductive Health of Mechnikov North-Western State Medical University, Chief Obstetrician-gynecologist of Saint Petersburg and North-Western Region of Russian Federation;

Romanovsky Artem N., MD, Maternity Department Doctor of Maternity Clinic № 17, Assistant of Department of Women's Reproductive Health of Mechnikov North-Western State Medical University;

Kashtanova Tatiana A., MD, Chief of Department of Prenatal Diagnostics of Maternity Clinic № 17;

Kuznetsov Alexander A., MD, Maternity Department Doctor of Maternity Clinic № 17, PhD Student of Obstetrics and Gynecology Department of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Kyanksep Inna V., MD, Doctor of Department of Prenatal Diagnostics of Maternity Clinic № 17;

Anna V. Shlykova, MD, Maternity Department Doctor of Maternity Hospital №17, PhD Student of Obstetrics and Gynecology Department of S. N. Davydov of Mechnikov North-Western State Medical University;

Movchan Veronika E., Resident of Obstetrics and Gynecology Department of S. N. Davydov of Mechnikov North-Western State Medical University.

КОМПОЗИЦИОННЫЙ СОСТАВ ТЕЛА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ

Герасимчик О. А., Гириш Я. В.

Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Сургутский государственный университет», Медицинский институт, Сургут, Россия

Контактная информация:

Герасимчик Олеся Александровна,
БУ ВО «Сургутский государственный
университет», Медицинский институт,
ул. Ленина, д. 1, Сургут, Россия, 626400.
E-mail: alesjamed@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 25.02.2019
и принята к печати 11.03.2019.

Резюме

Актуальность. Неуклонный рост ожирения в детской возрастной группе определяет необходимость использования комплексных современных подходов к диагностике и терапии.

Цель. Определить композиционный состав тела подростков с различной массой тела для количественного анализа внутренних сред организма с помощью метода биоимпедансометрии.

Материалы и методы. Для определения композиционного состава тела обследован 121 подросток в возрасте 10–17 лет, средний возраст составил 13,9 лет ($\pm 2,1$). Оценка антропометрических данных и определение индекса массы тела (ИМТ) на 1-ом этапе исследования позволили выделить 3 группы пациентов: 1-я группа — подростки с нормальной массой тела, 40 человек (33 %), 2-я группа — с избыточной массой тела, 48 человек (40 %) и 3 группа — с ожирением, 33 подростка (27 %). На 2-ом этапе проведен анализ структуры тела с помощью компьютерной импедансометрии, позволяющей определить состав тела в процентном соотношении.

Результаты. При оценке структуры тела в группе с нормальной массой тела содержание жировой ткани соответствует нормальному значению. У подростков с избыточной массой тела и ожирением в 100 % случаев отмечалось повышенное содержание жировой массы. В группе подростков с нормальной массой тела процентное отклонение активной клеточной массы (АКМ) составляет 16–17 %, в группе с избыточной массой тела — 12–40 %. Недостаточная, а также избыточная процентная доля АКМ вызывает чувство голода. Чем выше АКМ у полных подростков, тем сложнее процесс снижения веса. При проведении оценки основного обмена получено, что в группе пациентов с ожирением показатели превышали таковые в группах с нормальной и избыточной массой тела.

Заключение. Применение биоимпедансного анализа позволяет создать оптимальный комплекс последовательных воздействий, направленных на коррекцию жировой массы, водного состава и мышечную массу тела пациента, что определяет более направленное и эффективное снижение веса и возможность динамического контроля.

Ключевые слова: ожирение, подростки, состав тела, биоимпедансный анализ.

Для цитирования: Герасимчик О.А., Гириш Я.В. Композиционный состав тела у детей и подростков с ожирением. Трансляционная медицина. 2019;6(1): 51–57.

COMPOSITIONAL COMPOSITION OF THE BODY IN OBESE CHILDREN AND ADOLESCENTS

Gerasimchik O. A., Girsh Ya. V.

Medical Institute of Surgut State University, Surgut, Russian Federation

Corresponding author:

Gerasimchik Olesja A.,
Surgut State University, Medical Institute,
Lenin str. 1, Surgut, Russia, 626400.
E-mail: alesjamed@yandex.ru

Received 25 February 2019; accepted 11
March 2019.

Abstract

Background. The steady growth of obesity in the children's age group determines the need for integrated modern approaches to diagnosis and therapy.

Objective. To determine the body composition of adolescents with different body mass for the quantitative analysis of the internal environment of the organism using the method bioimpedancemetry.

Design and methods. To determine the composition of the body, 121 adolescents aged 10–17 years were examined, the average age was 13.9 years (± 2.1). Evaluation of anthropometric data and determination of BMI at the 1st stage of the study allowed to identify 3 groups of patients: group 1 — adolescents with normal body weight, 40 people (33 %), group 2 — overweight, 48 people (40 %) and group 3 — obese, 33 adolescents (27 %). At stage 2nd, the analysis of the body structure using computer impedance, which allows to determine the composition of the body in a percentage.

Results. When assessing the structure of the body, in group with normal body weight, the content of adipose tissue corresponds to the normal value. In adolescents overweight and obesity in 100 % of cases there was an increased content of fat mass. In the group of adolescents with normal body weight, the percentage deviation of AKM is 16–17 %, in the group with excess body weight 12–40 %. Insufficient as well as excessive percentage of AKM causes hunger. The higher AKM in full adolescents, the more difficult the process of weight loss. During the evaluation of the main metabolism it was found that in the group of obese patients the indicators exceeded those in the groups with normal and overweight.

Conclusion. The use of bioimpedance analysis allows to create an optimal set of sequential effects aimed at correcting the fat mass, water composition and muscle mass of the patient, which determines a more directed and effective weight loss and the possibility of dynamic control.

Key words: obesity, children, teenagers, body composition, bioimpedance analysis.

For citation: Gerasimchik OA, Girsh YaV. Compositional Composition Of The Body In Obese Children And Adolescents. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2019;6(1): 51–57. (In Russ.)

Список сокращений: АКМ — активная клеточная масса; ИМТ — индекс массы тела; ОО — основной обмен; SDS — standard deviation score.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более миллиарда человек в мире имеют лишний вес и более 300 млн больны ожирением [1]. В детской возрастной группе количество детей и подростков с избыточной массой тела превышает 30 млн, а у 15 млн **диагностировано** ожирение [2]. В этой связи ожирение относится

к наиболее значимым проблемам здравоохранения практически всех стран мира. Проблема ожирения полиэтиологична и связана как с изменившимися стереотипами питания в обществе и семье, образом жизни, недостаточным уровнем физической активности, так и со значимой психогенной нагрузкой, особенно выраженной у детей и подростков в условиях активного формирования органов и систем, в том числе нервной системы. Раннее формирование избыточной массы тела и ожирения в 5 раз увеличивает риск ожирения в старшей возрастной группе [3, 4], что определяет формирование целого

комплекса патологических симптомов и синдромов, значительно снижая качество жизни, ее продолжительность, а также определяет значительные экономические издержки для систем здравоохранения и социального обеспечения.

В педиатрической практике основным критерием избыточной массы тела и ожирения является индекс массы тела (ИМТ) (масса тела, кг / рост, м²). Показатели физического развития у детей и подростков определяются по данным перцентильных таблиц и/или стандартных отклонений ИМТ (SDS — standard deviation score) и варьируется от возраста и гендерных различий [1]. Всемирная организация здравоохранения использует стандартные отклонения: -1, -2, -3 SDS, медиана и +1, +2, +3 SDS [1]. Согласно рекомендациям ВОЗ, ожирение у детей и подростков следует диагностировать при +2,0 SDS ИМТ, а избыточную массу тела — от +1,0 до +2,0 SDS ИМТ [5]. Для оценки композиционного состава тела применяют метод биоимпедансометрии [6]. Данная методика позволяет оценить ряд показателей, которые отражают состояние основного обмена, активной клеточной массы, жировую и безжировую массу и общее содержание воды в организме [5]. Оценка композиционного состава тела позволяет получить более полную информацию о структурной составляющей тела ребенка и необходима как для осуществления контроля за физическим и психоэмоциональным здоровьем ребенка, так и для профилактики прогрессирования избыточной массой тела и ожирения [3, 7, 8].

Цель настоящего исследования: определить композиционный состав тела подростков с различной массой тела для количественного анализа внутренних сред организма с помощью метода биоимпедансометрии.

Материалы и методы

На базе детских отделений городской клинической больницы проведено скрининговое исследование биоимпедансного анализа состава тела у подростков с различной массой тела (n = 121). Для оценки состава тела был использован аппарат «Диамант-АИСТ» (Санкт-Петербург).

На 1-ом этапе пациентам проведена оценка антропометрических данных, которая включала измерение массы, длины тела, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), окружность запястья (ОЗ), индекс отношения ОТ/ОБ, осмотр органов и систем для выявления патологии.

На 2-ом этапе проведен анализ структуры тела с помощью компьютерной импедансометрии, позволяющей определить состав тела в процентном соотношении. Для исследования композиционного

состава тела использовали биоимпедансный анализатор «Диамант-АИСТ», подключенный к персональному компьютеру с установленным программным обеспечением, ростомер, весы, сантиметровую ленту, кушетку. Исследования выполняли в положении пациентов лежа на спине с корректным расположением электродов во избежание ошибки в измерении импеданса [9]. Правильное расположение электродов имеет важное значение, так как смещение их на 1 см вдоль направления зондирующего тока приводит к двухпроцентной ошибке в измерении импеданса. Исследование неинвазивно, практически не имеет противопоказаний, кроме наличия у пациента кардиостимулятора, поэтому обосновано в детской возрастной группе [10, 11].

При проведении исследования произведена оценка жировой и безжировой массы, ИМТ, активной клеточной массы, процентного содержания жира в организме, объема общей жидкости, внеклеточной и внутриклеточной жидкости, основного обмена и метаболического возраста [12]. Результаты исследования обработаны с применением программы STATISTIKA, версия 8, программы Microsoft Excel 7.0. Использован метод корреляционного анализа с вычислением коэффициентов ранговой корреляции Спирмена. Проверку статистических гипотез осуществляли с помощью ранговой (непараметрической) статистики, парное сравнение показателей между двумя группами проводили с помощью критерия Манна-Уитни, сравнение трех групп - ANOVA Краскела-Уоллиса.

Результаты исследования и их обсуждение

С целью определения композиционного состава тела был обследован 121 подросток в возрасте 10–17 лет, средний возраст $13,9 \pm 2,1$ лет. Оценка антропометрических данных и определение ИМТ на 1-ом этапе исследования позволили выделить 3 группы пациентов: 1-я группа — подростки с массой тела, соответствующей возрасту и полу, 40 человек (33 %), 2-я группа — с избыточной массой тела, 48 человек (40 %) и 3-я группа — с ожирением, 33 подростка (27 %). ИМТ у детей в группе с избыточной массой тела превышал нормальное значение в 1,2 раза, в группе с ожирением - в 1,7 раза, а различия между последними составили 1,4 (рис. 1).

Одним из важных компонентов состава тела является жировая ткань. В пубертатном периоде увеличивается общая жировая масса, и одновременно происходит увеличение безжировой массы тела, за счет роста внутренних органов, скелетно-мышечной массы, жидкости [5].

Биоимпедансометрия позволяет выявить соотношение жировой и безжировой массы, что необхо-

димо для создания оптимального комплекса мероприятий по снижению веса и оценки адекватности проводимых мероприятий [12]. В исследуемой группе подростков с ожирением в 100 % случаев отмечалось повышенное содержание жировой массы, что было прогнозируемо, с достоверной разницей между исследованными группами (рис. 2).

Безжировая масса — это часть массы тела, которая включает в себя кости, мышцы, мозг, нервы, все органы и все жидкости, находящиеся в организме. Безжировая масса характеризуется высоким уровнем удельной метаболической активности и является главной детерминантой основного обмена [13]. Снижение данного показателя отмечается при истощении, вследствие дефицита питания,

тяжелых заболеваний. Безжировая масса постепенно увеличивается в период роста организма. Кроме того, в пубертатный период у мальчиков происходит более быстрый рост скелетной и мышечной массы, чем у девочек [14]. Безжировая масса статистически значимо больше нормы была выявлена в группе подростков с ожирением (рис. 3).

Активная клеточная масса (АКМ) является долей безжировой массы и зависит от возраста, роста, генетических особенностей. В состав АКМ входят органы, мышцы, мозг и нервные клетки [6]. Активная клеточная масса состоит из физиологически активных структур организма, которые состоят в большей части из белка и сжигают жиры. В группе подростков с нормальной массой тела процентное

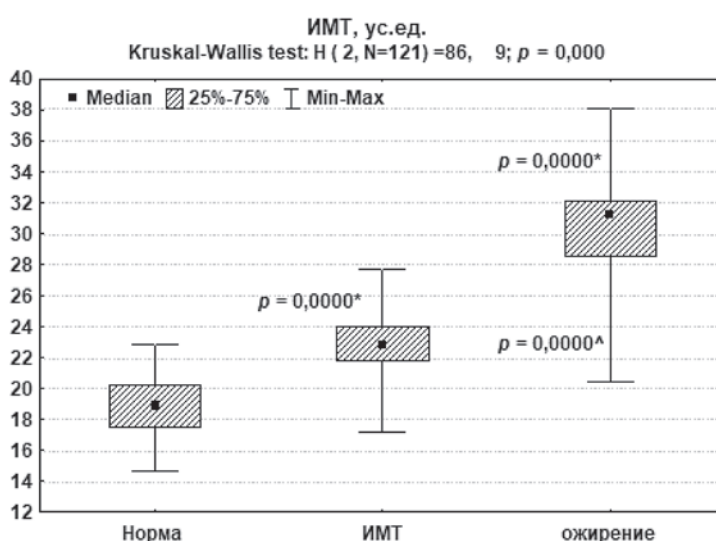


Рис. 1. Сравнительная характеристика показателя индекса массы тела в группах подростков с нормальной, избыточной массой тела и ожирением

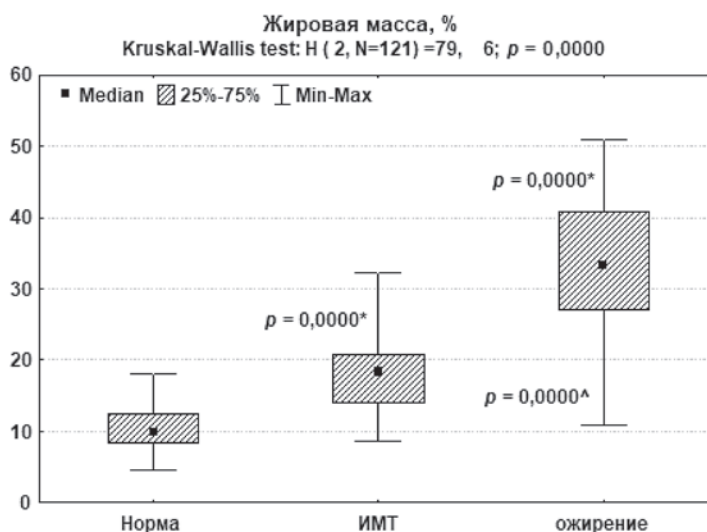


Рис. 2. Характеристика жировой массы тела в группах подростков с нормальной, избыточной массой тела и ожирением

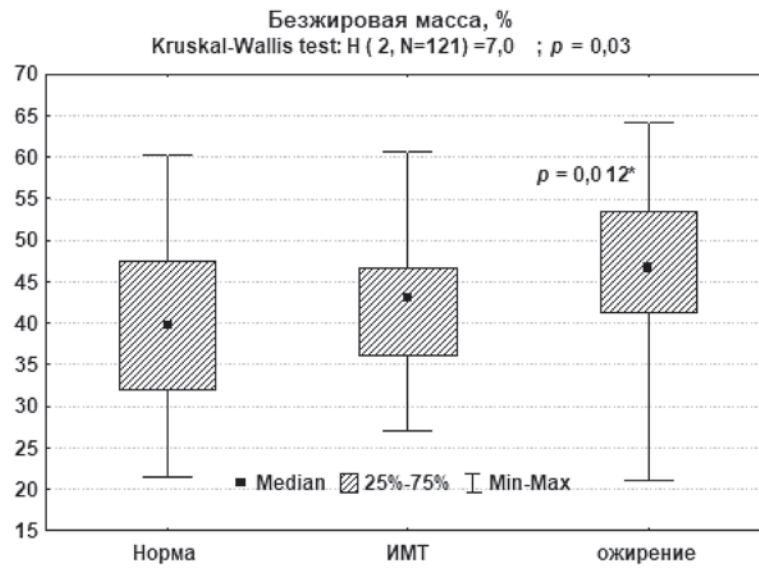


Рис. 3. Относительное содержание безжировой массы в группах подростков с нормальной, избыточной массой тела и ожирением

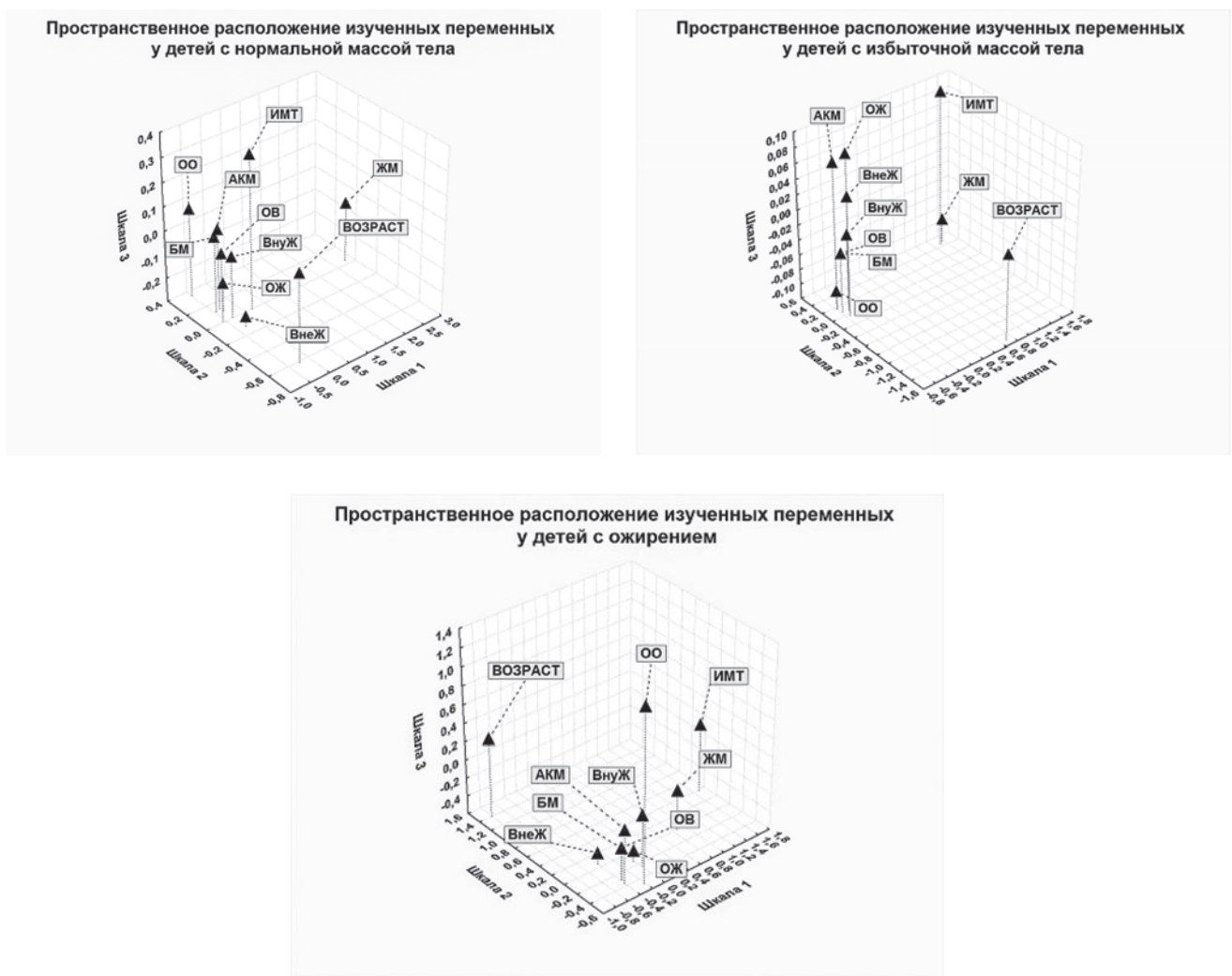


Рис. 4. Пространственное расположение изучаемых переменных в группах детей с различной массой тела

Таблица 1. Результаты корреляционного анализа связей антропометрических и биоимпедансометрических показателей детей с нормальной, избыточной массой тела и ожирением

Показатели	Группы		
	Норма, n = 40	Избыточная масса, n = 48	Ожирение, n = 33
Масса	r = 0,93	r = 0,96	r = 0,72
	p = 0,0000	p = 0,0000	p = 0,0000
Жировая масса	r = 0,39	r = 0,65	r = 0,75
	p = 0,013	p = 0,0000	p = 0,0000
Безжировая масса	r = 0,95	r = 0,97	r = 0,76
	p = 0,0000	p = 0,0000	p = 0,0000
Внеклеточная жидкость	r = 0,90	r = 0,90	r = 0,72
	p = 0,0000	p = 0,0000	p = 0,0000
Внутриклеточная жидкость	r = 0,97	r = 0,95	r = 0,83
	p = 0,0000	p = 0,0000	p = 0,0000

отклонение АКМ составляет 16–17 %, в группе с избыточной массой тела — 12–40 %. Недостаточная, а также избыточная процентная доля АКМ вызывает чувство голода. Поэтому при наличии значительной составляющей АКМ у подростков с избыточной массой тела происходит образование так называемого «порочного круга», определяющего высокий аппетит [5]. Таким образом, у пациентов имеет место не только избыток жировой ткани, вследствие усиленного питания, но и избыток АКМ, дополнительно вызывающей еще большее усиление голода [15]. Чем выше АКМ у полных подростков, тем сложнее процесс снижения веса.

Основной обмен (ОО) веществ представляет собой расход энергии организма в состоянии полного покоя и обеспечивает функции всех органов и систем, поддержание температуры тела. При проведении оценки основного обмена получено, что в группе пациентов с ожирением показатели превышали таковые в группах с нормальной и избыточной массой тела.

Наиболее наглядно различия пространственного распределения полученных переменных представлено при многомерном шкалировании в трех плоскостях (рис. 4).

В ходе корреляционного анализа были выявлены взаимосвязи показателей ОО, антропометрических данных (возраста, веса, роста, ИМТ) и биоимпедансометрических характеристик (жировая масса, безжировая масса, активная клеточная масса, общая вода, общая жидкость, внеклеточная и внутриклеточная жидкость) у детей с нормальной, из-

быточной массой тела и ожирением [8]. В группах подростков с нормальной, избыточной массой тела и ожирением показатели ОО имели значимые корреляционные связи с биоимпедансометрическими показателями их тела (табл. 1). Наиболее сильные корреляционные связи были выявлены по таким параметрам, как масса тела, безжировая масса, внеклеточная и внутриклеточная жидкости.

Таким образом, появление избыточной массы тела и ожирения приводит к изменениям корреляционных матриц и внутренних связей изученных независимых переменных биоимпедансометрии. Существенным является тот факт, что переменная, характеризующая общий обмен, при ожирении располагалась изолированно на большом расстоянии от остальных независимых переменных, что свидетельствует о развитии необратимых и неконтролируемых изменений регуляции основного обмена при ожирении.

Заключение

Использование биоимпедансного анализа в педиатрической практике позволяет определить структуру тела, комплексно оценивать значения физического развития, определять конституциональную норму и ранние проявления избыточного жираотложения. Учитывая простоту использования, экономичность, отсутствие инвазивности исследования, данный метод может быть широко внедрен в реальную клиническую практику оценки структуры тела у детей и подростков с избыточной массой и ожирением. Применение биоимпедансного анализа позволяет создать оптимальный комплекс последова-

тельных воздействий по раннему и эффективному снижению веса с контролем показателей в динамике для оценки адекватности проводимых мероприятий.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. WHO. Obesity and Overweight. Newsletter. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/> (october 2017) [ВОЗ. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/> (октябрь 2017)].
2. Dedov II, Peterkova VA. Federal Clinical Recommendations (Protocols) on Management of Children with Endocrine Diseases. M.: Practice. 2014. p. 442. In Russian [Дедов И. И., Петеркова В. А. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. М.: Практика, 2014. с. 442].
3. Vasyukova OV. Federal Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Obesity in Children and Adolescents. M.: Institute of Pediatric Endocrinology ENC. 2015:8–12. In Russian [Васюкова О. В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков. М.: Институт детской эндокринологии ЭНЦ. 2015:8–12].
4. Balanova YA, Shalnova SA, Deev AD et al. Obesity in Russian Population — Prevalence and Association with the Non-Communicable Diseases Risk Factors. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):123–130. In Russian [Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д. и др. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(6):123–130].
5. Rudnev SG, Soboleva NP, Sterlikov SA et al. Bioimpedance Study of the Body Composition of the Russian Population. Moscow: Central Research Institute for Organization and Informatization of Health. 2014. p. 493. In Russian [Руднев С. Г., Соболева Н. П., Стерликов С. А. и др. Биоимпедансное исследование состава тела населения России. М.: Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения. 2014. с. 493].
6. Gritsinskaya V. L. “Weight Jump” as a Predictor of Obesity in Adolescents. *Voprosy detskoj dietologii*. 2017;15(3):20–23. In Russian [Грицинская В. Л. «Скачок массы тела» как предиктор ожирения у подростков. *Вопросы детской диетологии*. 2017;15(3):20–23].
7. Okorokov PL, Vasyukova OV, Vorontsov AV. The Methods for the Characteristic of Adipose Tissue in the Organism and Their Clinical Significance. *Problemy ehndokrinologii = Problems of endocrinology*. 2014;60(4):53–58. In Russian [Окозов П. Л., Васюкова О. В., Воронцов А. В. Методы оценки количества и распределения жировой ткани в организме и их клиническое значение. *Проблемы эндокринологии*. 2014;60(4):53–58].
8. Peshkov MV, Sharaykina EP. Gender Features of Bioelectrical Impedance Analysis Indicators According to the Body Mass Index of Students. *Сибирское медицинское образование = Siberian medical education*. 2014;6:52–57. In Russian [Пешков М. В., Шарайкина Е. П. Гендерные особенности показателей биоимпедансометрии в зависимости от индекса массы тела студентов. *Сибирское медицинское образование*. 2014;6:52–57].
9. Bauer JM. Principles for the Standardization of the Assessment of Muscle Strength and Power. WCO-IOF-ESCEO. World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases. 2018. p. 75.
10. Hofsteenge GH, Chinapaw MJ, Weijs PJ. Fat-free Mass Prediction Equations for Bioelectric Impedance Analysis Compared to Dual Energy X-ray Absorptiometry in Obese Adolescents: A Validation Study. *BMC Pediatr*. 2015;15:158.
11. Schwarz SM. Obesity in Children. *Medscape*. 2017 [<https://emedicine.medscape.com/article/985333-overview>].
12. Verney J, Metz L, Chaplais E et al. Bioelectrical Impedance is an Accurate Method to Assess Body Composition in Obese but not Severely Obese Adolescents. *Nutr Res*. 2016;36(7):663–670.
13. Sulejmanova RR. Possibilities of Using Bioimpedancemetry in Children and Adolescents with Obesity. *Byulleten' medicinskih internet-konferencij = Bulletin of medical online conferences*. 2017;7(6):1214. In Russian [Сулейманова Р. Р. Возможности применения биоимпедансометрии у детей и подростков с ожирением. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2017;7(6):1214].
14. Nedogoda SV, Vertkin AL, Naumov AV et al. Obesity and Comorbid Pathology in the Practice of a Polyclinic Physician (Definition, Diagnosis; Non-drug Treatment; Treatment of Obesity and Comorbid Pathology). *Ambulatornyj priem = Outpatient admission*. 2016; V2, 1(4): 4–33. In Russian [Недогода С. В., Вёрткин А. Л., Наумов А. В. др. Ожирение и коморбидная патология в практике поликлинического врача (определение, диагностика; немедикаментозное лечение; лечение ожирения и коморбидной патологии). *Амбулаторный прием*. 2016; T. 2. 1(4):4–33].
15. Girsh YaV., Gerasimchik OA. The Role and Place of Bioimpedance Analysis Assessment of Body Composition of Children and Adolescents with Different Body Mass. *Byulleten' sibirskoj mediciny = Bulletin of Siberian medicine*. 2018;17(2):121–132. In Russian [Гирш Я. В., Герасимчик О. А. Роль и место биоимпедансного анализа в оценке состава тела детей и подростков с различной массой тела. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018;17(2):121–132].

Информация об авторах:

Герасимчик Олеся Александровна, ассистент кафедры детских болезней БУ ВО «Сургутский государственный университет», Медицинский институт;

Гирш Яна Владимировна, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней БУ ВО «Сургутский государственный университет», Медицинский институт.

Author information:

Gerasimchik Olesya A., Assistant of Children's Diseases Department, Surgut State University, Medical Institute;

Girsh Yana V., MD, PhD, Professor of Children's Diseases Department, Surgut State University, Medical Institute.

ИЗУЧЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АМИТРИПТИЛИНА И ПРОФЛУЗАКА НА МОДЕЛИ ИНДУЦИРОВАННОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У СПОНТАННО ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ЖИВОТНЫХ

Успенский Ю. П.^{1,2}, Балуква Е. В.², Макаров В. Г.³,
Макарова М. Н.³, Ковалева М. А.³

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Балуква Екатерина Владимировна,
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад.
И. П. Павлова Минздрава России,
ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-
Петербург, Россия, 191014.
E-mail: balukova@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 12.11.2018
и принята к печати 14.02.2019.

Резюме

Актуальность. Прямое патофизиологическое воздействие депрессии на компоненты метаболического синдрома (МС) приводит к развитию факторов риска атеросклероза. Применение антидепрессантов минимизирует опасные для жизни клинические проявления ишемической болезни сердца и формирование патологического стереотипа пищевого поведения.

Цель. Изучение специфической активности антидепрессантов на индуцированный метаболический синдром у спонтанно гипертензивных животных.

Материалы и методы. Работа выполнена на крысах (самцы линии SHR). Интактная группа находилась на стандартном рационе, контрольная и группы, получавшие препараты (амитриптилин и профлузак внутривенно по 16,2 мг/кг и 1,7 мг/кг соответственно, один раз в день на протяжении пяти недель), — на рационе «диета кафетерия».

Результаты. При индукции МС в группах, получавших рацион «диета кафетерия», происходило увеличение массы тела на 5 % по отношению к интактным животным, уровня глюкозы натощак — более $7,2 \pm 0,9$ ммоль/л, тенденция к увеличению уровня холестерина (ХС) в сыворотке крови более — $2,0 \pm 0,1$ ммоль/л. На фоне применения исследуемых препаратов наблюдалось статистически значимое снижение потребления корма на 77 и 59 % и снижение массы тела по отношению к контрольной группе на 10 и 8 % соответственно. Достоверной динамики показателей глюкозотолерантного теста (ГТТ), ХС, триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) на фоне применения антидепрессантов не отмечалось.

Заключение. Отмечен выраженный антибулимический эффект исследуемых препаратов, проявляющийся в снижении потребления корма, уменьшении массы тела. Положительной динамики на углеводный и липидный обмены, показатели артериального давления (АД), поведенческую активность животных не наблюдалось.

Ключевые слова: метаболический синдром, гипергликемия, ожирение, амитриптилин, профлузак, крыса.

Для цитирования: Успенский Ю.П., Балуква Е.В., Макаров В.Г. и соавт. Изучение специфической активности амитриптилина и профлузака на модели индуцированного метаболического синдрома у спонтанно гипертензивных животных. Трансляционная медицина. 2019;6(1): 58–68.

THE STUDY OF THE SPECIFIC ACTIVITY OF AMITRIPTILIN AND PROFLUZAK ON A MODEL OF INDUCED METABOLIC SYNDROME IN SPONTLY HYPERTENSIVE ANIMALS

Uspenskiy U. P.^{1,2}, Balukova E. V.², Makarov V. G.³,
Makarova M. N.³, Kovaleva M. A.³

¹Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education “Saint Petersburg State Pediatric Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

³ZAO St. Petersburg Institute of Pharmacy, St. Petersburg, Russia

Corresponding author:

Balukova Ekaterina V.,
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
L'va Tolstogo str. 6/8, Saint Petersburg,
Russia, 197022.
E-mail: balukova@yandex.ru

Received 12 November 2018; accepted 14 February 2018.

Abstract

Background. The direct pathophysiological effects of depression on the components of MS lead to the development of atherosclerosis risk factors. The use of antidepressants minimizes life-threatening clinical manifestations of coronary artery disease and the formation of a pathological stereotype of eating behavior.

Objective. To study the specific activity of antidepressants on induced metabolic syndrome in spontaneously hypertensive animals.

Design and methods. Work performed on rats (males line SHR). The intact group was on a standard diet, the control group and the groups that received the drugs (amitriptyline and intraludial vaccine, 16.2 mg/kg and 1.7 mg/kg respectively, once a day for five weeks) — on the “cafeteria diet”.

Results. With the induction of MS in the groups receiving the diet “cafeteria diet” there was an increase in body weight by 5 % relative to intact animals, fasting glucose levels exceeding 7.2 ± 0.9 mmol/l, a tendency to an increase in serum cholesterol (CS) blood more than 2.0 ± 0.1 mmol/l. Against the background of the use of the studied drugs, there was a statistically significant reduction in feed intake by 77 and 59 % and a decrease in body weight relative to the control group by 10 and 8 % respectively. Significant dynamics of indicators of GTT, cholesterol, TG, LDL and HDL with the use of antidepressants was not observed.

Conclusion. A pronounced anti-bulimic effect of the studied drugs, manifested in a decrease in feed intake, a decrease in body weight, was noted. Positive dynamics on carbohydrate and lipid exchanges, indicators of blood pressure, behavioral activity of animals was not observed.

Key words: metabolic syndrome, hyperglycemia, obesity, amitriptyline, profluzak, rat.

For citation: Uspenskiy UP, Balukova EV, Makarov VG et al. The Study of the Specific Activity of Amitriptyline and Profluzak on a Model of Induced Metabolic Syndrome in Spontly Hypertensive Animals. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2019;6(1): 58–68. (In Russ.)

Список сокращений:

АД — артериальное давление; ГТТ — глюкозотолерантный тест; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; МС — метаболический синдром; ТГ — триглицериды; ХС — холестерин.

Введение

На сегодняшний день распространенность метаболического синдрома (МС) продолжает расти, однако его причины и патогенез остаются во многом неясными [1]. Практически все составляющие МС являются строго установленными факторами

риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а их сочетание многократно ускоряет их развитие и прогрессирование [2]. Однако до настоящего времени нет единого мнения о первопричине нарушений обмена веществ в патогенезе МС. В качестве таковой большинством авторов признается инсулинорезистентность, которая запускает прогрессивно протекающий круг событий, приводящих к появлению, прежде всего, сердечно-сосудистых осложнений. Вместе с тем активное изучение собственно соматической составляющей МС и факторов, ассоциированных с образом жизни, в большинстве случаев протекает при игнорировании психосоматической составляющей, что резко снижает эффективность превентивных мероприятий [3]. Признано наличие биологического субстрата общего для депрессии и инсулиннезависимого сахарного диабета, заключающегося в гиперреактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с усилением выработки кортизола, а также количества нейронов, секретирующих кортикотропин-рилизинг-фактор. Концентрации кортизола в плазме прямо коррелирует с тяжестью депрессии, а хроническая гиперкортизолемиа приводит к формированию инсулинорезистентности, артериальной гипертензии, гиперпродукции стероидов, гипергликемии, гиперхолестеринемии, повышающих риск сердечно-сосудистых осложнений [4].

Таким образом, прямое патофизиологическое воздействие депрессии на сердечно-сосудистую систему приводит к развитию факторов риска атеросклероза. Применение антидепрессантов минимизирует опасные для жизни клинические проявления ишемической болезни сердца и формирование патологического стереотипа пищевого поведения [5].

Целью исследования явилось изучение специфической активности амитриптилина и профлуза-

ка на индуцированный МС у спонтанно гипертензивных животных.

Материалы и методы

Работа выполнена на крысах (самцы линии SHR), полученных из питомника лабораторных животных РАН Институт физиологии им. И. П. Павлова. Длительность акклиматизационного периода для всех животных составила 14 дней. Данные, полученные в этот период, характеризуют базовый уровень измеряемых показателей. До начала эксперимента все животные находились на стандартном рационе в течение 7 дней. В последний день 1-й недели были сформированы экспериментальные группы, каждая из которых включала две подгруппы по 4 головы: 1 — контроль артериального давления (АД); 2 — анализ крови (контроль метаболических сдвигов). Данное деление было неизбежным, поскольку забор крови является инвазивной процедурой, ведущей к нарушению целостности сосудистой стенки, что повлечет за собой искажения регистрируемых показателей АД. Интактная группа животных находилась на стандартном рационе, контрольная группа и группы, получавшие препараты исследования, — на рационе «диета кафетерия», сбалансированном в соответствии с Current Protocols in Pharmacology (2005) Animal Models of Disease (Contributed by Petter Hedlund, Kenshi Matsumoto, Karl-Erik Andersson), содержащем 25–35 % жиров и 25–30 % легкоусвояемых углеводов в дополнение к стандартному рациону грызунов (табл. 1) [6]. С первого дня 13-й недели началось введение экспериментальных препаратов на фоне соблюдения «диеты кафетерия».

Введение исследуемых препаратов осуществляли внутривентрикулярно по 16,2 мг/кг и 1,7 мг/кг соответственно один раз в день утром на протяжении

Таблица 1. Фактическая «диета кафетерия» в сравнении с рационом вивария

Продукт	Калорийность, в день на 1 животное	Масса продукта, в день на 1 животное
Стандартный корм	25,7	8,3
Батон нарезной	21,6	8,2
Печенье витаминизированное «Юбилейное утреннее шоколадное»	21,6	4,7
Чипсы картофельные «Вологодские»	21,6	3,9
Крекер со вкусом сыра «Monster Munch»	21,6	4,3
Шоколад «Особый»	21,6	4,0
Итого	108 + 25,7	33,4

Таблица 2. Схема эксперимента на лабораторных крысах линии SHR

Номер группы	Количество животных	Описание группы	Доза, мг/кг	Рацион
1	4 + 4	Интактная — SHR (позитивный контроль)	0	Стандарт
2	4 + 4	Контрольная — SHR (негативный контроль)	0	«Диета кафетерия»
3	4 + 4	Амитриптилин	16,2	«Диета кафетерия»
4	4 + 4	Профлузак	1,7	«Диета кафетерия»

Таблица 3. Схема эксперимента и регистрируемые показатели

Регистрируемые показатели	Недели эксперимента													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
	Введение препаратов, недели*													
	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1
Стандартная диета	X	X												
«Диета кафетерия»			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Введение препаратов													X	X
Контроль АД	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Масса тела	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Глюкоза		X										X	X	X
Глюзотолерантный тест		X										X	X	X
ОХС, ТГ, ХС ЛПНП		X										X		X
Тест «открытое поле»		X										X	X	X
Тест «темно-светлая камера»		X										X	X	X
Оценка висцерального жирового депо														X
Масса надпочечников														X
Морфология адипоцитов														X

Примечание: * — здесь и далее указаны недели эксперимента, дополнительно в скобках будут указаны недели введения препаратов, например 13 (1).

пяти недель. Контрольная группа получала плацебо — вода дистиллированная в объеме 1 мл. Дозы исследуемых препаратов приведены в таблице 2.

Схема эксперимента и регистрируемые параметры приведены в таблице 3.

Таким образом, у животных оценивали массу тела, АД — еженедельно; уровень глюкозы, ХС, ТГ, ХС-ЛПНВ, ХС-ЛПВП — на 2, 12, 14-й неделях эксперимента, ГТТ — на 12-й неделе (до начала введения исследуемых препаратов), когда происходило развитие патологии, также на 13-й и 14-й не-

делях во время введения исследуемых препаратов на фоне сформированной патологии. В последний день 14-й недели проводили оценку всех показателей с последующей эвтаназией животных и дополнительной оценкой висцерального жирового депо, морфометрией адипоцитов и морфометрией печени.

Взвешивание животных проводили на механических весах серии ВЛКТ – 5 (ГОСТ 24104–88). Предел взвешивания — 3/1,5 кг, цена деления — 0,5/1 г, класс точности — средний.

Определение уровня глюкозы проводили при помощи глюкометра OneTouch Horizon фирмы «Lifescan» (США). Метод определения глюкозы электрохимический, на основе биосенсорного глюкозооксидазного принципа. Линейный диапазон измерения 1,1–33,3 ммоль/л.

ГТТ проводили натощак (после 12 часов голодания), оценивали начальный уровень глюкозы. Затем животным внутривенно вводили раствор глюкозы, приготовленный из расчета 75 мг/кг массы тела человека. Далее концентрацию глюкозы определяли через 30, 60 и 90 мин при помощи глюкометра OneTouch Horizon фирмы «Lifescan» (США).

Для определения липидного спектра (ХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП) у животных из хвостовой вены отбирали не менее 700 мкл цельной крови. После чего пробы центрифугировали в течение 10 минут со скоростью 3000 об/мин. В полученной сыворотке проводили определение показателей липидного спектра при помощи биохимических методов с использованием соответствующих тест-наборов фирмы «BioSystems» (Испания) на биохимическом автоматическом анализаторе А-25.

При подготовке животного к процедуре измерения АД были использованы нагревательные пластины для создания температуры комфорта и минимализации стрессорных влияний при фиксации животного в рестрейнере. Измерительный прибор и нагревательные пластины включались за 30–60 минут до начала базовых измерений АД перед введением препарата. Одновременно четыре животных из группы помещались в фиксирующие домики, располагались на поверхности нагревательной пластины, покрытой слоем из 5–10 бумажных салфеток с целью гигиены и для исключения непосредственного контакта нагревательных элементов с материалом фиксирующего домика. Для создания комфортного освещения помещенные на пластину животные накрывались хлопчатобумажной плотной материей и находились в таких условиях 10–15 минут. После подготовительного этапа одно из животных в рестрейнере помещалось на отдельный нагревательный столик ($t = 37 \pm 10$ °С), накрывалось плотной тканью, в течение 3-х минут акклиматизировалось в данных условиях. На проксимальный отдел хвоста налагалась нагнетательная манжета со встроенным датчиком, ниже — ультразвуковой датчик измерения АД. После фиксации манжеты и датчиков в персональном компьютере открывалось окно программы LabChart 7. Воздух в манжету нагнетался после нажатия кнопки «Start/stop» в системе измерения АД у крыс (AD Instruments, Австралия). Прибор сертифицирован по правилам Good Laboratory Practice (GLP).

Для определения общей массы висцерального жира непосредственно после эвтаназии был отобран материал из мезентериальной, эпидидимальной и параренальной областей. Для определения средней площади адипоцитов материал из эпидидимальной области фиксировали в 10 %-ом растворе нейтрального забуференного формалина, обезжизняли в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин. Изготавливали препараты с толщиной среза 4–6 мкм и окрашивали гематоксилин-эозином. Измерение площади адипоцитов производили с помощью программного обеспечения Видео-Тест-Размер. С помощью микроскопа Axio scope A1 и цифровой камеры AxioCam ICc 1 (Karl Zeiss, Германия) выполняли 15 микрофотографий жировой клетчатки от одного животного.

Оценка влияния препаратов на поведение животных в новых (стрессогенных) условиях и условиях переменной стрессогенности (при свободном выборе комфортных условий) проводилась при помощи установки «открытое поле» и «темно-светлая камера». Тест «открытое поле» позволяет оценить выраженность и динамику отдельных поведенческих элементов, уровень эмоционально-поведенческой реактивности животного, стратегию исследовательского/оборонительного поведения, привыкание. Проводилась оценка таких показателей, как общее число вертикальных стоек (сумма пристеночных и центральных стоек), количество пересечений квадратов, наличие болюсов и мочеиспусканий. Установка «темно-светлая камера» позволяет оценить предпочтение темноты/света, выраженность и динамику поведения «выглядывания», привыкание. В данном тесте регистрируются следующие параметры: время нахождения животного в светлой камере, время нахождения животного в темной камере, количество переходов из темной камеры в светлую, время пребывания животного в светлой камере до первого перехода в темную камеру.

Результаты исследования

При индукции МС в группах, получавших рацион «диета кафетерия», происходило статистически значимое увеличение массы тела к концу эксперимента на 5 % по отношению к интактным животным. На фоне применения исследуемых препаратов наблюдалось статистически значимое снижение массы тела по отношению к контрольной группе к концу эксперимента на 10 % и 8 % соответственно, что связано с подавлением аппетита в результате усиления серотонинергической передачи в пищевом центре и снижением потребления корма. В группе, получавшей препарат Профлузак,

Таблица 4. Динамика массы тела экспериментальных животных на фоне применения исследуемых препаратов, г, $M \pm m$

Неделя	Экспериментальные группы			
	Интактная n = 8**	Контроль n = 8	Амитриптилин n = 8**	Профлузак n = 8**
1	396 ± 3	390 ± 2	390 ± 3	393 ± 3
12	401 ± 3	420 ± 2°	422 ± 4°	423 ± 4°
13(1)	401 ± 3	422 ± 2°	398 ± 4×	403 ± 4×
14(2)	401 ± 3	425 ± 2°	383 ± 7×	391 ± 3°×

Примечания: ° — различия статистически значимы по сравнению с интактной группой ($p < 0,05$); × — различия статистически значимы по сравнению с группой контроль ($p < 0,05$); ** — здесь и далее в интактной группе с 13-й недели эксперимента — 7 животных; в группе, получавшей амитриптилин, с 8-й недели — 7 животных, с 13-й недели — 3 животных; в группе, получавшей профлузак, с 14-й недели — 6 животных.

Таблица 5. Динамика систолического АД у животных на фоне применения исследуемых препаратов, мм. рт. ст., $M \pm m$

Неделя	Экспериментальные группы			
	Интактная n = 4	Контроль n = 4	Амитриптилин n = 4***	Профлузак n = 4***
1	192 ± 5	194 ± 5	201 ± 2	199 ± 6
12	214 ± 3	200 ± 3	211 ± 2	203 ± 3
13(1)	206 ± 1	208 ± 7	212 ± 2°	200 ± 1
14(2)	210 ± 1	204 ± 5	210 ± 5°	208 ± 8

Примечания: ° — различия статистически значимы по сравнению с интактной группой ($p < 0,05$); *** — здесь и далее в группе, получавшей амитриптилин, с 8-й недели эксперимента — 3 животных, с 13-й недели — 2 животных; в группе, получавшей профлузак, с 14-й недели — 3 животных.

Таблица 6. Динамика диастолического АД у животных на фоне применения исследуемых препаратов, мм. рт. ст., $M \pm m$

Неделя	Экспериментальные группы			
	Интактная n = 4	Контроль n = 4	Амитриптилин n = 4***	Профлузак n = 4***
1	111 ± 4	101 ± 4	106 ± 2	102 ± 6
12	97 ± 2	97 ± 5	101 ± 4	89 ± 3
13(1)	96 ± 2	91 ± 4	94 ± 3	92 ± 2
14(2)	97 ± 2	94 ± 2	95 ± 8	101 ± 6

Примечание: *** $p < 0,05$ по сравнению с интактной группой.

отмечено статистически значимое снижение массы тела по отношению к интактной группе животных на 3 % к концу эксперимента (табл. 4).

При моделировании МС ожидаемого увеличения систолического (САД) и диастолического АД не наблюдалось. В группе, получавшей амитриптилин,

отмечалось эпизодическое статистически значимое повышение САД, что, вероятнее всего, связано с побочным эффектом препарата, обуславливающим нестабильность гемодинамики (табл. 5, 6).

При применении рациона «диета кафетерия» в группе контроля наблюдалось статистически зна-

чимое увеличение уровня глюкозы натощак, сохраняющееся до конца эксперимента, а также нарушение толерантности к глюкозе, о чем свидетельствуют показатели ГТТ на 12-й неделе эксперимента. На фоне приема исследуемых препаратов нормализации углеводного обмена не происходило (табл. 7, 8).

Таблица 7. Динамика уровня глюкозы в периферической крови экспериментальных животных, ммоль/л, М ± m

Группы	Недели эксперимента			
	2	12	13 (1)	14 (2)
Интактная, n = 4	3,9 ± 0,2	4,4 ± 0,2	3,9 ± 0,3	4,0 ± 0,1
Контроль, n = 4	4,1 ± 0,3	6,9 ± 0,0°	6,8 ± 0,2°	7,2 ± 0,9°
Амитриптилин, n = 4	3,5 ± 0,2	6,8 ± 0,3°	7,1 ± 0,2°	7,3 ± 0,1°
Профлузак, n = 4	3,7 ± 0,2	6,5 ± 0,2°	7,1 ± 0,3°	7,1 ± 0,1°

Примечания: ° — различия статистически значимы по сравнению с интактной группой (p < 0,05); × — различия статистически значимы по сравнению с группой контроль (p < 0,05).

Таблица 8. Динамика ГТТ теста в периферической крови экспериментальных животных, ммоль/л, М ± m

«Диета кафетерия»/ (применение препаратов, недели)	Время наблюдения, мин	Недели эксперимента			
		Интактная, n = 4***	Контроль, n = 4	Амитриптилин, n = 4***	Профлузак, n = 4***
2	0	3,9 ± 0,2	4,1 ± 0,3	3,5 ± 0,2	3,7 ± 0,2
	30	4,8 ± 0,3	5,2 ± 0,2	4,4 ± 0,1	5,0 ± 0,2
	60	5,3 ± 0,3	5,8 ± 0,2	5,2 ± 0,2	5,7 ± 0,2
	90	5,0 ± 0,4	6,2 ± 0,2	5,8 ± 0,2	5,8 ± 0,3
12	0	4,4 ± 0,2	6,9 ± 0,0°	6,8 ± 0,3°	6,5 ± 0,2°
	30	5,6 ± 0,2	7,7 ± 0,3°	7,8 ± 0,2°	7,5 ± 0,2°
	60	6,7 ± 0,2	9,2 ± 0,4°	8,4 ± 0,2°	8,3 ± 0,1°
	90	6,7 ± 0,2	10,7 ± 0,3°	9,4 ± 0,2°×	9,8 ± 0,4°
13 (1)	0	3,9 ± 0,3	6,8 ± 0,2°	7,1 ± 0,2°	7,1 ± 0,3°
	30	4,7 ± 0,3	9,6 ± 0,9°	8,5 ± 0,1°	10,1 ± 1,7
	60	6,5 ± 0,3	10,1 ± 0,6°	9,2 ± 0,1°	12,6 ± 1,3°
	90	6,2 ± 0,1	11,4 ± 1,1°	9,7 ± 0,1°	13,7 ± 1,5°
14 (2)	0	4,0 ± 0,1	7,2 ± 0,9°	7,3 ± 0,1°	7,1 ± 0,1°
	30	4,7 ± 0,2	8,2 ± 0,8°	8,7 ± 0,1°	9,3 ± 0,5°
	60	5,4 ± 0,3	9,2 ± 0,6°	9,5 ± 0,1°	12,1 ± 1,5°
	90	4,6 ± 0,1	8,5 ± 0,6°	9,5 ± 0,2°	12,9 ± 1,9°

Примечания: ° — различия статистически значимы по сравнению с интактной группой (p < 0,05); × — различия статистически значимы по сравнению с группой контроль (p < 0,05).

При анализе липидного спектра наблюдалась тенденция к увеличению уровня ХС в сыворотке крови экспериментальных животных более $2,0 \pm 0,1$ ммоль/л при норме для крыс линии SHR до 2 ммоль/л [7]. Достоверной динамики показателей ХС, ТГ, ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП на фоне применения антидепрессантов не отмечалось (табл. 9, 10).

На фоне применения рациона «диета кафетерия» у контрольных животных наблюдалось статистически значимое увеличение массы висцерального жира по отношению к интактной группе. При применении препаратов Амитриптилин и Профлузак масса висцерального жира была статистически значимо меньше по отношению к группе контроля. У контрольных животных не отмечалось статистически значимое увеличение площади адипоцитов по отношению к интактной группе. У животных,

получавших антидепрессанты, не происходило статистически значимых изменений площади адипоцитов (табл. 11). Таким образом, применение рациона «диета кафетерия» способствовало накоплению жира в висцеральном депо за счет активной пролиферации адипоцитов, поскольку статистически значимого увеличения площади адипоцитов не отмечалось.

При анализе поведения в новых условиях у контрольных животных наблюдалось статистически значимое увеличение посещения квадратов по отношению к интактной группе. На фоне применения исследуемых препаратов не отмечалось статистически значимых изменений в поведении животных (табл. 12). При оценке поведения животных в условиях переменной стрессогенности на фоне применения антидепрессантов наблюдалось ста-

Таблица 9. Динамика уровня ХС и ТГ в сыворотке крови экспериментальных животных, ммоль/л, $M \pm m$

Недели эксперимента	Показатели сыворотки крови	Группа			
		Интактная, n = 4***	Контроль, n = 4	Амитриптилин, n = 4***	Профлузак, n = 4***
1	ХС	$1,2 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,3$
	ТГ	$0,70 \pm 0,20$	$0,50 \pm 0,10$	$0,50 \pm 0,10$	$0,90 \pm 0,20$
12	ХС	$1,8 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,1$
	ТГ	$1,90 \pm 0,20$	$2,20 \pm 0,20$	$2,20 \pm 0,20$	$2,10 \pm 0,04$
14 (2)	ХС	$2,1 \pm 0,3$	$2,6 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,2$	$2,2 \pm 0,2$
	ТГ	$1,10 \pm 0,10$	$1,70 \pm 0,40$	$1,70 \pm 0,10$	$1,30 \pm 0,20$

Примечания: ° — различия статистически значимы по сравнению с интактной группой ($p < 0,05$); × — различия статистически значимы по сравнению с группой контроль ($p < 0,05$).

Таблица 10. Динамика уровня ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП в сыворотке экспериментальных животных, ммоль/л, $M \pm m$

Группа	Недели эксперимента					
	1		12		14 (2)	
	ЛПНП	ЛПВП	ЛПНП	ЛПВП	ЛПНП	ЛПВП
Интактная, n = 4***	$0,60 \pm 0,10$	$0,30 \pm 0,04$	$0,60 \pm 0,13$	$0,60 \pm 0,10$	$1,1 \pm 0,2$	$0,50 \pm 0,10$
Контроль, n = 4	$0,60 \pm 0,20$	$0,30 \pm 0,10$	$0,40 \pm 0,10$	$0,60 \pm 0,02$	$1,1 \pm 0,2$	$0,70 \pm 0,02$
Амитриптилин, n = 4***	$0,30 \pm 0,04$	$0,40 \pm 0,06$	$0,40 \pm 0,10$	$0,60 \pm 0,03$	$1,2 \pm 0,2$	$0,50 \pm 0,03$
Профлузак, n = 4***	$0,60 \pm 0,30$	$0,30 \pm 0,10$	$0,50 \pm 0,10$	$0,70 \pm 0,04$	$1,0 \pm 0,2$	$0,60 \pm 0,10$

Примечания: ° — различия статистически значимы по сравнению с интактной группой ($p < 0,05$); × — различия статистически значимы по сравнению с группой контроль ($p < 0,05$).

статистически значимое уменьшение количества переходов из светлой камеры в темную по отношению к контрольным животным, а также снижение времени нахождения животных в светлой камере до первого перехода в темную по отношению к интактной группе животных (табл. 13). Полученные данные вероятно связаны с использованием препаратов Амитриптилин и Профлузак в максимальных суточных дозах, что привело к развитию побочных или токсических эффектов исследуемых препаратов на центральную нервную систему.

Обсуждение и заключение

При моделировании МС с применением высококалорийного рациона «диета кафетерия» на спонтанно гипертензивных животных удалось получить патологию по клиническим показателям близкую к МС у человека. Полученное состояние

у животных сопровождалось высоким САД, устойчивой гипергликемией, висцеральным ожирением.

В ходе эксперимента отмечен выраженный антибулимический эффект исследуемых препаратов Амитриптилина и Профлузака, что проявилось в снижении потребления корма на 77 % и 59 % соответственно. На фоне применения антидепрессантов отмечалось уменьшение массы тела на 10 % и 8 % соответственно. Вместе с тем исследуемые препараты не оказали нормализующего эффекта на углеводный и липидный обмен, показатели АД, а также на поведенческую активность животных в условиях развития МС.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Таблица 11. Биометрические показатели липидного обмена

Группа	Массовый коэффициент висцерального жира	Площадь адипоцитов, мм ²
Интактная, n = 8**	2,16 ± 0,15	0,044 ± 0,004
Контроль, n = 8**	4,49 ± 0,28°	0,050 ± 0,005
Амитриптилин, n = 8**	2,36 ± 0,45×	0,037 ± 0,003
Профлузак, n = 8**	2,61 ± 0,30×	0,050 ± 0,002

Примечания: ° — различия статистически значимы по сравнению с интактной группой (p < 0,05); × — различия статистически значимы по сравнению с группой контроль (p < 0,05).

Таблица 12. Динамика поведения экспериментальных животных в «открытом поле», М ± m

Регистрируемые показатели	Недели эксперимента	Группы			
		Интактная, n = 8**	Контроль, n = 8	Амитриптилин, n = 8**	Профлузак, n = 8**
Число всех вертикальных стоек	2	14 ± 3	16 ± 3	17 ± 2	17 ± 2
	12	13 ± 3	16 ± 2	18 ± 3	18 ± 2
	13 (1)	11 ± 3	13 ± 3	5 ± 4	7 ± 2
	14 (2)	8 ± 2	9 ± 2	10 ± 5	8 ± 1
Посещения квадратов	2	31 ± 5	36 ± 5	40 ± 4	41 ± 4
	12	27 ± 4	36 ± 6	42 ± 4°	41 ± 4°
	13 (1)	27 ± 4	45 ± 7	29 ± 15	35 ± 5
	14 (2)	22 ± 7	38 ± 5	38 ± 12	47 ± 5°

Примечания: ° — различия статистически значимы по сравнению с интактной группой (p < 0,05); × — различия статистически значимы по сравнению с группой контроль (p < 0,05).

Таблица 13. Динамика поведения экспериментальных животных в «темно-светлой камере»,
M ± m

Регистрируемые показатели	Недели эксперимента	Экспериментальные группы			
		Интактная, n = 8**	Контроль, n = 8	Амитриптилин, n = 8**	Профлузак, n = 8**
Время нахождения в светлой камере	2	136 ± 18	123 ± 14	156 ± 8	123 ± 9
	12	108 ± 18	109 ± 13	130 ± 16	97 ± 6
	13 (1)	82 ± 19	91 ± 15	63 ± 19	83 ± 21
	14 (2)	80 ± 13	67 ± 8	78 ± 15	81 ± 26
Время нахождения в темной камере	2	164 ± 18	178 ± 14	144 ± 8	177 ± 9
	12	193 ± 18	192 ± 13	170 ± 16	203 ± 6
	13 (1)	218 ± 19	209 ± 15	237 ± 19	217 ± 21
	14 (2)	220 ± 13	233 ± 8	222 ± 15	219 ± 26
Количество переходов	2	7 ± 1	7 ± 1	9 ± 1	8 ± 1
	12	6 ± 1	8 ± 1	7 ± 1	7 ± 1
	13 (1)	6 ± 1	7 ± 1	4 ± 1×	4 ± 1×
	14 (2)	6 ± 1	8 ± 1	5 ± 1×	5 ± 1×
Время нахождения в светлой камере до первого посещения темной камеры	2	22 ± 3	18 ± 4	33 ± 10	27 ± 3
	12	29 ± 6	19 ± 5	30 ± 10	14 ± 3
	13 (1)	21 ± 3	14 ± 6	10 ± 2°	11 ± 3°
	14 (2)	10 ± 4	4 ± 1	13 ± 9	6 ± 2

Примечания: ° — различия статистически значимы по сравнению с интактной группой ($p < 0,05$); × — различия статистически значимы по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$).

Список литературы / References:

- Uspensky YuP, Balukova EV. Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome. Training Manual for Doctors. St. Petersburg: Tactic-Studio, 2014. p.27. In Russian [Успенский Ю. П., Балукова Е. В. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром. Учебно-методическое пособие для врачей. СПб.: Тактик-Студио, 2014. с. 27].
- Oganov RG, Perova NV, Metelskaya VA. The Combination of the Components of the Metabolic Syndrome is Associated with a High Risk of Atherosclerotic Diseases. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika=Cardiovascular Therapy and Prevention. 2004;3(1): 56–59. In Russian [Оганов Р. Г., Перова Н. В., Метельская В. А. Сочетание компонентов метаболического синдрома связано с высоким риском атеросклеротических заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004;3(1): 56–59].
- Simanenko VI, Uspensky YuP. From the Theory of Psychosomatic Medicine to Therapeutic Practice. Medline-Express. 2006;4(187):3–7. In Russian [Симаненков В. И., Успенский Ю. П. От теории психосоматической медицины — к терапевтической практике. Медлайн-экспресс. 2006;4(187):3–7].
- Ozdoeva LD, Nebieridze DV, Pogosova GV. Interrelation of Risk Factors of Atherosclerosis and Anxiety-depressive States in Men from Unorganized Population. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika=Cardiovascular therapy and prevention. 2003;1:59–64. In Russian [Озоева Л. Д., Небиеридзе Д. В., Погосова Г. В. Взаимосвязь факторов риска атеросклероза и тревожно-депрессивных состояний у мужчин из неорганизованной популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003;2(1):59–64].
- Manuck SB, Olsson G, Hjemdahl P et al. Does Cardiovascular Reactivity to Mental Stress Have Prognostic Value in Postinfarction Patients? A Pilot Study. Psychosom Med. 1992;54(1):102–108.
- Hedlund P, Matsumoto K, Andersson K. Animal Models of Erectile Dysfunction. Current Protocols in Pharmacology. 2005. 29: 5.41.1-5.41.22.
- Malinin ML, Tikhomirova EI, Obukh LB et al. Sexual Differences in Blood Biochemical Parameters in Different Types of Laboratory Animals. News of Saratov University. New series. Series: Chemistry. Biology. Ecology=Izvestija Saratovskogo universiteta. Novaja serija. Serija: Himija. Biologija. Jekologija. 2008;7(1):51–54. In Russian [Малинин М. Л., Тихомирова Е. И., Обух Л. Б. и др. Половые различия по биохимическим показателям крови у разных видов лабораторных животных. Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2008;8(1):51–54].

Информация об авторах:

Успенский Юрий Павлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии им. В. А. Вальдмана ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России;

Балукова Екатерина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России;

Макаров Валерий Геннадьевич, д.м.н., профессор, генеральный директор ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации»;

Макарова Марина Николаевна, д.м.н., заместитель директора по науке ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации»;

Ковалева Мария Александровна, к.б.н., руководитель научно-методической группы, ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации».

Author information:

Uspensky Yury P., PhD, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy n.a. prof. V.A. Valdmana Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Professor of the Department of Internal Diseases Faculty of Dentistry Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Balukova Ekaterina V., MD, PhD, Assistant professor of the Department of Internal Diseases of the Faculty of Dentistry Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Makarov Valery G., PhD, Professor, General Director of St. Petersburg Institute of Pharmacy;

Makarova Marina N., PhD, Deputy Director for Science of St. Petersburg Institute of Pharmacy;

Kovaleva Maria A., PhD, Head of the Scientific and Methodological Group of St. Petersburg Institute of Pharmacy.

ПОСТ-РЕЛИЗ
10 апреля 2019



НАСБИО
национальная ассоциация биобанков
и специалистов по биобанкингованию

9 апреля в Москве в рамках XXVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство» состоялась конференция первой в России Национальной ассоциации биобанков и специалистов по биобанкингованию (НАСБио)

Вели конференцию

Оксана Михайловна Драпкина, президент НАСБио, директор ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины» МЗ РФ, член-корр. РАН (Москва)

Игорь Викторович Коробко, директор Департамента науки, инновационного развития и управления медико-биологическими рисками здоровью МЗ РФ, д.б.н. (Москва)

Всеволод Арсеньевич Ткачук, президент Общества регенеративной медицины, Декан Факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, академик РАН (Москва)

Андрей Дмитриевич Каприн, президент Ассоциации директоров центров и институтов онкологии и рентгенорадиологии стран СНГ и Евразии, генеральный директор НМИЦ радиологии МЗ РФ, академик РАН (Москва, Обнинск)

Сергей Владимирович Анисимов, директор по операциям ООО «Национальный БиоСервис», д.м.н. (Санкт-Петербург)

С вступительным словом и докладом, посвященным созданию НАСБио и роли биобанкингования в научно-медицинских исследованиях, в персонализированной медицине, выступила **Оксана Михайловна Драпкина**, президент НАСБио

Ассоциация биобанков НАСБио была организована в соответствии с задачей Министерства здравоохранения РФ по созданию к 2020 году в стране полноценной сети биобанков, депозитариев и коллекций биоматериалов. *«Создание Национальной ассоциации биобанков – необходимый этап развития медико-биологических научных исследований в России. Биобанкингование играет большую роль в развитии персонализированной медицины и снижении смертности в РФ в контексте Указов Президента Российской Федерации – отметила Президент НАСБио, директор ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины» член-корр. РАН Оксана Драпкина.*

Качество подобных исследований зависит от ряда факторов, включая сбор, транспортировки, пробоподготовки и хранения биобразцов. Эти процедуры преаналитического этапа должны быть выполнены в строгом соответствии с принятыми стандартами, только это позволит получить корректные результаты исследований. Входящие в Ассоциацию биобанки, используя общее информационное поле, смогут внедрить в практику всех биобанков стандарты пробоподготовки и надежного длительного хранения биообразцов в требуемых условиях, считают в НАСБио.

Объединенные в общую систему российские биобанки, позволят накапливать необходимое количество биообразцов для научных исследований в самых разных областях биомедицинской науки. Кроме того, Ассоциация позволит решать этические и правовые вопросы, связанные со сбором и хранением биообразцов и большого объема информации. На основании анализа данных в перспективе можно будет составлять индивидуальный генетический паспорт пациентов, реализовывать принципы персонализированной медицины.

«Необходимо объединять усилия биобанков и специалистов в области биобанкингования. Цель НАСБио – развитие сети биобанков в России, оказание специализированных и образовательных услуг в области биобанкингования, а также содействие в разработке и реализации научных и практических проектов, связанных с использованием фондов и инфраструктуры биобанков», – сказала Оксана Драпкина.

Как катализатор медико-биологических исследований биобанкингование отвечает задачам Национальной технологической инициативы (НТИ), считает генеральный директор «Национальный БиоСервис» Виталий Пруцкий. Он сообщил, что в «дорожную карту» НТИ Хелснет уже входит проект по созданию платформы и технологий сетевых биобанков тканей и клеточных линий в 5 регионах РФ. Проект будет реализован на базе комплексного сервисного продукта «Национальный БиоСервис» (НБС). Для трансляции потенциала биобанков в реальные R&D будут использованы широкие ресурсы

и инфраструктура партнеров НБС: оборудованные лаборатории, центры хранения и мониторинга, клинические организации, экспертная работа ряда научных команд и др.

О значении биобанкирования и генетических исследований в борьбе с онкологическими заболеваниями рассказала руководитель отдела лабораторной медицины МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России Людмила Гривцова, отметив особую важность создания стандартизированных коллекций биоматериалов онкологических больных. «Биобанки и создание систематизированных коллекций биологического материала – ключевой инструмент поиска новых биомаркеров и мишеней лекарственной терапии рака», – сообщила она. Особое внимание в выступлении было обращено на заметное отставание России от стран Европы и США по числу биобанков и онкобиобанков в частности и важности дальнейшего развития биобанкирования в нашей стране. Приоритетным направлением развития данной инфраструктуры в контексте Указов Президента Российской Федерации является биобанкирование в онкологии, научная и техническая база для которого уже созданы на базе НМИЦ радиологии Минздрава России под руководством генерального директора НМИЦ радиологии Минздрава России, академика РАН, главного внештатного онколога Минздрава России Андрея Каприна.

В ходе проведения заседания Андреем Каприным и генеральным директором «Национальный БиоСервис» Виталием Пруцким был подписан договор о совместной работе в области биобанкирования.

О проблемах, которые необходимо решить для развития биобанкирования в России, рассказала заместитель директора по перспективному развитию медицинской деятельности НМИЦ Профилактической медицины Анастасия Шаталова. По ее словам, барьерами выступают отсутствие единых стандартов при работе с биообразцами и хранении информации, отсутствие четкого правового поля, налаженных и разносторонних связей в области обмена данными. *«Все это вызвало необходимость внедрения единых стандартов биобанкирования и системы менеджмента качества, призванной контролировать выполнение стандартов. Стандартизация всех этапов позволит не только обеспечить высокое качество образцов данных и согласованность действий участников процесса, но и интегрироваться в мировую сеть»*, – отметила специалист.

На конференции НАСБио выступили известные международные эксперты в области биобанкирования.

Проф. Дэниел Симеон-Дубах, председатель Комитета по стандартам Международного общества биологических и экологических репозиториях (ISBER), компания MedService (Швейцария), рассказал о современном глобальном статусе биобанкинга и перспективах дальнейшего развития этого важного направления. Проф. Янн Джоли, научный директор Центра геномики и политики Университета Макгилла, член комитета ЮНЕСКО (Канада) подробно остановился на взаимодействии биобанков с партнерами, международном обмене и жизненном цикле биобанков.

«Контроль качества биообразцов — необходимый инструмент в работе биобанков. По ряду критериев важно определять состояние материалов с помощью специальных маркеров. Однако даже в Европе не все лаборатории имеют представление о маркировках качества биоматериалов. В этом вопросе нам также необходимо обмениваться опытом и решать поставленные задачи», – считает руководитель группы «Качество Биологического материала» биобанка Люксембурга (IBBL, Integrated BioBank of Luxembourg) Ольга Кофанова.

Интересное сообщение об особенностях поддержки температурного режима в различных моделях морозильных камер сделал исполнительный директор НАСБио, директор по развитию бизнеса компании Квадрос-Био, А.И. Муравьев.

Зав. лабораторией репарации и регенерации тканей Института регенеративной медицины Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова (Москва), А.Ю. Ефименко, рассказала о значении биобанкирования для развития регенеративной медицины и о проекте Московского университета «Ноев Ковчег».

Сообщение о биобанке в структуре научного парка Санкт-Петербургского государственного университета, о новых возможностях, открывающихся для ученых при использовании такой структуры, сделал и.о. директора РЦ «Биобанк» СПбГУ, К.В. Волков.

В завершение подвел итог конференции и дал оценку направлению биобанкирования в России, подчеркнув важность и перспективность деятельности НАСБио для развития этого направления в самых разных областях биомедицины, президент Общества регенеративной медицины, академик Всеволод Арсеньевич Ткачук.

В обсуждении проблем и задач, стоящих перед НАСБио и биобанкированием в России приняли участие специалисты из Москвы, Санкт-Петербурга, Ростова-на-Дону, Кемерово.

Государственные учреждения и коммерческие структуры - участники организации НАСБио:

ФГБУ «НМИЦ Профилактической медицины» Минздрава России

ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России

ФГБУ "Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи" Минздрава России

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»

ООО «Национальный БиоСервис»

ООО «Квадрос-Био»

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

Санкт-Петербургский государственный университет

ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Минздрава России

ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России

ФГБУ «НМИЦ Акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»

СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»

ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России

НИКИ Педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева

ФГБУН Институт цитологии РАН

ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России

ФГБУН "Национальный научный центр морской биологии им. А.В. Жирмунского» Дальневосточного отделения РАН (ННЦМБ ДВО РАН)

ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России

АНО "Биобанк Северной Евразии"

Контакты: www.biobanking.ru, biobank@gnicpm.ru

+7(499)5536989 секретарь НАСБио, Борисова Анна

Президент НАСБио



О.М. Драпкина