

ISSN 2072-0831 (print)
ISSN 2307-9428 (online)

В мире научных открытий

Том 10, №5, 2018

Научный журнал

Электронная версия
журнала размещена
на сайте
discover-journal.ru

Журнал включен
в Перечень ВАК
ведущих рецензируемых
научных журналов

Журнал основан в 2008 г.
ISSN 2072-0831
Импакт-фактор
РИНЦ 2016 = 0,169

Главный редактор – **О.Л. Москаленко**

Зам. глав. редактора – **А.П. Анисимов, Л.Н. Медведев, З.П. Оказова**

Шеф-редактор – **Я.А. Максимов**

Выпускающие редакторы – **Д.В. Доценко, Н.А. Максимова**

Корректор – **С.Д. Зливко**

Компьютерная верстка, дизайн – **Р.В. Орлов**

Технический редактор – **Ю.В. Бяков**

Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture

Volume 10, №5, 2018

Scientific Journal

The electronic
version takes place
on a site
discover-journal.ru

The journal is in the list of leading
peer-reviewed scientific journals
and editions, approved by Higher
Attestation Commission

Founded 2008
ISSN 2072-0831
RSCI IF (2016) = 0,169

Editor-in-Chief – **O.L. Moskalenko**

Deputy Editors – **A.P. Anisimov, L.N. Medvedev, Z.P. Okazova**

Chief Editor – **Ya.A. Maksimov**

Managing Editors – **D.V. Dotsenko, N.A. Maksimova**

Language Editor – **S.D. Zlivko**

Design and Layout – **R.V. Orlov**

Support Contact – **Yu.V. Byakov**

Красноярск, 2018

Научно-Инновационный Центр

Krasnoyarsk, 2018

Science and Innovation Center Publishing House

12+

Издательство «Научно-инновационный центр»

ISSN 2072-0831

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР)

ПИ № ФС 77-39604 от 26 апреля 2010 г.

В мире научных открытий. Красноярск: Научно-инновационный центр, 2018. Том 10, № 5. 152 с.

Периодичность – 4 выпуска в год.

Журнал включен в Реферативный журнал и Базы данных ВИНИТИ РАН: <http://catalog.viniti.ru/>, а также в международную реферативную базу данных и систему цитирования Agri, Chemical Abstracts.

Решением Президиума Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки России журнал «В мире научных открытий» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals directory» в целях информирования мировой научной общественности.

Журнал представлен в ведущих библиотеках страны, в Научной Электронной Библиотеке (НЭБ) – головном исполнителе проекта по созданию Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) и имеет импакт-фактор Российского индекса научного цитирования (ИФ РИНЦ).

Статьи, поступающие в редакцию, рецензируются. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несут авторы публикаций. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов материалов. При перепечатке ссылка на журнал обязательна.

Правила для авторов доступны на сайте журнала: <http://discover-journal.ru/guidelines.html>

Адрес редакции, издателя и для корреспонденции:
660127, г. Красноярск, ул. 9 Мая, 5 к. 192
E-mail: open@nkras.ru
<http://discover-journal.ru/>

Подписной индекс в объединенном каталоге «Пресса России» – 94089.

Подписной индекс в каталоге периодических и сетевых изданий «Сиб-Пресса» – 94089.

Учредитель и издатель: Издательство ООО «Научно-инновационный центр»

Свободная цена

© Научно-инновационный центр, 2018

Члены редакционной коллегии

Балакирев Николай Александрович, доктор сельскохозяйственных наук, академик РАН, профессор, проректор по науке и инновациям, зав. кафедрой мелкого животноводства (федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина», Москва, Российская Федерация)

Батырбекова Светлана Есимбековна, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник (Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан)

Бахрушин Владимир Евгеньевич, доктор физико-математических наук, профессор, заместитель директора Института информационных и социальных технологий, заведующий кафедрой системного анализа и высшей математики (Классический приватный университет, Запорожье, Украина)

Буко Вячеслав Ульянович, доктор биологических наук, профессор, зав. отделом биохимической фармакологии (Институт биохимии биологически активных соединений АН Беларуси, Гродно, Республика Беларусь)

Василенко Виталий Николаевич, доктор технических наук, доцент, декан технологического факультета (Воронежский государственный университет инженерных технологий, Воронеж, Российская Федерация)

Глотов Александр Гаврилович, доктор ветеринарных наук, профессор, заведующий лабораторией биотехнологии, главный научный сотрудник (Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий Российской академии наук, Новосибирская область, пос. Краснообск, Российская Федерация)

Игнатова Ирина Акимовна, доктор медицинских наук, профессор ЛОР кафедры КГМУ им В.Ф. Войно-Ясенецкого; ведущий научный сотрудник лаборатории "Клинической патофизиологии" ФИЦ КНЦ СО РАН; руководитель лаборатории "Инновационных методов обследования и коррекции сенсорных систем человека" КГПУ им. В.П. Астафьева (Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации; Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева», Красноярск, Российская Федерация)

Казакова Алия Сабировна, доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой агробиотехнологии (Азово-Черноморский инженерный институт ФГБОУ ВО Донской ГАУ, Зерноград, Российская Федерация)

Козлов Василий Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения (Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация)

Лесовская Марина Игоревна, доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры экономики и агробизнеса (Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный аграрный университет»), Красноярск, Российская Федерация)

Лисняк Анатолий Анатольевич, кандидат сельскохозяйственных наук, доцент, старший научный сотрудник, заведующий лабораторией лесного почвоведения УкрНИИЛХА; доцент кафедры экологии и неоэкологии ХНУ (Украинский научно-исследовательский институт лесного хозяйства и агролесомелиорации им. Г.Н. Высоцкого (УкрНИИЛХА); Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина (ХНУ), Харьков, Украина)

Манчук Валерий Тимофеевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель института (Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск, Российская Федерация)

Мойсеёнок Андрей Георгиевич, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси, заведующий Отделом витаминологии инутрицевтики ГП "Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси" (Гродно), главный научный сотрудник Отдела питания НПЦ НАН Беларуси по продовольствию (Минск) (Национальная академия наук Беларуси, Республика Беларусь)

Музурова Людмила Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры анатомии человека (Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Российская Федерация)

Науанова Айнаш Пахуашовна, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник (Казахский агротехнический университет им. С. Сейфуллина, Астана, Республика Казахстан)

Никитюк Дмитрий Борисович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор (Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Российская Федерация)

Придачук Максим Петрович, доктор экономических наук, профессор, заместитель директора (Волгоградский филиал РАНХиГС, Волгоград, Российская Федерация)

Прошин Дмитрий Иванович, кандидат технических наук, руководитель отдела перспективных разработок (Bell Integrator, Пенза, Российская Федерация)

Пуликов Анатолий Степанович, доктор медицинских наук, профессор, отличник здравоохранения РФ, главный научный сотрудник группы функциональной морфологии клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей (Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск, Российская Федерация)

Полунина Наталья Валентиновна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, экономики здравоохранения (федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация)

Рапопорт Жан Жозефович, доктор медицинских наук, профессор, отличник здравоохранения СССР, заслуженный изобретатель СССР, почетный профессор НИИ МПС; консультант (Больничная касса "Леумит", Хайфа, Израиль)

Рахимов Александр Имануилович, доктор химических наук, профессор, профессор по кафедре «Органическая химия» (Волгоградский государственный технический университет, Волгоград, Российская Федерация)

Рахимова Надежда Александровна, доктор химических наук, профессор (Волгоградский государственный технический университет, Волгоград, Российская Федерация)

Родин Игорь Алексеевич, доктор ветеринарных наук, профессор, профессор кафедры анатомии, ветеринарного акушерства и хирургии (федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина», Краснодар, Российская Федерация)

Романенко Валерий Александрович, доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры физиологии человека и животных (ГОУ ВПО «Донецкий национальный университет», Донецк, ДНР)

Рожко Татьяна Владимировна, кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры медицинской и биологической физики (Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация)

Сетков Николай Александрович, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник, международный научный центр исследования экстремальных

состояний организма, профессор кафедры биофизики Института фундаментальной биологии и биотехнологии (Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский федеральный университет», Красноярск, Российская Федерация)

Смелик Виктор Александрович, доктор технических наук, профессор, директор научно-исследовательского института управления технологическими системами в АПК, заведующий кафедрой «Технические системы в агробизнесе» (Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский государственный аграрный университет", Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Смирнова Ольга Валентиновна, доктор медицинских наук, профессор, зав. лабораторией клинической патофизиологии НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН; профессор кафедры медицинской биологии Института фундаментальной биологии и биотехнологии СФУ; профессор кафедры внутренних болезней Медико-психолого-социального института ХГУ (Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский федеральный университет», Хакасский государственный университет имени Н. Ф. Катанова, Красноярск, Российская Федерация)

Суханова Светлана Фаилевна, доктор сельскохозяйственных наук, профессор, проректор по научной работе (федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курганская государственная сельскохозяйственная академия имени Т.С. Мальцева», Курганская обл., Кетовский р-н, с. Лесниково, Российская Федерация)

Терещенко Сергей Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель клинического отделения соматического и психического здоровья детей (Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск, Российская Федерация)

Тирранен Ляля Степановна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, международный научный центр исследования экстремальных состояний организма (Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск, Российская Федерация)

Тургель Ирина Дмитриевна, доктор экономических наук, профессор, профессор кафедры государственного и муниципального управления (ФГБОУ ВО "Ураль-

ский государственный экономический университет", Екатеринбург, Российская Федерация)

Тыщенко Елизавета Алексеевна, доктор технических наук, доцент, профессор кафедры «Товароведения и управление качеством» (Кемеровский технологический институт пищевой промышленности, Кемерово, Российская Федерация)

Шаталова Наталья Петровна, кандидат физико-математических наук, доцент, профессор кафедры математики, информатики и методики преподавания (Куйбышевский филиал Новосибирского государственного педагогического университета, Куйбышев, Российская Федерация)

Шелепов Виктор Григорьевич, доктор сельскохозяйственных наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией «Разработка продуктов для функционального питания человека и животных (Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Сибирский федеральный научный центр агробιοтехнологий Российской академии наук, Новосибирская область, Новосибирский район, р.п. Краснообск, Российская Федерация)

Шнайдер Наталья Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, руководитель Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники (Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация)

Editorial Board Members

Nikolai Balakirev, Doctor of Agricultural Sciences, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Pro-Rector for Science and Innovation, Head of the Department of Small Animal Husbandry (Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology named after K.I. Skryabin, Moscow, Russian Federation)

Svetlana Batyrbekova, Doctor of Chemical Sciences, Senior Researcher (Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan)

Vladimir Bakhrushin, Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Professor, Deputy Director of the Institute of Information and Social Technologies, Head of System Analysis and Higher Mathematics (Classic Private University, Zaporozhye, Ukraine)

Vyacheslav Buko, Doctor of Biology, Professor, Head of the Department of Biochemical Pharmacology (Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Belarus)

Vitaly Vasilenko, Doctor of Engineering Sciences, Associate Professor, Dean of the Faculty of Technology (Voronezh State University of Engineering Technologies, Voronezh, Russian Federation)

Alexander Glotov, Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Biotechnology, Chief Scientific Officer (Scientific Center of Agrobiotechnologies of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk Region, Krasnoobsk, Russian Federation)

Irina Ignatova, Doctor of Medicine, Professor of the Department of Endocrinology; Leading Researcher of the Laboratory "Clinical Pathophysiology"; Head of the Scientific-Practical Laboratory "Innovative Methods of Examination and Correction of the Sensory Systems of Man" (Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F.Voino-Yasenetsky; Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Krasnoyarsk State Pedagogical University, Krasnoyarsk, Russian Federation)

Aliya Kazakova, Doctor of Biology, Professor, Head of Department of Agrobiotechnology (Azov-Black Sea State Agroengineering Academy, Zernograd, Russian Federation)

Vasilij Kozlov, Candidate of Medicine (Ph.D.), Associate Professor, Assistant Professor of Public Health and Health Care (I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation)

Marina Lesovskaya, Doctor of Biology, Professor, Professor of the Department 'Economics and Agribusiness' (Krasnoyarsk State Agrarian University, Krasnoyarsk, Russian Federation)

Anatoly Lisnyak, Candidate of Agricultural Sciences (Ph.D.), Associate Professor, Senior Researcher, Head of the Laboratory of Forest Soil Science; Associate Profes-

sor of the Department of Ecology and Neoecology (Ukrainian Research Institute of Forestry and Agroforestry named after G. M. Vysotsky, Kharkiv National University of V.N. Karazin, Kharkiv, Ukraine)

Valery Manchuk, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of RAS, Scientific Director of the Institute (Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation)

Andrei Moiseenok, Doctor of Biology, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus, Head of the Department of Vitaminology and Nutraceutical Technologies of the State Enterprise "Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus" (Grodno), Chief Researcher of the Nutrition Department of the National Center for Food of Belarus (Minsk) (The National Academy of Sciences of Belarus, Belarus)

Lyudmila Muzurova, Doctor of Medicine, Professor, Professor of the Department of Human Anatomy (Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation)

Aynash Nauanova, Doctor of Biology, Professor, Chief Researcher (S.Seifullin Kazakh Agrotechnical University, Astana, Republic of Kazakhstan)

Dmitry Nikitjuk, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of RAS, Director (Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russian Federation)

Maksim Pridachuk, Doctor of Economics, Professor, Deputy Director (Volgograd branch of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Volgograd, Russian Federation)

Dmitry Proshin, Candidate of Engineering Sciences (Ph.D.), Head of Advanced Development Department (Bell Integrator, Penza, Russian Federation)

Anatoly Pulikov, Doctor of Medicine, Professor, chief researcher group of the functional morphology of the clinical department of pathology of the digestive system in children and adults (Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation)

Natalya Polunina, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Public Health and Health Economics of the Russian Federation (Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation)

Jan Rapoport, Doctor of Medicine, Professor, Honored Worker of the USSR Public Health, Honored Inventor of the USSR, Honorary Professor of the Research Institute of the Ministry of Railways; Consultant (Health Insurance Fund "Leumit", Haifa, Israel)

Aleksandr Rakhimov, Doctor of Chemical Sciences, Professor, Professor of the Department of Organic Chemistry (Volgograd State Technical University, Volgograd, Russian Federation)

Nadezhda Rakhimova, Doctor of Chemical Sciences, Professor (Volgograd State Technical University, Volgograd, Russian Federation)

Igor Rodin, Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Professor of the Department of Anatomy, Veterinary Obstetrics and Surgery (Kuban State Agrarian University, Krasnodar, Russian Federation)

Valery Romanenko, Doctor of Biology, Professor, Professor of the Department of Human and Animal Physiology (Donetsk National University, Donetsk, Donetsk People's Republic)

Tatiana Rozhko, Candidate of Biology (Ph.D.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Medical and Biological Physics (Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation)

Nikolay Setkov, Doctor of Biology, Professor, Chief Researcher, International Research Center Study of Extreme States of the Body, Professor of the Department of Biophysics, Institute of Basic Biology and Biotechnology (Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russian Federation)

Viktor Smelik, Doctor of Technical Sciences, Professor, Director of the Research Institute of Management of Technological Systems in the Agroindustrial Complex, Head of the Department "Technical Systems in Agribusiness" (St. Petersburg State Agrarian University, St. Petersburg, Russian Federation)

Olga Smirnova, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Laboratory of Clinical Pathophysiology; Professor of the Department of Medical Biology of the Institute of Fundamental Biology and Biotechnology; Professor of the Department of Internal Medicine of the Medical-Psychological-Social Institute (Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Siberian Federal University; Khakass State University named after N.F. Katanov, Krasnoyarsk, Russian Federation)

Svetlana Sukhanova, Doctor of Agricultural Sciences, Professor, Vice-Rector (Kurgan State Agricultural Academy by T.S. Maltsev, Kurgan region, Ketovsky district, Lesnikovo village, Russian Federation)

Sergey Tereshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Clinical Department of Physical and Mental Health of Children (Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation)

Lyalya Tirranen, Doctor of Biology, Leading Researcher, International Research Center Study of Extreme States of the Body (Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation)

Irina Turgel, Doctor of Economics, Professor, Professor of the Department of State and Municipal Management (Ural State University of Economics, Yekaterinburg, Russian Federation)

Elizaveta Tyshchenko, Doctor of Engineering Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Commodity and quality management (Kemerovo Institute of Food Science and Technology, Kemerovo, Russian Federation)

Natalya Shatalova, Candidate of Physical and Mathematical Sciences (Ph.D.), Associate Professor, professor of the department of mathematics, computer science and teaching methods (Novosibirsk State Pedagogical University, Kuibyshev Branch, Kuibyshev, Russian Federation)

Viktor Shelepov, Doctor of Agricultural Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory "Development of Products for Functional Nutrition of Humans and Animals" (Siberian Federal Scientific Center for Agrobiotechnology, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk Region, Krasnoobsk, Russian Federation)

Natalya Shnaider, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Institute of Postgraduate Education, Head of the Neurological Center epileptology, Neurogenetics and Brain Research at the University Hospital (Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation)

DOI: 10.12731/wsd-2018-5-12-27

УДК 616.718

ОСТЕОСИНТЕЗ НИЖНЕЧЕЛЮСТНЫХ ПЕРЕЛОМОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОНСТРУКЦИЙ ИЗ НИКЕЛИДА ТИТАНА

*Радкевич А.А., Гюнтер В.Э., Синюк И.В.,
Левенец А.А., Стынке Г.М., Мамедов Р.Х., Подгорный В.Ю.,
Гантимуров А.А., Журавлева Т.Б.*

***Цель.** Разработка новой медицинской технологии хирургического лечения больных с переломами нижней челюсти с использованием материалов с памятью формы.*

***Материалы и методы.** С использованием фиксирующих конструкций из никелида титана с памятью формы, разработанных в НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы, выполнено оперативное лечение более 2000 больных, лиц обоего пола, в возрасте от 13 до 80 лет, с переломами нижней челюсти различного характера и локализации из внутриротового или внеротового доступов без иммобилизации нижней челюсти и комбинации с другими способами остеосинтеза.*

***Результаты.** Применение фиксирующих конструкций с термомеханической памятью в хирургическом лечении различных типов переломов нижней челюсти позволило получить удовлетворительные результаты у 95,5% больных. В остальных 4,5% случаях возникли осложнения в виде нагноения костной раны, травматического остеомиелита, что связано с поздними обращениями и/или угнетением репаративной функции, замедленная консолидация, в основном у лиц старшего и пожилого возраста, в результате трофических нарушений.*

***Заключение.** Благодаря биосовместимости никелида титана с тканями организма остеосинтез переломов нижней челюсти с использованием скоб из данного материала позволяет свести до минимума все виды осложнений, присущие этому типу вмешательств.*

***Ключевые слова:** никелид титана; переломы нижней челюсти; остеосинтез.*

OSTEOSYNTHESIS OF MANDIBULAR FRACTURES USING CONSTRUCTIONS MADE OF TITANIUM NICKELIDE

Radkevich A.A., Gyunter V.E., Sinuk I.V., Levenets A.A., Stinca G.M., Mamedov R.H., Podgorny V.Yu., Gantimurov A.A., Zhuravleva T.B.

Purpose. *Development of new medical technology of surgical treatment of patients with mandibular fractures using materials with shape memory.*

Materials and methods. *With the use of fixing structures made of titanium nickelide with shape memory, developed in the research Institute of medical materials and implants with shape memory, surgical treatment of more than 2,000 patients, both sexes, aged 13 to 80 years, with fractures of the lower jaw of various nature and localization of intraoral or extraoral accesses without immobilization of the lower jaw and combination with other methods of osteosynthesis.*

Results. *The use of fixing structures with thermomechanical memory in the surgical treatment of various types of mandibular fractures allowed to obtain satisfactory results in 95.5% of patients. In the remaining 4.5% of cases there were complications in the form of suppuration of bone wounds, traumatic osteomyelitis, which is associated with late treatment and/or inhibition of reparative function, delayed consolidation, mainly in older and elderly people, as a result of trophic disorders.*

Conclusion. *Due to the biocompatibility of titanium nickelide with tissues of the body, osteosynthesis of mandibular fractures using staples from this material allows to minimize all kinds of complications inherent in this type of intervention.*

Keywords: *titanium nickelide; mandibular fractures; osteosynthesis.*

Введение

Среди поврежденных лицевого черепа переломы нижней челюсти занимают ведущее место и составляют 60–70% [1, 4, 8, 14]. Таким большим в случаях смещения отломков показан остеосинтез. Данный вид хирургического лечения следует предпочесть ортопедическим методам фиксации отломков, в силу предотвращения негативных моментов, связанных с их применением, таких как травматический пародонтит, дисфункциональные явления со стороны височно-нижнечелюстных су-

ставов, замедленная консолидация и др., в том числе и большие сроки нетрудоспособности.

Для успешного выполнения оперативных вмешательств, связанных с остеосинтезом, необходимо соблюдение следующих условий: обеспечение надежной фиксации костных фрагментов, так как нестабильный синтез удлиняет сроки реабилитации, ведет к несращениям, формированию ложных суставов, нагноению костных ран и вытекающим из этого осложнениям, неправильной консолидации, дисфункции височно-нижнечелюстных суставов, деформации лица и зубных рядов и др.; выбор конструкций, не подвергающихся коррозии в организме, что не будет создавать условий для необходимости их последующего удаления, не нарушающих контурности лица, не требующих значительных травматических тканевых повреждений и временных затрат в процессе их применения.

В настоящее время существует множество методов остеосинтеза, применяемых в практической челюстно-лицевой хирургии, такие как синтез швом кости проволокой, спицами Киршнера, различные варианты интрамедуллярного синтеза, применение наkostных рамок с винтами, внеочаговых аппаратов и др. [3, 9, 10]. Все они или низкоэффективны, или довольно травматичны, последние содержат громоздкие конструкции, что помимо высокой травматичности причиняет значительные неудобства пациентам. Кроме того, за счет применения не биосовместимых металлических конструкций (нержавеющих сталей, титана, тантала, кобальта-хромо-молибденовые, кобальта-хромо-ванадия-никелевых, титана-алюминиево-ванадиевых сплавов и др.) возможна только жесткая фиксация, возникают отрицательные моменты, связанные с проблемами биосовместимости. Большая часть отечественных и зарубежных хирургов в целях оперативного закрепления костных отломков используют наkostные титановые перфорированные пластины с винтовыми креплениями или синтез титановыми винтами [2, 7, 10, 12–15]. Методика их применения травматична, так как требует нанесения большого количества фрезевых отверстий и, в соответствие с этим, скелетирования отломков или фрагментов, использования саморезов, головки которых при вкручивании и выкручивании часто развальцовываются, связана с большими временными затратами. Титановые минипластины нередко прорезываются в полость рта, саморезы мигрируют в толщу окружающих тканей, зачастую уже в ближайшем послеоперационном периоде рентгенологически наблюдаются явления деструкции костной ткани в зоне винтовой фиксации, а у лиц с порозными костями эффективность

данного вида остеосинтеза становится неудовлетворительной. Кроме того, титановые имплантаты в тканях организма подвергаются коррозии за счет повреждения оксидного слоя благодаря разнице в поведении биологических тканей и титана при функциональной (знакопеременной более 0,2%) деформации, что ведет к химическому взаимодействию титана с кислородом тканевой жидкости и высвобождению ионов титана в окружающие ткани с последующим образованием оксида титана. В этой связи данные ткани приобретают металлическую окраску, что многие специалисты называют «металлозом». Данный термин не отражает сущность описанных явлений и не является научным. Клинически указанная ситуация характеризуется интоксикацией организма, сопровождающейся слабостью, повышенной утомляемостью, нарушением сна, хроническими бронхитами, часто с явлениями бронхоспазма, развитием дыхательной недостаточности, гипоксией миокарда. Локально наблюдаются воспалительные и деструктивные изменения реципиентных тканей, требующие удаления имплантируемых конструкций, иссечения измененных тканевых структур и других вмешательств, приводящих к тканевым дефектам. Не спасает от вышеописанных явлений нанесение на титан и нержавеющей стали нитрида титана и других покрытий, так как за их счет не улучшаются эластические свойства данных материалов. Большинство специалистов в нашей стране и за рубежом, считая титан исключительно биологически инертным, склонны к тому, что из него изготовленные минипластины и винты не требуют последующего удаления из организма. Однако французский ученый М. Champri, являясь одним из основоположников этого метода, еще в 1993 году на 2-м Средиземноморском конгрессе показал использованные в практической челюстно-лицевой хирургии титановые минипластины с явлениями коррозии и однозначно высказал свою позицию за их удаление даже при отсутствии клинических проявлений несовместимости [11]. Признаки коррозии удаленных из тканей титановых минипластин обнаружили и М.Б. Швырков с соавт. (1999) [10]. В своих публикациях вышеуказанные авторы констатируют отсутствие коррозии используемых винтов, подчеркивая факт изготовления последних из титана той же марки, из чего можно сделать вывод о лучшей адаптации винтовых конструкции к функционирующим биологическим тканям, в сравнении с пластинчатыми, с чем нельзя согласиться. Опираясь на собственный клинический опыт и знания физики, мы можем утверждать, что отсутствие коррозии титановых винтов, находящихся в костных тканях, объясняется их меньшими размерами, и

отсутствие биосовместимости сопровождается деструкцией реципиентной костной ткани, в силу закономерностей поведения тканей организма по пути наименьшего сопротивления. При отсутствии деструктивных явлений со стороны костных структур деструкции винтов не наблюдается потому, что в этих случаях постепенная пластическая деформация и разрушение пластинчатых элементов конструкции ведет к постепенному ослаблению напряжений в толще тканей, имеющих с винтовыми соединениями непосредственный контакт.

Цель работы: Повышение эффективности хирургического лечения больных с переломами нижней челюсти путем разработки новых медицинских технологий с использованием материалов с памятью формы.

Материалы и методы

В НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы (г. Томск) разработаны фиксирующие конструкции для синтеза костных структур лицевого черепа, изготовленные из сплава марки ТН-10 на основе никелида титана, обладающих эффектом памяти формы (рис. 1). Данные конструкции удовлетворяют самым строгим медико-техническим требованиям, предъявляемым к имплантационным материалам, и характеризуются оптимальным сочетанием удельного веса, прочности и пластичности, износо- и циклоустойкости, коррозионной стойкости и значительным сопротивлением усталости. Благодаря биохимической и биомеханической совместимости никелида титана с тканями организма, что обеспечивается не только его химической инертностью к биологическим жидкостям, но и способностью деформироваться и восстанавливать исходную форму в условиях нагрузки и разгрузки (обратимые деформационные изменения) в соответствии с законом запаздывания, т.е. гистерезисного поведения биологических тканей и систем живой природы, имплантаты на его основе не отторгаются, а гармонично взаимодействуют с различными тканями и органами в процессе их функционирования [5, 6]. Конструкции изготовлены из проволоки диаметром 0,8–2 мм состоят из ножек, служащих для погружения в толщу кости, и соединяющей их средней части, имеющей изгибы или без таковых. Эффект памяти формы данных конструкций во время остеосинтеза привлекает внимание специалистов тем, что данная конструкция при определенных условиях (охлаждении) может изменять ранее заданную форму и восстанавливать ее при нагревании до температуры тела пациента, что позволяет создавать условия по форме, удобные для введения в ткани организма.



Рис. 1. Набор фиксирующих конструкций из никелида титана марки ТН-10 для челюстно-лицевой хирургии

У больных с переломами тела нижней челюсти в пределах зубного ряда остеосинтез следует выполнять из внутриротового доступа. Данное обстоятельство связано как с эстетическими моментами, так и тем, что указанные повреждения, как правило, являются открытыми (т.е. сообщаемыми с ротовой полостью). Внутриротовой доступ возможно использовать и во многих случаях переломов угла и ветви путем дополнительного рассечения тканей ретромолярной области и в проекции переднего края ветви челюсти.

Методика остеосинтеза. Выполняют дугообразный разрез слизистой оболочки и надкостницы выше переходной складки или выкраивают трапециевидный слизисто-надкостничный лоскут в проекции перелома отступя в дистальном и медиальном направлении на длину, соответствующую ширине коронковой части 2-х или 2,5 соседних зубов (при их отсутствии на величину, соразмерную им). В зависимости от показаний зубы, корни которых находятся в щели перелома, удаляют. Скелетируют наружную компактную поверхность по обе стороны от перелома вплоть до основания нижней челюсти. После репозиции, отступя от края отломков на 0,5–1,5 см, наносят сквозные фрезевые отверстия перпендикулярно плоскости повреждения по одному, два или в большем количестве с каждой стороны (в зависимости от клинических особенностей) диаметром на 0,2–0,3 мм

больше диаметра ножки фиксирующих устройств с учетом топографии корней зубов, нижнечелюстного канала и других имеющих значение анатомических структур. Скобу из никелида титана, имеющую линейный размер средней трети меньший на 2–5 мм, чем расстояние между фрезевыми отверстиями, обрабатывают в хладагенте для охлаждения до +3°C или ниже, после чего ей придают оптимальную форму и погружают ножки конструкции полностью внутрь нанесенных ранее фрезевых отверстий. После контактного нагрева до +35°C фиксирующий элемент за счет эффекта памяти формы восстанавливает исходную форму, тем самым осуществляя костную фиксацию. В случаях нарушающих конфигурацию нижнечелюстной кости за счет контурности фиксирующих элементов в проекции средней части конструкции следует создавать фрезевой канал, способствующий ее погружению в толщу компактного слоя. Добившись эффективного остеосинтеза, рану дренируют и ушивают.

Синтез средней и верхней части ветви челюсти, включая мышцелковый отросток, возможно проводить из зачелюстного или предушного доступа, наружный доступ также следует использовать в силу низкой эффективности внутриротового и при других локализациях перелома. Количество и вид фиксирующих конструкций следует выбирать в зависимости от характера повреждения. При неэффективности одного фиксирующего элемента, остеосинтез необходимо дополнять второй и, по мере необходимости, последующими конструкциями, убедившись в достижении удовлетворительного результата. Мы не разделяем мнение специалистов, утверждающих, что существуют такие переломы, при которых применение конструкций с памятью формы невозможно и в ряде клинических ситуаций следует от них вовсе отказаться, заменив на жесткую фиксацию пластинами с винтами, или их использовать в комбинации с указанными пластинами и/или швом кости проволокой, а также другими известными методами.

С использованием фиксирующих конструкций из никелида титана с эффектом памяти формы выполнено оперативное лечение более 2000 больных, лиц обоего пола, в возрасте от 13 до 80 лет, с переломами нижней челюсти различного характера и локализации (табл. 1).

При обследовании больных использовали основные клинические и рентгенологические методы исследования. Анатомические и функциональные результаты лечения оценивали на основании наблюдений за больными в ближайшем послеоперационном периоде и в отдаленные сроки в течение последующих 1–5-ти лет после оперативного вмешательства.

Таблица 1.

Количественная характеристика оперированных больных с переломами нижней челюсти с использованием конструкций из никелида титана

Нозологическая форма	Возраст, лет	Пол		Кол-во больных
		мужской	женский	
Перелом тела	16–73	117	66	183
Перелом угла	15–78	412	128	540
Перелом ветви	27–55	82	25	107
Перелом мыщелкового отростка	15–79	229	47	276
Двусторонний перелом тела	16–80	51	22	73
Двусторонний перелом углов	16–75	90	41	131
Двусторонний перелом ветвей	17–69	20	9	29
Двусторонний перелом мыщелковых отростков	14–75	53	43	96
Двусторонний перелом тела и угла	14–77	62	18	80
Двусторонний перелом тела и ветви	18–62	29	8	37
Двусторонний перелом тела и мыщелкового отростка	13–77	106	27	133
Двусторонний перелом угла и ветви	17–71	24	12	36
Двусторонний перелом угла и мыщелкового отростка	18–75	42	30	72
Двусторонний перелом ветви и мыщелкового отростка	27–63	29	6	35
Тройной перелом тела и углов	33–62	10	2	12
Тройной перелом тела, угла и ветви	28–48	15	2	17
Тройной перелом тела, угла и мыщелкового отростка	30–54	31	11	42
Тройной перелом тела и мыщелковых отростков	13–50	55	21	76
Множественный перелом	26–48	19	6	25
<i>Всего</i>	<i>13–80</i>	<i>1476</i>	<i>517</i>	<i>2000</i>

*в целях уменьшения громоздкости таблицы двойные переломы включены в графы

Результаты

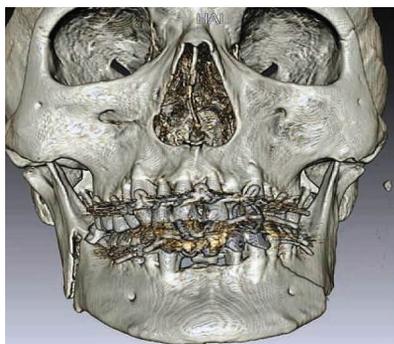
Применение фиксирующих конструкций из никелида титана с памятью формы в хирургическом лечении различных типов переломов нижней челюсти позволило получить удовлетворительные результаты у 1910 (95,5%) больных, без признаков каких-либо осложнений. При неосложненном течении в первые дни после вмешательства во всех случаях выявлялась отечность мягких тканей, в том числе гиперемия слизистой оболочки в зоне операции у

лиц после использования внутриротового доступа, которые в скором времени регрессировали, начиная со 2–3 суток, и, как правило, полностью купировались в течение 6–10 дней. Через 2–3 недели, субъективно, пациенты чувствовали себя вполне здоровыми. Спустя 3–4 недели больные принимали жесткую пищу, клинически определялись признаки консолидации перелома, о чем свидетельствовало отсутствие болевых ощущений в зоне вмешательства, патологической подвижности отломков, удовлетворительный объем открывания рта. Нарушений соотношения зубных рядов, связанных с остеосинтезом, не наблюдали. В отдаленные сроки пациенты жалоб не предъявляли, функциональных нарушений со стороны зубочелюстного аппарата, причиной которых могли бы служить выполненные оперативные вмешательства, не отмечено.

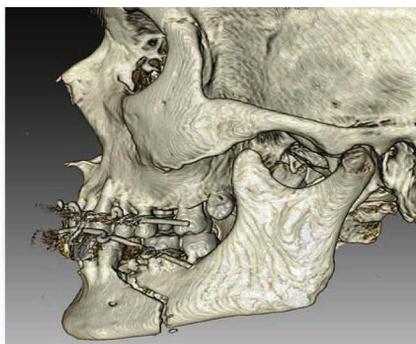
Рентгенологически у больных этой группы в зоне бывших дефектов констатировано удовлетворительное стояние отломков, патологических щелевых дефектов между последними не выявлялось. Начиная с 3-х недельного срока, постепенно нарушалась четкость теней линий переломов, которая к 1,5–2-м месяцам определялась в виде повышенной интенсивности затемнения, что свидетельствовало об образованной костной мозоли. Миграции фиксирующих конструкций не отмечалось. В более поздний период (6–60 мес.) деструктивных изменений в области контактирования фиксаторов с костными тканями и таких явлений как убыль костной ткани, за исключением альвеолярной части в зонах удаленных зубов, не наблюдали.

Из 90 больных с осложненным течением послеоперационного периода в 43 случаях возникло нагноение костной раны, в 20 – осложнения в виде травматического остеомиелита, что связано с поздними обращениями и/или угнетением репаративной функции, у 27 пациентов наблюдалась замедленная консолидация, в основном у лиц старшего и пожилого возраста, в результате трофических нарушений. Данные ситуации потребовали соответствующей терапии и, у больных с травматическим остеомиелитом, повторного хирургического вмешательства.

В качестве иллюстрации приводим наблюдение. *Больной В., 46 лет, поступил в клинику с диагнозом двусторонний перелом нижней челюсти (угла справа, тела слева). Из анамнеза: травму получил в результате автотранспортной травмы, доставлен в ЦРБ по месту жительства, где были наложены шины Тигерштедта, на следующий день направлен на стационарное лечение (рис. 2а-с). После госпитализации удалены назубные шины, выполнен двусторонний остеосинтез нижней челюсти согласно предлагаемой технологии. Послеоперационное течение без особенностей. Рентгенографическая картина через 3 мес. представлена на рис. 2d-g.*



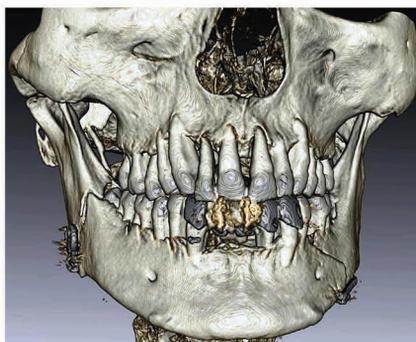
2a



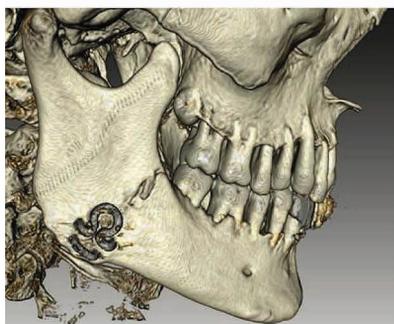
2b



2c



2d



2e



2f



2g

Рис. 2. Рентгенографическая картина больного В.:
a-c – до-; d-g – через 3 мес. после остеосинтеза

Заключение

Таким образом, наблюдения показали, что остеосинтез переломов нижней челюсти с использованием в качестве фиксирующих конструкций скоб из никелида титана с памятью формы позволяет свести до минимума все виды осложнений, присущие этому типу вмешательств. Данный остеосинтез прост в применении, малотравматичен, обеспечивает стабильную эластическую фиксацию любых вариантов переломов, не требует значительных временных затрат, иммобилизации нижней челюсти, дает возможность осуществления беспрепятственной ранней функциональной нагрузки, способствующей быстрой консолидации отломков. Благодаря биосовместимости никелида титана с тканями организма, устройства, используемые для остеосинтеза, не оказывают отрицательного воздействия на костные и мягкие ткани, не требуют повторных хирургических вмешательств по их удалению.

Список литературы

1. Амро А. Особенности клинической картины переломов нижней челюсти в различные возрастные периоды / А. Амро, В.В. Самсонов, Г.А. Гребнев и др. // Вестн. Рос. воен.-мед. академии. 2012. №4 (40). С. 49–51.
2. Выбор метода остеосинтеза при высоких переломах мыщелкового отростка нижней челюсти / Д.Ш. Девдариани, А.В. Куликов, А.С. Багненко и др. // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. Т.9, № 1. 2017. С. 54–58.
3. Использование костного шва при косых переломах нижней челюсти / Ю.В. Ефимов, Д.В. Стоматов, С.В. Поройский и др. // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2015. № 1. С. 53–55.
4. Козлов П.Ю. Ретроспективный анализ переломов нижней челюсти в области мыщелкового отростка нижней челюсти по данным отделения челюстно-лицевой хирургии ГНОКБ // Материалы VII Российской (итоговой) научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Авиценна-2016»: в 2 т. Новосибирск: Сибмедиздат НГМУ, 2016. Т.2. С. 266–268.
5. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы. Имплантаты с памятью формы в челюстно-лицевой хирургии. Т.4 / П.Г. Сысолятин, В.Э. Гюнтер, С.П. Сысолятин и др. Томск: Изд-во МИЦ, 2012. 384 с.
6. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы. Медицинские материалы с памятью формы. Т.1 / В.Э. Гюнтер, В.Н. Ходоренко, Т.Л. Чекалкин и др. Томск: Изд-во МИЦ, 2011. 534 с.

7. Опыт и перспективы хирургического лечения высоких переломов мышечковых отростков нижней челюсти со смещением отломков / Ю.А. Медведев, Ю.Н. Сергеев, Н.С. Бедирханлы и др. // Здоровье и образование в XXI веке. 2009. № 1. С. 64–67.
8. Патоморфоз и современная эволюция профессиональных и производственно обусловленных заболеваний / И.О. Маринкин, Е.Л. Потеряева, Л.А. Шпагина и др. // Медицина труда и промышленная экология. 2010. № 8. С. 1–6.
9. Трубина А.В. Анатомическое обоснование выбора метода остеосинтеза спицей при переломах мышечкового отростка нижней челюсти / А.В. Трубина, В.В. Трубин, Л.М. Меркулова // Здоровье и образование в XXI веке. 2016. № 8. С. 30–32.
10. Швырков М.Б. Неогнестрельные переломы челюстей / М.Б. Швырков, В.В. Афанасьев, В.С. Стародубцев. М.: Медицина, 1999. 336 с.
11. Champy M. Is it necessary to remove the osteosynthesis plates in maxillofacial surgery? / M. Champy // 2nd Mediterranean Congress of Oral and Maxillofacial Surgery. Greece, 1993. P. 12.
12. Endoscope-Assisted Transoral Fixation of Mandibular Condyle Fractures: Submandibular Versus Transoral Endoscopic Approach / N-H. Hwang, Y-H. Lee, H-J. You et al. // J. Craniofac. Surg. 2016. V. 27, pp. 1170–1174.
13. Mandibular Condylar Fractures in Children: Morphofunctional Results After Treatment With External Fixation / P. Cascone, M.M. Marcozzi, V. Ramieri et al. // J. Craniofac. Surg. 2017. V. 00, № 00, pp. 1–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/SCS.00000000000003914>
14. Maxillofacial fracture epidemiology and treatment plans in the Northeast of Iran: A retrospective study / S. Samieirad, M-R. Aboutorabzade, E. Tohidi et al. // Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal. 2017. V. 22, № 1, pp. 616–624.
15. Use of Resorbable Fixation System in Pediatric Facial Fractures / K. Frankie, B.A. Wong, A. Saleigh et al. // J. Craniofac. Surg. 2017. V. 28, № 3, pp. 635–637.

References

1. Amro A., Samsonov V.V., Grebnev G.A. et al. *Vestn. Ros. voen.-med. akademii*. 2012. №4 (40), pp. 49–51.
2. Devdariani D.Sh., Kulikov A.V., Bagnenko A.S. et al. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. V.9, № 1. 2017, pp. 54–58.
3. Efimov Yu.V., Stomatov D.V., Poroyskiy S.V. et al. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2015. № 1, pp. 53–55.

4. Kozlov P.Yu. *Materialy VII Rossiyskoy (itogovoy) nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem studentov i molodykh uchenykh «Avitsenna-2016»* [Proceedings of the VII Russian (final) scientific-practical conference with international participation of students and young scientists “Avicenna-2016”]. Novosibirsk: Sibmedizdat NGMU, 2016. V.2, pp. 266–268.
5. Sysolyatin P.G., Gyunter V.E., Sysolyatin S.P. et al. *Meditzinskie materialy i implantaty s pamyat'yu formy. Implantaty s pamyat'yu formy v chelyustno-litsevoy khirurgii* [Medical materials and implants with shape memory. Implants with shape memory in maxillofacial surgery]. V.4. Tomsk: Izd-vo MITs, 2012. 384 p.
6. Gyunter V.E., Khodorenko V.N., Chekalkin T.L. et al. *Meditzinskie materialy i implantaty s pamyat'yu formy. Meditsinskie materialy s pamyat'yu formy* [Medical materials and implants with shape memory. Medical materials with shape memory]. V.1. Tomsk: Izd-vo MITs, 2011. 534 p.
7. Medvedev Yu.A., Sergeev Yu.N., Bedirhanly N.S. et al. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2009. № 1, pp. 64–67.
8. Marinkin I.O., Poteryaeva E.L., Shpagina L.A. et al. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2010. № 8, pp. 1–6.
9. Trubina A.V., Trubin V.V., Merkulova L.M. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2016. № 8, pp. 30–32.
10. Shvyrkov M.B., Afanas'ev V.V., Starodubtsev V.S. *Neognestrel'nye perelomy chelyustey* [Non-fire fractures of the jaws]. M.: Meditsina, 1999. 336 p.
11. Champy M. Is it necessary to remove the osteosynthesis plates in maxillofacial surgery? *2nd Mediterranean Cjngress of Oral and Maxillofacial Surgery*. Greece, 1993. P. 12.
12. N-H. Hwang, Y-H. Lee, H-J. You et al. Endoscope-Assisted Transoral Fixation of Mandibular Condyle Fractures: Submandibular Versus Transoral Endoscopic Approach. *J. Craniofac. Surg.* 2016. V. 27, pp. 1170–1174.
13. P. Cascone, M.M. Marcozzi, V. Ramieri et al. Mandibular Condylar Fractures in Children: Morphofunctional Results After Treatment With External Fixation. *J. Craniofac. Surg.* 2017. V. 00, № 00, pp. 1–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/SCS.00000000000003914>
14. S. Samieirad, M-R. Aboutorabzade, E. Tohidi et al. Maxillofacial fracture epidemiology and treatment plans in the Northeast of Iran: A retrospective study. *Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal.* 2017. V. 22, № 1, pp. 616–624.
15. K. Frankie, B.A. Wong, A. Saleigh et al. Use of Resorbable Fixation System in Pediatric Facial Fractures. *J. Craniofac. Surg.* 2017. V. 28, № 3, pp. 635–637.

ДАнные ОБ АВТОРАХ

Радкевич Андрей Анатольевич, доктор медицинских наук

*Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера
ФИЦ КНЦ СО РАН*

*ул. Партизана Железняка, 3г, г. Красноярск, 660022, Российская
Федерация*

radkevich.andrey@yandex.ru

Гюнтер Виктор Эдуардович, доктор технических наук, профессор

*Научно-исследовательский институт медицинских материалов и
имплантатов с памятью формы ТГУ*

*ул. 19 Гвардейской дивизии, 17, г. Томск, 634034, Российская Феде-
рация*

gunther_47@mail.ru

Синюк Илья Васильевич, аспирант

*Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера
ФИЦ КНЦ СО РАН*

*ул. Партизана Железняка, 3г, г. Красноярск, 660022, Российская
Федерация*

sinyukiv@gmail.com

Левенец Анатолий Александрович, доктор медицинских наук, про-
фессор

*Красноярский государственный медицинский университет им.
проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого*

*ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, 660022, Российская Фе-
дерация*

aalevenets@mail.ru

Стынкэ Георгий Михайлович, ассистент кафедрой хирургической сто-
матологии и челюстно-лицевой хирургии

*Красноярский государственный медицинский университет им.
проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого*

*ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, 660022, Российская Фе-
дерация*

stynkegosha@gmail.com

Мамедов Расим Халигович, аспирант

*Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера
ФИЦ КНЦ СО РАН
ул. Партизана Железняка, 3г, г. Красноярск, 660022, Российская
Федерация
don.ras2012@mail.ru*

Подгорный Василий Юрьевич, аспирант

*Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера
ФИЦ КНЦ СО РАН
ул. Партизана Железняка, 3г, г. Красноярск, 660022, Российская
Федерация
imprn@imprn.ru*

Гантимуров Александр Алексеевич, кандидат медицинских наук, главный врач

*Городская стоматологическая поликлиника №8
ул. Мирошниченко, 1, г. Красноярск, 660119, Российская Федерация*

Журавлева Татьяна Борисовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры стоматологии детского возраста

*Красноярский государственный медицинский университет им.
проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, 660022, Российская Фе-
дерация
kostyazhuravlev1964@mail.ru*

DATA ABOUT THE AUTHORS

Radkevich Andrey Anatolevich, MD

*Scientific Research Institute of Medical Problems of the North
3g, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
radkevich.andrey@yandex.ru*

Gyunter Viktor Eduardovich, Doctor of Technical Sciences, Professor

*Research Institute of Medical Materials and Implants with Form Mem-
ory, Tomsk State University
17, 19 Guards Division Str., Tomsk, 634034, Russian Federation
gunther_47@mail.ru*

Sinyuk Ilya Vasilevich, Graduate Student

*Scientific Research Institute of Medical Problems of the North
3g, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
sinyukiv@gmail.com*

Levenets Anatoliy Aleksandrovich, MD, Professor

*Krasnoyarsk State Medical University
1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
aalevenets@mail.ru*

Stynke Georgiy Mikhaylovich, Assistant of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery

*Krasnoyarsk State Medical University
1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
stynkegosha@gmail.com*

Mamedov Rasim Khaligovich, Graduate Student

*Scientific Research Institute of Medical Problems of the North
3g, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
don.ras2012@mail.ru*

Podgorny Vasily Yuryevich, Graduate Student

*Scientific Research Institute of Medical Problems of the North
3g, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
impn@impn.ru*

Gantimurov Alexander Alekseevich, Candidate of Medical Sciences, Chief Doctor

*City Dental Clinic №8
1, Miroshnichenko Str., Krasnoyarsk, 660119, Russian Federation*

Zhuravleva Tatyana Borisovna, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Pediatric Dentistry

*Krasnoyarsk State Medical University
1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
kostyazhuravlev1964@mail.ru*

DOI: 10.12731/wsd-2018-5-28-45

УДК 616.715

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ МОЗГОВОГО ЧЕРЕПА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТОНКОПРОФИЛЬНОГО НИКЕЛИДА ТИТАНА

*Радкевич А.А., Гюнтер В.Э., Каспаров Э.В., Пуликов А.С.,
Перетьяк О.В., Мамедов Р.Х., Синюк И.В., Кауниетис С.М.,
Подгорный В.Ю., Журавлева Т.Б.*

***Цель.** Разработка новой медицинской технологии хирургического устранения дефектов костей мозгового черепа с использованием материалов с памятью формы.*

***Методика.** Экспериментальное замещение костных структур мозгового черепа выполнено на 69 беспородных кроликах в возрасте 1–1,5 лет. Дефекты создавали искусственно путем симметричного иссечения костной ткани в теменных и височных областях размером 15,0×15,0 мм без нарушения целостности твердой мозговой оболочки. Для устранения полученных дефектов применяли тонкопрофильный сверхэластичный сетчатый никелид титана толщиной 40, 60 и 90 мкм помещенный в один, два и четыре слоя. В целях морфологического изучения материал забирали на 7, 14, 21, 28 и 35-е сут. В каждом варианте выполнено 3 серии опытов (всего 135 с учетом кратности забора материала для гистологических исследований). Контролем служили 3 аналогично образованных изъятия, оставленных без замещения.*

***Результаты.** Установлено, что оптимальная структура регенерата получена в результате применения в качестве имплантационного материала четырехслойной сетчатой структуры, изготовленной из нити толщиной 40 мкм. В толще наружных слоев получена органотипичная пластинчатая и губчатая костная ткань, в толще внутренних слоев – плотная полуоформленная соединительная ткань. Образованный в этих случаях единый с имплантационным материалом регенерат дает возможность в полной мере восстанавливать анатомические и функциональные особенности костных структур мозгового черепа, твердой мозговой оболочки и головного мозга. Изучение процессов остеогенеза в зависимости от толщины нитей, из которых был изготовлен имплантационный материал, не выявил существен-*

ных отличий. Полученные результаты позволяет рекомендовать внедрение разработанной технологии в широкую клиническую практику.

Ключевые слова: никелид титана; костные дефекты свода черепа; остеогенез.

EXPERIMENTAL REPLACEMENT OF BONE DEFECTS OF CEREBRAL CRANIUM WITH FINE PROFILE TITANIUM NICKELIDE

Radkevich A.A., Gunter V.E., Kasparov E.W., Pulikov A.S., Peretyatko O.V., Mamedov R.Kh., Sinyuk I.V., Kaunietis S.M., Podgorniy V.Y., Zhuravleva T.B.

Purpose. Development of a new medical technology for surgical removal of defects in the bones of the brain skull using materials with shape memory.

Method. Experimental replacement of bone structures of the brain skull was performed on 69 mongrel rabbits aged 1–1,5 years. The defects were created artificially by symmetrical excision of bone tissue in the parietal and temporal areas of 15.0×15.0 mm without disturbing the integrity of the Dura mater. To eliminate the obtained defects, a thin-profile superelastic titanium Nickel mesh with a thickness of 40, 60 and 90 μm was used, placed in one, two and four layers. For morphological study the material was collected on day 7, 14, 21, 28 and 35. In each variant, 3 series of experiments were carried out (135 in total, taking into account the multiplicity of the material intake for histological studies). Controls were similarly educated 3 flaw left without replacement.

Results. It was found that the optimal structure of the regenerate was obtained as a result of the use of a four-layer mesh structure made of a 40 μm thick thread as an implantation material. In the thickness of the outer layers, organotypic lamellar and spongy bone tissue was obtained, in the thickness of the inner layers – dense semi-formed connective tissue. Formed in these cases, a single regenerate with implantation material makes it possible to fully restore the anatomical and functional features of the bone structures of the brain skull, Dura and brain. The study of the processes of osteogenesis depending on the thickness of the threads from which the implant material was made did not reveal significant differences. The results obtained allow us to recommend the introduction of the developed technology in a wide clinical practice.

Keywords: titanium nickelide; bone defects of calvaria; osteogenesis.

Актуальность исследования

Замещение костных дефектов человеческого тела остается одной из важных и сложных проблем современной медицины. Как показали многочисленные клинические наблюдения и экспериментальные исследования, костные дефекты (особенно кортикальных слоев) самостоятельно не восстанавливаются. Образование на их месте структуры, гистологически и функционально напоминающей костную ткань, возможно лишь после пластического замещения. Основными критериями успешности выполнения костно-пластических операций являются не только возобновление утраченной формы пораженной кости, но и восстановление функциональных возможностей органа за счет получения в костной ране органотипичного регенерата. Замещающий материал в этих целях должен создавать наибольшие благоприятные условия в зоне бывшего дефекта для развития новой костной ткани после вмешательства.

Для восстановления костных структур костей мозгового черепа широкое распространение получили реберные, подвздошные, расщепленные аутотрансплантаты костей свода черепа, титановые, корундовые имплантаты (монолитная алюмооксидная керамика), углерод-углеродный композиционный материал, полиметилметакрилаты, гидроксилалатиты и другие материалы, не проявляющие эффекта запаздывания [1–5, 8–14]. Однако данные материалы после помещения в тканевые дефекты резорбируются или ведут себя подобно инородным телам [7], что, несомненно, отрицательно сказывается на успехе операции.

Костным аутотрансплантатам для нормальной жизнедеятельности непосредственно после пересадки нужны кислород и питательные вещества и, в отличие от хрящевых, костные клетки не могут получить их диффузным путем. Нормальная жизнедеятельность аутокостной ткани в костных дефектах возможна лишь после восстановления сосудистой сети между трансплантатом и реципиентной зоной, что требует определенных временных затрат, в течение которых происходит гибель клеточных элементов трансплантата. Использование для костной пластики фрагментированных расщепленных трансплантатов позволило повысить эффективность данной категории операций, что связано с лучшими условиями и большей скоростью прорастания сосудов между частицами пересаженного материала. Однако, несмотря на это, подобные вмешательства сопровождаются гибелью остецитов в трансплантате, что сопровождается явлениями остеоцитарного остеолизиса и остеокластической резорбции, ведущих к уменьшению объема пересаженного трансплантата и формированием

на основе оставшейся части регенерата по типу энхондральной оссификации. Последняя характеризуется образованием на месте разрушенных тканевых элементов трансплантата волокнистого или гиалинового хряща с последующей гибелью хондроцитов, обусловленной врастанием сосудов со стороны реципиентной зоны в толщу формирующегося регенерата. Одновременно с этим с краев костного дефекта за счет перицитов и остеогенных клеток костного ложа происходит образование остеобластической ткани, которая, в свою очередь, постепенно замещает деструктированную хрящевую ткань новообразованной костной. Эти процессы требуют времени и значительных затрат энергетических ресурсов, в результате – уменьшение объема регенерата. Данное явление приемлемо к идеальным условиям, в которых протекают регенеративные процессы. Наличие гнойной инфекции, недостаточность кровоснабжения окружающих трансплантат тканей ведут к образованию в зоне дефекта тканей, далеких от органотипичных, причем их структура напрямую зависит от степени воздействия данных факторов на область оперативного вмешательства. В зонах плохого кровоснабжения, а, следовательно, и низкого парциального давления кислорода, преобладает образование соединительной (фиброзной) и хрящевой (а не костной) тканей [6].

Что касается применения вышеперечисленных имплантационных материалов, то отсутствие биохимической и биомеханической их совместимости с тканями организма ведет к их отторжению, либо в лучшем случае образованию грубоволокнистых соединительных тканей в зоне имплантации, по свойствам, далеким от свойств компактной и губчатой костной ткани. Данное обстоятельство обусловлено отсутствием гистерезисного поведения указанных имплантатов в условиях знакопеременной деформации, т.е. во время нагрузки и разгрузки в результате функционирования организма [7].

Целью настоящего исследования явилась разработка новой медицинской технологии хирургического устранения дефектов костей мозгового черепа с использованием материалов с памятью формы.

Материалы и методы

В целях повышения эффективности костно-реконструктивных операций на костях мозгового черепа использовали метод замещения дефектов сверхэластичным тонкопрофильным вязаным никелидом титана, имеющим сетчатую структуру, изготовленный из нити 40–90 мкм путем одинарного или двойного плетения (рис. 1). Материал разработан в НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы (г. Томск).

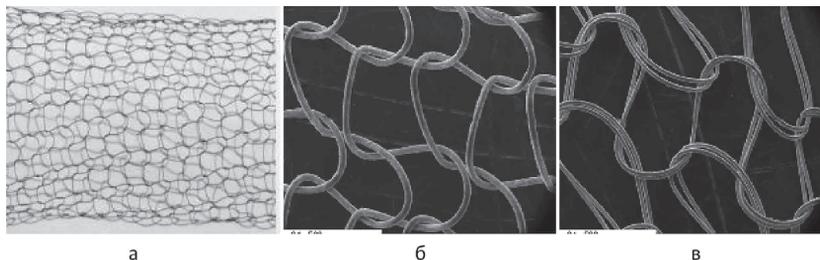


Рис. 1. Вязаный 40 мкм сетчатый никелид титана: а – общий вид; б – структура, изготовленная путем одинарного плетения; в – структура, изготовленная путем двойного плетения

Гистогенез репаративных процессов изучали на 69 беспородных кроликах обоего пола в возрасте 1–1,5 лет, которым после рассечения кожно-подкожно-мышечно-надкостничного слоя в теменной области вдоль срединно-сагиттальной плоскости и мобилизации указанных тканей в нижелатеральном направлении образовывали по 2 костных дефекта в правой и левой височно-теменной областях во всю толщу костной ткани размером 15,0×15,0 мм с сохранением твердой мозговой оболочки. Последние замещали вышеуказанным материалом, изготовленным из нити различной толщины (40, 60 и 90 мкм) путем его помещения без натяжения между надкостницей и твердой мозговой оболочкой с наружным перекрытием на 3–5 мм в 1, 2, и 4 слоя с фиксацией с каждого края изъяна мини-фиксаторами из никелида титана с памятью формы в виде разомкнутого кольца, имеющими размеры в разомкнутом состоянии: основная длина – 6,3 мм, ножки – 3,5 мм, изготовленными из проволоки диаметром 0,8 мм. Рану ушивали наглухо. В каждом варианте выполнено 3 серии опытов (всего 135 с учетом кратности забора материала для гистологических исследований). Контролем служили 3 аналогично образованных изъяна, оставленных без замещения.

Для изучения морфогенеза вновь образованной ткани забор материала проводили на 7, 14, 21, 28 и 35-е сут после имплантации. С этой целью повторно рассекали ткани в проекции дефекта, удаляли имплантационный материал вместе с вновь образованной тканью, которые подвергали гистологическим исследованиям. Тканевый материал фиксировали в 10 % забуференном растворе формалина по Лилли. Если при визуальном и инструментальном осмотре предполагали костную ткань, то ее декальцинировали в 8 или 15% растворе азотной кислоты (в зависимости от

зрелости). Срезы выполняли в верхне-нижнем направлении на всю глубину извлеченного материала из разных уровней (5 и 10 мм от костного края изъяна), выделяя, таким образом, 2 зоны – околодефектную и центральную. Материал заливали в целлоидин или парафин. Для количественно-морфологического исследования использовали обзорные срезы, окрашенные гематоксилином и эозином, более детализированную картину гистогенеза получали после селективной окраски препаратов по Маллори, Маллори-Гейденгайну и Шморлю.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного продукта «Statistica for Windows» версия 6.0 (StatSoft Inc., США). Результаты количественных показателей были представлены медианой (Me) и интерквартильным размахом (Q1 – Q3). Достоверность различий количественных признаков анализировали с использованием критерия Н-критерия Крускала-Уоллиса при межгрупповом анализе. Статистически значимыми считали отличия при $P < 0.05$.

Результаты исследования

В процессе исследования выявлено, что благодаря тканевой диффузии сквозь сетчатый никелид титана в его толще образовывалась ткань, формирующаяся, вероятно, из клеток стромы миелоидной ткани прилежащих стенок каналов остеогенных клеток эндоста, тканей остеогенного слоя надкостницы и со стороны твердой мозговой оболочки, постепенно заполняя ячеистую структуру имплантационного материала, где подвергалась дальнейшей перестройке.

В семидневный срок в зоне бывших дефектов, замещенных 40 мкм имплантационным материалом в один слой, в околодефектной зоне в толще ячеистой структуры имплантационного материала определялась рыхлая, богато васкуляризированная соединительная ткань с большим количеством скоплений клеток фибробластического ряда. В некоторых участках коллагеновые волокна имели однонаправленность. Среди них встречались отдельные, овально вытянутые мелкие хондробласты. Глубже (между имплантационным материалом и твердой мозговой оболочкой) ткань была менее организованной. В центральной зоне сформированная ткань представляла собой рыхлую соединительную с тонкими волокнами, образующими крупноячеистую структуру. Ткань была бедна клеточными элементами, некоторые клетки напоминали ретикулярные с длинными отростками цитоплазмы, местами встречались скопления фибробластов, вокруг которых выявлялись коллагеновые волокна толщиной $Me = 2,9$ мкм

(1,8–4,0 мкм). Единичные кровеносные сосуды относились к капиллярам и капиллярным щелям. Их диаметр составлял $M_e=5,1$ мкм (3,5–8,3 мкм)

Через 14 дней в околодефектной зоне происходило формирование уплотненной неоформленной соединительной ткани с извитыми коллагеновыми волокнами в виде тяжей и пучков толщиной $M_e=88,9$ мкм (69,2–101,4 мкм), имеющих тенденцию к определенному направлению (рис. 2).

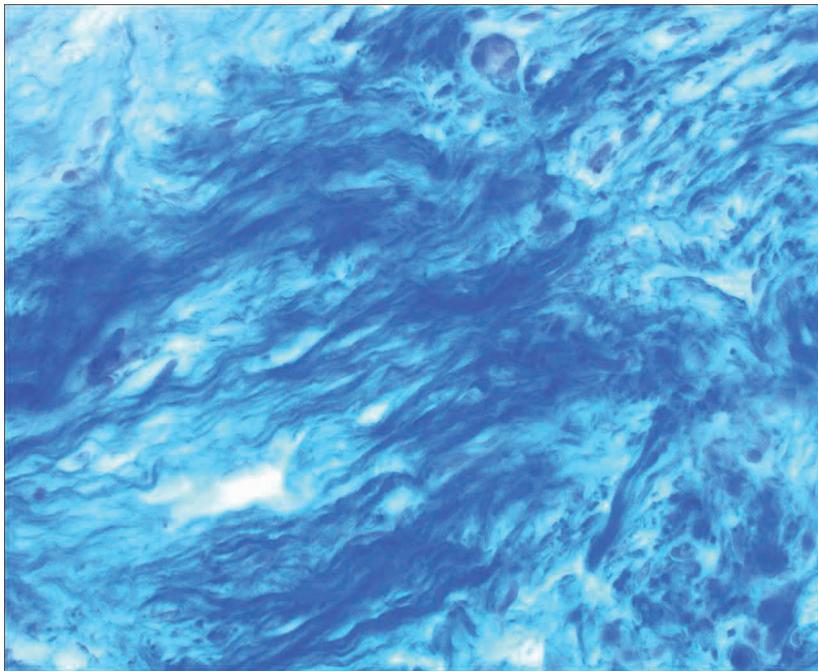


Рис. 2. Плотная полуоформленная соединительная ткань в толще имплантационного материала, 14 сут, окраска по Малори, ув. $\times 400$

Ткань богата клеточными элементами. Между пучками коллагеновых волокон встречались единично расположенные крупные хрящевые клетки, локализовавшиеся в расширенных лакунах. Ближе к костному краю дефекта наблюдали вытянутые и мелкие хондроциты (до 5,0% объема ткани). В некоторых участках выявлялись лакуны с двумя хрящевыми клетками. Несколько снижалась эозинофилия коллагеновых волокон. Количество сосудов уменьшилось. Данная картина характерна для начала формирования волокнистого хряща. В центральной части имплантата наблюдалась ткань,

покрытая слоем плоского эпителия, имеющего, вероятно, эндотелиальное происхождение, толщиной $Me=7,2$ мкм (6,8–8,9 мкм), под которым находилась рыхлая соединительная ткань, богатая клеточными элементами, с ядрами округлой и вытянутой формы и нежной слабоконтурируемой цитоплазмой. Клетки напоминали фибробласты. Встречались молодые клетки, принадлежность которых трудно определить. Под эпителием локализовалось большое количество сосудов микроциркуляторного русла диаметром $Me=9,1$ мкм (6,2–13,0 мкм). В этот срок коллагеновые волокна становились более толстыми и извитыми, и все больше приобретали направление, параллельное имплантационному материалу. Среди сосудов, помимо капилляров, встречались артериолы и венулы диаметром $Me=78,8$ мкм (72,4–90,6 мкм) и $Me=38,9$ мкм (20,1–45,5 мкм) соответственно. Под имплантационным материалом располагалась полуоформленная соединительная ткань с широкими капиллярами и отдельными артериолами. В некоторых сосудах определялись клетки крови миелоидного и лимфоидного ряда на разных стадиях развития.

К 21 суткам в ячеистой структуре имплантационного материала ближе к краю дефекта волокнистый хрящ замещался гиалиновым: коллагеновые волокна или исчезали, или становились слабо окрашиваемыми, хондроциты приобретали более округлую форму и выглядели крупнее. Межзоточное вещество становилось более базофильным, что свидетельствовало о накоплении хондроитинсульфатов (рис. 3).

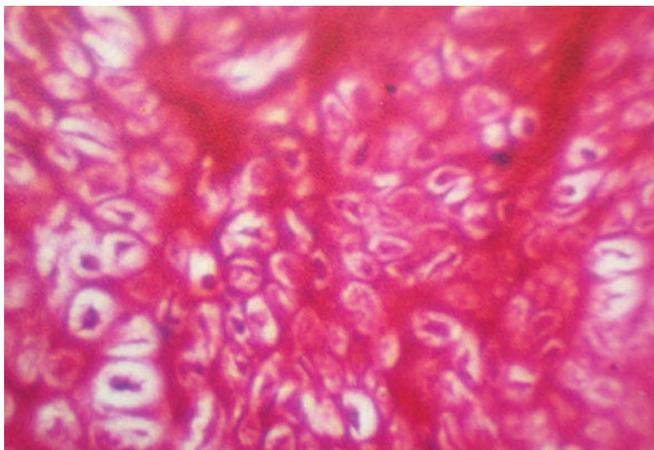


Рис. 3. Хондроциты в толще гиалинового хряща в наружных слоях имплантационного материала на 21 сутки, окраска по Шморлю, ув. $\times 400$

Среди хондрогенной ткани встречались участки остеогенеза с усиленной пикринофилией. Хондроциты местами располагались в виде мотетных столбиков. Ближе к стенке дефекта выявлялись участки костной ткани, имеющие крупные сосуды и островки гиалинового хряща с оссификацией, увеличивалось количество пикринофильного оссеина, крупные пучки которого располагались не упорядочено. Наблюдалось много крупных, малоотростчатых остеоцитов. На границе с хрящом находились малодифференцированные клетки, похожие на остеобласты. Данная ткань напоминала грубоволокнистую костную. В некоторых участках среди островков хрящевой, выявлялась незрелая губчатая костная ткань с большим количеством крупных кровеносных сосудов, вокруг которых формировались за счет эндоста костные пластинки, имеющие концентрическое направление и напоминающие структуру остеона. Выявлялись плоские остеоциты с многочисленными отростками, направленными в сторону костных полостей с миелоидной тканью и навстречу друг другу, последние связывали несколько прилежащих клеток. В отдельных местах встречались участки костных параллельных пластинок, похожие на трабекулы. По своему строению и упорядоченности полученная ткань характеризовалась как пластинчатая и зрелая губчатая костная. В средней зоне среди нитей имплантационного материала сформированная ткань была представлена в основном волокнистым хрящом с редкими участками начала формирования гиалинового. Между ячейками имплантационного материала и твердой мозговой оболочкой наблюдалась плотная полуформленная соединительная ткань с однонаправленным расположением извитых пучков коллагеновых волокон, имеющих диаметр $M_e=136,4$ мкм (84,5–148,1 мкм), являющийся большим относительно 14 суток ($P<0.05$).

На 28 сутки эксперимента среди ячеек имплантационного материала в околодефектной зоне ближе к надкостничному слою вдоль всей поверхности сформировалась пластинчатая костная ткань с отдельно расположенными мелкими остеоцитами, расположенными в лакунах. Непосредственно под имплантационным материалом находилась ткань, характеризующаяся наличием в ее толще трабекул, с выявлением между которыми костномозговых полостей, заполненных миелоидной тканью. Со стороны миелоидной ткани, вдоль костных трабекул, располагались остеогенные клетки в 1, реже в 2 ряда. Вокруг мелких кровеносных сосудов формировались структуры, похожие на остеоны, составляющих в длину $M_e=16,4$ мкм (15,2–20,1 мкм). Данная картина характерна для процесса активного формирования и созревания пластинчатой и губчатой костной ткани. В центральной зоне в ука-

занном слое в толще костных трабекул, в некоторых местах, встречались островки гибнущей хрящевой ткани с нечеткими клеточными границами, пикнозом ядер и лизисом клеток. Костные пластинки имели различную степень тионинпикринофилии. Промежутки между трабекулами были выполнены миелоидной тканью. Ближе к твердой мозговой оболочке определялась сформированная плотная полуоформленная соединительная ткань с менее извитыми, в сравнении с предыдущим сроком, однонаправленными коллагеновыми пучками диаметром $M_e=187,6$ мкм (144,4–196,9 мкм), который достоверно увеличивался относительно аналогичных показателей на 14 и 21 сутки эксперимента ($P<0.05$).

Спустя 35 суток внутри имплантата во всех зонах определялась пластинчатая и зрелая губчатая костная ткань с выраженными костными пластинками в трабекулах и различной степенью пикринофилии. Миелоидная ткань заполняла промежутки между костными балками и была насыщена клетками крови, находящимися на разных стадиях дифференцировки. Ближе к твердой мозговой оболочке сформированная ткань не претерпевала дальнейших изменений.

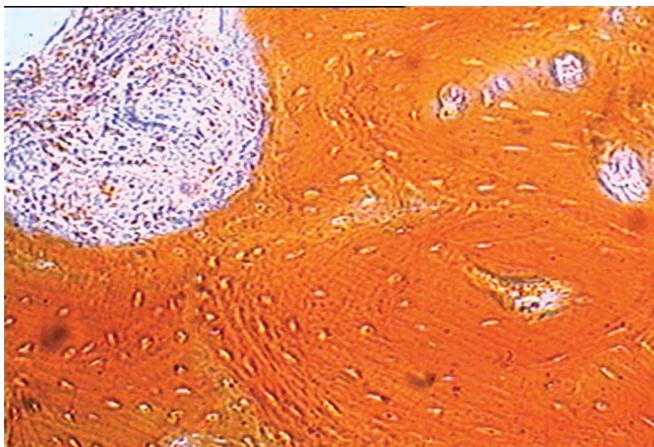


Рис. 4. Зрелая костная ткань в толще наружных слоев имплантационного материала на 35 сутки, окраска по Шморлю, ув. $\times 400$

Изучение процессов остеогенеза в зависимости от толщины нитей, из которых был изготовлен имплантационный материал, не выявил существенных изменений. Что касается вариантов использования числа слоев замещающего материала, то описанные процессы после однослойного

замещения полностью соответствовали двуслойному. Четырехслойное замещение костных изъянов характеризовалось формированием преимущественно в те же сроки в толще наружных имплантационных слоев зрелой губчатой и пластинчатой костной ткани (рис. 4), а в толще внутренних – плотной полуоформленной соединительной ткани в течение 3-х недель согласно ранее описанным закономерностям (рис. 5).

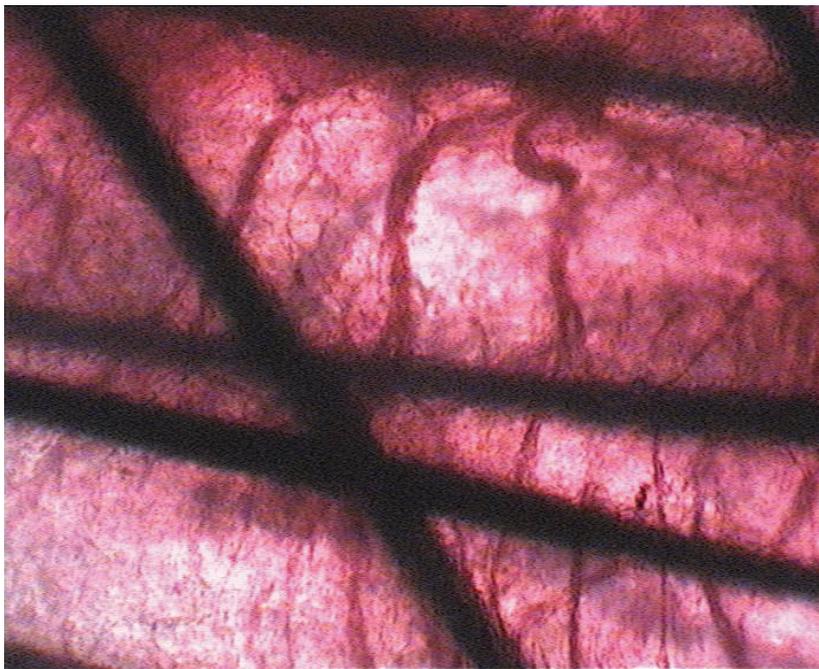


Рис. 5. Обзорный срез. Плотная полуоформленная соединительная ткань в толще имплантационного материала, 21 сут, гематоксилин и эозин, ув.× 400

В группе контроля в дефектных зонах образования костной ткани не наблюдалось. Определялось сращение кожных покровов с твердой мозговой оболочкой с образованием между ними тонкослойной грубоволокнистой фиброзной ткани к 21 суткам эксперимента.

Заключение

Тонкопрофильный вязаный сетчатый никелид титана с высокой эффективностью может быть использован для замещения костных дефектов свода

череп, что подтверждают проведенные экспериментальные исследования. Благодаря биохимической и биомеханической совместимости никелида титана с тканями организма, биологические ткани со стороны реципиентных областей прорастали сквозь ячеистую структуру имплантационного материала, образуя единый с последним органотипичный регенерат, вплотную прилегаемый к последнему, т.е. без фиброзной прослойки. Проведенные исследования показали, что образование костной ткани в толще имплантируемого материала протекало согласно закономерностям непрямого остеогенеза: в начале развивалась рыхлая, затем плотная полуоформленная соединительная ткань, далее на ее месте формировался волокнистый хрящ с последующей его заменой на гиалиновый, который в последствие уступал место грубоволокнистой и, в конце, зрелой губчатой и пластинчатой костным тканям, аналогичных строению плоских костей черепа. Со стороны твердой мозговой оболочки в ячеистой структуре внутренних слоев имплантата (3–4 слой) образовывалась плотная полуоформленная соединительная ткань, окончание формирования которой наблюдали через 3 недели (без наличия таковых данная ткань формировалась в течение 28 суток эксперимента). Указанная ткань, имеющая непосредственный контакт с твердой мозговой оболочкой, за счет большей эластичности (в сравнении с костными тканями), создает оптимальные условия для функционирования головного мозга, предотвращая излишнее его сдавление.

Следует отметить, что благоприятными условиями образования органотипичных собственных тканей в зоне тканевых дефектов свода черепа способствовали адекватные физико-механические характеристики применяемого имплантационного материала: заданный уровень пластичности, прочности и эластичности; соответствие гистерезисных свойств поведению биологических тканей; циклоустойкость изгибным деформациям; высокая коррозионная стойкость в биологических средах; оптимальный интервал между соседними нитями, т.е. размер ячейки. Нить, из которой изготавливается вязанный материал, представляет собой композиционную структуру, включающую сердцевину из наноструктурного монолитного никелида титана и микро пористый поверхностный слой (5–10 мкм) оксида титана, что в сочетании с пластичностью волокон, вязкоэластичностью деформации вследствие изменения при деформировании фазовой структуры никелида титана и смещения петельной структуры на широком участке квазипластической деформации обуславливает высокую пластичность материала в целом, необходимую при манипуляциях им в специфических и стесненных условиях выполняемой хирургической операции. Присущие имплантацион-

ному материалу капиллярных свойств и высокой степени смачиваемости позволяет насыщать его нити антимикробными растворами путем замачивания и применять в условиях инфицированной раневой поверхности.

Выводы:

1. Оптимальные условия для репаративной регенерации и полноценного замещения дефектов костей мозгового черепа создает помещение в их зону тонкопрофильного сверхэластичного никелида титана из 40 мкм нити в четыре слоя.
2. В наружных слоях образуется компактная и губчатая костные ткани, в толще внутренних – плотная полуоформленная соединительная ткань.
3. Образованный в зоне бывших дефектах единый с имплантационным материалом регенерат дает возможность в полной мере восстанавливать анатомические и функциональные особенности костных структур мозгового черепа, твердой мозговой оболочки и головного мозга.

Список литературы

1. Белимготов Б.Х. Аутокраниопластика при черепно-мозговой травме и заболеланиях костей свода черепа / Б.Х. Белимготов, А.М. Чочаева, И.Ч. Хупсергена // III Съезд нейрохирургов России: тез. докл. СПб., 2002. С. 632–633.
2. Бельченко В.А. Реконструкция и эндопротезирование краев и стенок глазниц, костей свода черепа, верхней и средней зон лица // III Съезд нейрохирургов России: тез. докл. СПб., 2002. С. 634.
3. К вопросу о тактике хирургического лечения тяжелой сочетанной травмы, осложненной посттравматическим инфарктом мозга / А.О. Трофимов, С.К. Королев, А.Ю. Абашкин и др. // Медицинский альманах. 2013. № 1. С. 124–126.
4. Краниопластика дефектов костей с дифференцированным применением имплантатов / В.А. Пятикоп, И.С. Мороз, В.И. Тарасенко и др. // Украинский нейрохирургический журнал. 2011. № 3. С. 22–24.
5. Кубраков К.М. Реконструктивная аллопластика дефектов костей черепа титановыми имплантатами / К.М. Кубраков, П.Ю. Карпук, А.Ю. Федукевич // Новости хирургии. 2011. № 1. С. 72–76.
6. Лаврищева Г.И. Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов и тканей / Г.И. Лаврищева, Г.А. Оноприенко. М: Медицина, 1996. 208 с.
7. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы. Медицинские материалы с памятью формы. Т. 1 / В.Э. Гюнтер, В.Н. Ходоренко, Т.Л. Чекалкин и др. Томск: Изд-во МИЦ, 2011. 534 с.

8. Реконструктивная хирургия дефектов черепа: клинические рекомендации / А.А. Потапов, А.Д. Кравчук, Л.Б. Лихтерман и др. М., 2015. 22 с.
9. Тихомиров С.Е. Изучение реакции мягких тканей на имплантацию полимера «Реперен» / С.Е. Тихомиров, С.Н. Цыбусов, Л.Я. Кравец // *Нейрохирургия*. 2012. № 3. С. 45–52.
10. Тихомиров С.Е. Использование минипластины из реперена для пластики небольшого дефекта свода черепа при удалении внутримозговых гематом // *Современные технологии в медицине*. 2015. № 2. С. 198–201.
11. Цех Д.В. Определение сроков вмешательств по закрытию дефектов свода черепа / Д.В. Цех, В.П. Сакович, М.М. Бухер // *Гений ортопедии*. 2011. № 1. С. 44–47.
12. Autologous cranial bone graft use for trepanation reconstruction / P.V. Worm, N.P. Ferreira, G. Finger et al. // *J. Cranio-Max.-Fac. Surg.* 2015. V. 43, № 9, pp. 1781–1784.
13. Merlino G. Role of systematic scalp expansion before cranioplasty in patients with craniectomy defects / G. Merlino, S. Carlucci // *J. Cranio-Max.-Fac. Surg.* 2015. V. 43, № 8, pp.1416–1421.
14. Miyake H. A New technique for cranioplasty with Lshaped titanium plates and combination ceramic implants composed of hydroxyapatite and tricalcium phosphate (Ceratite) / H.A. Miyake, T. Ohta, H. Tanaka // *J. Neurosurgery*. 2000. V. 46, pp. 414–418.

References

1. Belimgotov B.H., Chochoeva A.M., Hupsergenova I.Ch. Autokranioplastika pri cherepno-mozgovej travme i zabolovaniyah kostej svoda cherepa [Autocranioplasty in traumatic brain injury and diseases of the bones of the cranial vault]. *III Sezd nevrohirurgov Rossii: tez. dokl.* [III Congress of Neurosurgeons of Russia: mes. report]. SPb., 2002, pp. 632–633.
2. Bel'chenko V.A. Rekonstrukciya i ehndoprotezirovanie kraev i stenok glaznic, kostej svoda cherepa, verhnej i srednej zon lica [Reconstruction and endoprosthetics of the edges and walls of the orbits, bones of the cranial vault, upper and middle zones of the face]. *III Sezd nevrohirurgov Rossii: tez. dokl.* [III Congress of Neurosurgeons of Russia: mes. report]. SPb., 2002. S. 634.
3. Trofimov A.O., Korolev S.K., Abashkin A.Yu. i dr. K voprosu o taktike hirurgheskogo lecheniya tyazheloj sochetannoj travmy, oslozhnennoj postravmaticheskim infarktomb mozga [To the question of tactics of surgical treatment of severe concomitant injury complicated by post-traumatic cerebral infarction]. *Medicinskij al'manah* [Medical Almanac]. 2013. № 1. S. 124–126.

4. Pyatikop V.A., Moroz I.S., Tarasenko V.I. i dr. Kranioplastika defektov kostej s differencirovannym primeneniem implantatov [Cranioplasty of bone defects with differentiated use of implants]. *Ukrainskij nejrohirurgicheskij zhurnal* [Ukrainian Neurosurgical Journal]. 2011. № 3. S. 22–24.
5. Kubrakov K.M., Karpuk P.Yu., Fedukovich A.YU. Rekonstruktivnaya alloplastika defektov kostej cherepa titanovymi implantatami [Reconstructive alloplasty of cranial bone defects with titanium implants]. *Novosti hirurgii* [News of surgery]. 2011. № 1. S. 72–76.
6. Lavrishcheva G.I., Onoprienko G.A. *Morfologicheskie i klinicheskie aspekty reparativnoj regeneracii opornyh organov i tkanej* [Morphological and clinical aspects of reparative regeneration of supporting organs and tissues]. M: Medicina, 1996. 208 s.
7. Gyunter V.EH., Hodorenko V.N., Chekalkin T.L. et al. *Medicinskie materialy i implantaty s pamyat'yu formy. Medicinskie materialy s pamyat'yu formy. T.1* [Medical materials and implants with shape memory. Medical materials with shape memory]. Tomsk: Izd-vo MIC, 2011. 534 p.
8. Potapov A.A., Kravchuk A.D., Lihterman L.B. et al. *Rekonstruktivnaya hirurgiya defektov cherepa: klinicheskie rekomendacii* [Reconstructive surgery of the skull defects: clinical guidelines]. M. 2015. 22 p.
9. Tihomirov S.E., Cybusov S.N., Kravec L.YA. Izuchenie reakcii myagkih tkanej na implantaciyu polimera «Reperen» [Study of the reaction of soft tissues to the implantation of the Reperen polymer]. *Nejrohirurgiya* [Neurosurgery]. 2012. № 3, pp. 45–52.
10. Tihomirov S.E. Ispol'zovanie miniplastiny iz repera dlya plastiki nebol'shogo defekta svoda cherepa pri udalenii vnutrimozgovykh gematom [The use of mini plate from reperen for plasty of a small defect in the cranial vault when removing intracerebral hematomas]. *Sovremennye tekhnologii v medicine* [Modern technologies in medicine]. 2015. № 2, pp. 198–201.
11. Cekh D.V., Sakovich V.P., Buher M.M. Opredelenie srokov vmeshatel'stv po zakrytiyu defektov svoda cherepa [Determining the timing of interventions to close the defects of the cranial vault]. *Genij ortopedii* [The genius of orthopedics]. 2011. № 1, pp. 44–47.
12. Worm P.V., Ferreira N.P., Finger G. et al. Autologous cranial bone graft use for trepanation reconstruction. *J. Cranio-Max.-Fac. Surg.* 2015. V. 43. № 9, pp. 1781–1784.
13. Merlino G., Carlucci S. Role of systematic scalp expansion before cranioplasty in patients with craniectomy defects. *J. Cranio-Max.-Fac. Surg.* 2015. V. 43. № 8, pp. 1416–1421.
14. Miyake H.A., Ohta T., Tanaka H. New technique for cranioplasty with Lshaped titanium plates and combination ceramic implants composed of hydroxyapatite and tricalcium phosphate (Ceratile). *J. Neurosurgery.* 2000. V. 46, pp. 414–418.

ДАнные ОБ АВТОРАХ

Радкевич Андрей Анатольевич, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник

*Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера
ул. Партизана Железняка, 3г, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация
radkevich.andrey@yandex.ru*

Гюнтер Виктор Эдуардович, доктор технических наук, профессор

*Научно-исследовательский институт медицинских материалов и имплантатов с памятью формы ТГУ
ул. 19 Гвардейской дивизии, 17, г. Томск, 634034, Российская Федерация
Gunther_47@mail.ru*

Каспаров Эдуард Вильямович, доктор медицинских наук, профессор

*Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера
ул. Партизана Железняка, 3г, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация
clinic@imprn.ru*

Пуликов Анатолий Степанович, доктор медицинских наук, профессор

*Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера
ул. Партизана Железняка, 3г, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация
pulik_off@mail.ru*

Перетьяко Ольга Викторовна, младший научный сотрудник

*Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера
ул. Партизана Железняка, 3г, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация
peretyatko Olga@mail.ru*

Мамедов Расим Халигович, аспирант

*Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера
ул. Партизана Железняка, 3г, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация
don.ras2012@mail.ru*

Синюк Илья Васильевич, аспирант

*Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера
ул. Партизана Железняка, 3г, г. Красноярск, 660022, Российская
Федерация
sinyukiv@gmail.com*

Каунниетис Софья Максимовна, клинический ординатор

*Красноярский государственный медицинский университет им.
проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, 660022, Российская Фе-
дерация
sonya_9529@mail.ru*

Подгорный Василий Юрьевич, аспирант

*Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера
ул. Партизана Железняка, 3г, г. Красноярск, 660022, Российская
Федерация
imprn@imprn.ru*

Журавлева Татьяна Борисовна, кандидат медицинских наук, ассистент
кафедры стоматологии детского возраста

*Красноярский государственный медицинский университет им.
проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, 660022, Российская Фе-
дерация
kostyazhuravlev1964@mail.ru*

DATA ABOUT THE AUTHORS

Radkevich Andrey Anatolevich, MD, Senior Researcher

*Research Institute of Medical Problems of the North
3g, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
radkevich.andrey@yandex.ru*

Gyunter Viktor Eduardovich, Doctor of Technical Sciences, Professor

*Research Institute of Medical Materials and Implants with Form Mem-
ory, Tomsk State University
17, 19 Guards Division Str., Tomsk, 634034, Russian Federation
gunther_47@mail.ru*

Kasparov Eduard Vilyamovich, MD, Professor

*Research Institute of Medical Problems of the North
3g, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
clinic@impn.ru*

Pulikov Anatoly Stepanovich, MD, Professor

*Research Institute of Medical Problems of the North
3g, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
pulik_off@mail.ru*

Peretyatko Olga Viktorovna, Junior Researcher

*Research Institute of Medical Problems of the North
3g, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
peretyatko Olga@mail.ru*

Mamedov Rasim Khaligovich, graduate student

*Research Institute of Medical Problems of the North
3g, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
don.ras2012@mail.ru*

Sinyuk Ilya Vasilevich, graduate student

*Research Institute of Medical Problems of the North
3g, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
sinyukiv@gmail.com*

Kaunietis Sofya Maksimovna, Clinical Intern

*Krasnoyarsk State Medical University
1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
sonya_9529@mail.ru*

Podgorny Vasily Yuryevich, Graduate Student

*Research Institute of Medical Problems of the North
3g, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
impn@impn.ru*

Zhuravleva Tatyana Borisovna, Candidate of Medical Sciences, Assistant of
the Department of Pediatric Dentistry

*Krasnoyarsk State Medical University
1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
kostyazhuravlev1964@mail.ru*

DOI: 10.12731/wsd-2018-5-46-61

УДК 616.151.5-073.96

НАЧАЛЬНЫЙ ЭТАП ТЕСТИРОВАНИЯ РАЗРАБАТЫВАЕМОГО АППАРАТА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МЕЖДУНАРОДНОГО НОРМАЛИЗОВАННОГО ОТНОШЕНИЯ

*Аксютин Н.В., Шульман В.А., Зограф Ф.Г., Мордовский В.С.,
Маринушкин П.С., Гавриленко М.И., Кусаев В.В., Кононов Е.Н.,
Петров С.С., Семенов Э.В., Князева И.С.*

Протромбиновое время (ПТВ) – это лабораторный показатель, позволяющий оценить внешний путь свертывания крови (активность факторов I, II, V, VII и X). Для стандартизации результатов теста ПТВ введен показатель МНО. $MHO = (ПТВ\ пациента / ПТВ\ 100\%) \cdot МИЧ$. Набирает популярность контроль МНО с помощью портативных коагулометров. На российском рынке представлены: CoaguChek XS, qLabs Electrometer. Главная проблема – их высокая стоимость и дороговизна в эксплуатации. Российские ученые давно задались вопросом импортозамещения. Однако, в литературе нет информации о тестировании разработок. При разработке экспериментальной модели для измерения МНО и ПТВ, мы руководствовались результатами литературного поиска по наукометрическим базам данных Elibrary, Scopus, PubMed и WoS с учетом предполагаемой стоимости разрабатываемой модели.

Цель исследования. Провести начальный этап тестирования экспериментальной модели с сопоставлением полученных результатов с данными сертифицированной лаборатории.

Материал и методы. Обследовано 70 пациентов (26 мужчин и 44 женщины), принимающих «Варфарин». Материал для измерения экспериментальной моделью – капиллярная кровь. В качестве тест-системы применяли тест-полоску qLabs® PT-INR Test Strip.

Результаты. Разница ПТВ тестируемой модели и результатов сертифицированной лаборатории $\pm 1-2$ секунды. ПТВ Протромбин-калибратора 13 сек. Протромбиновое отношение Протромбин-калибратора 1,0. Пациент №1. ПТВ на тестируемом аппарате 34 сек. МИЧ тромбопластина на тест-полоске 1,0. $MHO = (34\ сек / 13\ сек \times 1,0)^{1,0} = 2,62$. Результат сер-

тифицированной лаборатории: ПТВ 36 сек, МНО 2,86. Пациент №2. ПТВ на тестируемом аппарате 31 сек. МНО = $(31 \text{ сек}/13 \text{ сек} \times 1,0)^{1,0} = 2,38$. Результаты сертифицированной лаборатории: ПТВ 32 сек, МНО 2,48.

Вывод. Согласно представленным результатам, полученным в ходе тестирования разработанной портативной модели у пациентов, находящихся на варфаринотерапии, получены сопоставимые результаты ПТВ и МНО сертифицированной лабораторией.

Ключевые слова: международное нормализованное отношение; протромбиновое время; коагулометр; Варфарин.

THE INITIAL STAGE OF TESTING THE DEVELOPED APPARATUS TO DETERMINE THE INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO

*Aksyutina N.V., Shulman V.A., Zograf F.G. Mordovskiy V.S.,
Minushkin P.S., Gavrilenko M.I., Kusaev V.V., Kononov E.N.,
Petrov S.S., Semenov E.V., Knyazeva I.S.*

Prothrombin time (PTT) is a laboratory indicator that allows to evaluate the external pathway of blood coagulation (activity of factors I, II, V, VII and X). An INR indicator was introduced to standardize the results of the PTV test. $INR = (\text{patient's PTT}/\text{PTT norm})^{ISI}$. The control of the INR is gaining popularity with the help of portable coagulometers. On the russian market are CoaguChek XS, qLabs Electrometer. The main problem is their high cost and high cost of operation. Russian scientists have long wondered about import substitution. However, in the literature there is no information on testing development. When developing an experimental model for measuring INR and PTV, we were guided by the results of the literary search in the scientometric databases Elibrary, Scopus, PubMed and WoS, taking into account the estimated cost of the developed model.

Background. *To conduct the initial stage of testing an experimental model with a comparison of the results obtained with the data of a certified laboratory.*

Materials and methods. *We examined 70 patients (26 men and 44 women) taking «Warfarin». The material for measuring the experimental model was capillary blood. We used the qLabs® PT-INR Test Strip as a test system.*

Results. *We obtained the Difference of the PTT of the tested model and the results of the certified laboratory $\pm 1-2$ seconds. PTT prothrombin calibrator was 13 sec. Prothrombin ratio prothrombin calibrator was 1.0. Patient №1.*

PTT on the tested device 34 seconds. ISI troboplastin on test strip was 1.0. $INR = (34 \text{ sec} / 13 \text{ sec} \times 1.0)^{1.0} = 2.62$. The result of a certified laboratory: PTT 36 sec, INA 2.86. Patient №2. PTT on the tested device 31 sec. $INR = (31 \text{ sec} / 13 \text{ sec} \times 1.0)^{1.0} = 2.38$. The results of the certified laboratory: PTT 32 sec, INR 2.48.

Conclusions. *According to the presented results obtained during testing of the developed portable model in patients on warfarin therapy, comparable results of PTT and INA were obtained with a certified laboratory.*

Keywords: *international normalized ratio; prothrombin time; coagulometer; Warfarin.*

Протромбиновое время (ПТВ) – это лабораторный показатель, отображающий время образования сгустка после добавления в плазму тканевого фактора (тромбопластина). Протромбиновый индекс (ПТИ) и международное нормализованное отношение (МНО) – производные ПТВ [1, 2]. Данные показатели позволяют оценить внешний путь свертывания крови и систему гемостаза в целом (активность факторов свертывания I, II, V, VII и X). Это является необходимым при терапии «Варфарином», в случае нарушения печеночной функции (синтеза факторов коагуляции), для оценки степени насыщения витамином К. Нормальный показатель ПТВ – 11–16 сек [1–3].

Скорость коагуляции крови по внешнему пути напрямую зависит от концентрации VII фактора свертывания крови. VII фактор – белок с короткой продолжительностью жизни, для его синтеза необходим витамин К. Удлинение ПТВ может быть при дефиците витамина К, возникающего при применении «Варфарина» (желательный клинический эффект), при синдроме мальабсорбции, при недостаточной бактериальной колонизации кишечника (например, у новорожденных). Кроме того, недостаточная концентрация VII фактора может наблюдаться при заболеваниях печени (нарушен синтез) или при повышенном потреблении VII фактора (ДВС-синдроме), вследствие чего происходит удлинение ПТВ [1, 4]. При определении ПТВ в сертифицированной лаборатории чаще всего используется плазма крови. У новорожденных для анализа берется цельная кровь. Результат ПТВ у здоровых людей варьирует в зависимости от типа реагента – тканевого фактора (тромбопластина). Чтобы стандартизировать результаты теста ПТВ в клиническую практику был введен показатель МНО. Производители реагента (тромбопластина) для теста ПТВ указывают международный индекс чувствительности (МИЧ). МИЧ показывает активность тканевого фактора в данной произведенной партии реаген-

та в сравнении со стандартизованным образцом. Значения МИЧ обычно между 1,0 и 2,0 [1]. МНО рассчитывается как отношение ПТВ пациента к нормальному ПТВ (100%), возведенное в значение МИЧ использованного при тесте реагента [1–3]:

$$\text{МНО} = (\text{ПТВ пациента} / \text{ПТВ } 100\%)^{\text{МИЧ}}$$

МНО в норме у здорового человека от 0,8 до 1,3. При приеме «Варфарина» целевой уровень МНО 2,0–3,0, хотя в отдельных случаях, например, при наличии искусственного механического клапана сердца, в предоперационный период может потребоваться более высокий целевой уровень МНО. При МНО выше 5,0 наблюдается высокий риск кровотечения, при МНО ниже 0,5 – высокий риск тромбообразования [5, 6]. В настоящее время, помимо лабораторного контроля, набирает популярность мониторинг МНО с помощью портативных коагулометров в домашних условиях с высокой точностью результатов [7–12].

На сегодняшний день на российском рынке представлены две модели автоматических портативных коагулометров с возможностью для домашнего использования: Коагучек Икс Эс (CoaguChek XS), КуЛабс Электрометр (qLabs Electrometer). Характеристики приборов схожие, представлены в таблице №1, их использование не вызывает затруднения. Главной проблемой портативных коагулометров остается их высокая стоимость и дороговизна в эксплуатации, не доступная большинству пациентов [13–16]. Во многих малонаселенных местностях, далеко расположенных от сертифицированных лабораторий, остается проблема контроля МНО. Поэтому появление отечественного аналога в более низкой ценовой категории позволит частично решить данную проблему.

Российские ученые давно задались вопросом импортозамещения. Однако, в литературе нет информации о тестировании разработок, сопоставлении данных с результатами сертифицированной лаборатории. Несмотря на имеющиеся разработки, отечественный коагулометр до настоящего времени не представлен на российском рынке.

При разработке экспериментальной модели, предназначенной для измерения МНО и ПТВ в домашних условиях, мы руководствовались результатами литературного поиска по наукометрическим базам данных Elibrary, Scopus, PubMed и WoS с учетом предполагаемой стоимости разрабатываемой модели.

Цель исследования: Провести начальный этап тестирования экспериментальной модели с сопоставлением полученных результатов с данными сертифицированной лаборатории.

Материал и методы

Нами проведено исследование 70 пациентов (26 мужчин и 44 женщины), принимающих «Варфарин». Пациенты находились на стационарном лечении в КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона». Медиана возраста 59,00 лет [47,00–65,00]. В соответствии с Хельсинской декларацией от 2013 года, для проведения исследования было получено разрешение Локального Этического комитета при КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Выписка из протокола заседания №84/2018 от 6 июня 2018 г.). Материалом для измерения экспериментальной модели являлась капиллярная кровь, взятая обученным персоналом с соблюдением правил асептики и антисептики. Каждый участник исследования подписывал информированное согласие. В данном исследовании в качестве тест-системы применяли тест-полоску qLabs® PT-INR Test Strip. Параллельно проводился забор крови в вакутейнер с цитратом натрия для последующего определения ПТВ и МНО в сертифицированной лаборатории гемостаза в течение часа. При включении в исследование, пациентов информировали о современных возможностях измерения МНО в домашних условиях при помощи портативных коагулометров, предоставляли сравнительную характеристику портативных коагулометров (табл. 1).

Таблица 1.

Сравнительная характеристика портативных коагулометров, представленных на российском рынке

Характеристика	Коагучек Икс Эс (CoaguChek XS)	КуЛабс Электрометр (qLabs Electrometer)
Страна производитель	Германия	Китай
Тип образца	свежая цельная капиллярная кровь или цельная венозная кровь	свежая цельная капиллярная кровь
Погрешность	максимальная погрешность при анализе капиллярной крови составляет $\pm 4,5\%$, а при анализе венозной крови $\pm 3,5\%$.	$<5\%$
Диапазон измерений	0,8–8	0,5–7,5
Метод измерения	Электрохимический	Электрохимический
Связь с персональным компьютером	С помощью устройства CoaguChek XS Connect (приобретается отдельно)	С помощью USB-кабеля (входит в комплект поставки)

Окончание табл. 1.

Вес	127 г. (без элементов питания)	126 г. (без элементов питания)
Цена на 12.11.2018 год по результатам самостоятельного анализа цен поставщиков	От 35500 руб.	От 19490 руб.
Цена на тест-полоски на 12.11.2018 год (24 шт.) по результатам самостоятельного анализа цен поставщиков	От 7100 руб. (1 шт. – 295,83 руб.)	От 5300 руб. (1шт. – 220,8 руб.)

Результаты и обсуждение

До тестирования экспериментальной модели мы провели анкетирование пациентов. Результаты анкетирования: портативный коагулометр имеется у 7 пациентов (10,00%); коагулометр CoaguChek XS – у 3 человек, коагулометр Micropoint qLabs ElectroMeter – у 4 человек. Из них продолжают регулярный контроль МНО в домашних условиях 4 пациента, остальные отказались в связи с финансовыми трудностями в приобретении тест-полосок. Последующие вопросы анкеты позволили выяснить причины, по которым 63 пациента (90,00%) не приобретают портативный коагулометр для измерения МНО. Из них 19 пациентов (30,16%) регулярно контролирует МНО в районной поликлинике. 31 человек (49,21%) – контролируют МНО в районной поликлинике не регулярно, они хотели бы приобрести коагулометр, но не имеют финансовой возможности, 13 пациентов (20,63%) не понимают необходимость и важность постоянного контроля МНО (рис. 1).

Также, следует отметить, что 14 (20,00%) анкетированных не получали ранее информации о возможности домашнего контроля МНО, 4 (5,71%) из них в подгруппе регулярно контролирующихся МНО в районной поликлинике, 5 (7,14%) – из контролирующихся МНО в районной поликлинике не регулярно, желающих приобрести коагулометр, но не имеющих финансовой возможности, 5 (7,14%) пациентов – в подгруппе не понимающих необходимость и важность постоянного контроля МНО. Таким образом, мы подтвердили необходимость в разработке российского коагулометра.



Рис. 1. Распределения причин не приобретения портативного коагулометра среди пациентов, нуждающихся в регулярном контроле МНО

Результаты тестирования экспериментальной модели показали, что разница полученных результатов при сопоставлении с результатами сертифицированной лаборатории показателя ПТВ оказалась незначительной, она составляла $\pm 1-2$ сек.

Приведем примеры сопоставления результатов.

Первое измерение тестируемым макетом сделано с использованием Протромбин-калибратора для определения нормального показателя ПТВ с последующим внесением его в формулу расчета МНО. При нанесении капли Протромбин-калибратора в стандартном разведении на тест-систему тестируемого аппарата определено протромбиновое время Протромбин-калибратора (ПТВпк), которое составило 13 сек. Протромбиновое отношение Протромбин-калибратора (ПОпк) согласно прилагаемому паспорту = 1,0.

МНО рассчитывался по формуле:

$$\text{МНО} = (\text{ПТВ пациента} / \text{ПТВпк} \times \text{ПОпк})^{\text{МИЧ}}$$

Пациент №1. Результат ПТВ на тестируемом аппарате 34 сек. Учитывая, что МИЧ ТП на тест-полоске 1,0. Соответственно:

$$\text{МНО} = (34 \text{ сек} / 13 \text{ сек} \times 1,0)^{1,0} = 2,62.$$

Согласно полученному результату анализа в сертифицированной лаборатории: ПТВ 36 сек, МНО 2,86.

Пациент №2. Результат ПТВ на тестируемом аппарате 31 сек.

$$\text{МНО} = (31 \text{ сек} / 13 \text{ сек} \times 1,0)^{1,0} = 2,38$$

Результаты сертифицированной лаборатории: ПТВ 32 сек, МНО 2,48.

Вывод

Согласно представленным результатам, полученным в ходе тестирования разработанной портативной модели у пациентов, находящихся на варфаринотерапии, получены сопоставимые результаты ПТВ и МНО с сертифицированной лабораторией.

Внесение полученных данных в формулу расчета, при знании ПТВпк, ПОпк, учитывая МИЧ используемого при исследовании тромбопластина, позволяет определить показатель МНО. Однако, эти результаты не могут быть использованы в клинической практике, так как являются чисто экспериментальными, необходимыми для подтверждения в правильности выбора электрохимического метода.

Потребность в доступном отечественном портативном коагулометре для домашнего использования не вызывает сомнения, так как на сегодняшний день остается актуальной проблема регулярного контроля МНО, особенно среди пациентов маломобильных и удаленно живущих от крупных населенных пунктов. Остается высокая частота встречаемости осложнений от приема антагонистов витамина К, таких как кровотечения и недостаточный терапевтический эффект от приема вследствие ненадлежащего контроля МНО [1–3]. Использование пациентами автоматических портативных коагулометров позволит улучшить ситуацию по контролю МНО, а использование портативного коагулометра посредством телемедицины и/или специальных приложений на телефоне позволит улучшить контроль МНО и уменьшить нагрузку на медицинскую сеть, тем самым снижая расходы на здравоохранение [8, 9, 15, 16].

Благодарность

Исследование выполнено при поддержке краевого государственного автономного учреждения «Красноярский краевой фонд поддержки научной и научно-технической деятельности» в рамках реализации проекта: «Разработка портативного коагулометра для контроля международного нормализованного отношения».

Список литературы

1. Скрининговые тесты плазменного гемостаза протромбиновое время, АЧТВ, тромбиновое время, фибриноген / Берковский А.Л., Ергеева Е.В., Простакова Т.М., Мелкумян А.Л., Суворов А.В. М., 2016. 70 с.
2. Титаева Е.В., Добровольский А.Б. Возможные источники ошибок при определении МНО и пути их решения // Атеротромбоз. 2015. № 2. С. 107–114. doi:10.21518/2307-1109-2015-2-107-114
3. Guidelines for thromboplastin and plasma used to control oral anticoagulant therapy // WHO Expert Committee on Biological Standardization. Report 48. World Health Organization. 1999, pp. 64–69. (WHO technical report series; 889)
4. Effects of warfarin on biological processes other than haemostasis: A review / Popov A., Mirkov I., Ninkov M., Mileusnic D., Demenesku J., Subota V., Kataranovski D., Kataranovski M. // Food and Chemical Toxicology. 2018. vol. 113, pp. 19–32. doi:10.1016/j.fct.2018.01.019
5. INR Control of Patients with Mechanical Heart Valve on Long-Term Warfarin Therapy / Tan C.S.Y., Fong A.Y.Y., Jong Y.H., Ong T.K. // Global Heart. 2018. vol. 13, № 4, pp. 241–244. doi:10.1016/j.gheart.2018.08.003
6. Warfarin treatment quality and prognosis in patients with mechanical heart valve prosthesis / Grzymala-Lubanski B., Svensson P.J., Renlund H., Jeppsson A., Sjalander A. // Heart. 2016. vol. 103, № 3, pp. 198–203. doi:10.1136/heartjnl-2016-309585
7. Home Management of Warfarin Treatment Through a Real-Time Supervised Telemedicine Solution: A Randomized Controlled Trial / Brasen C.L., Madsen J.S., Parkner T., Brandslund I. // Telemedicine and e-Health. 2018. doi:10.1089/tmj.2017.0260
8. User Evaluation of a Smartphone Application for Anticoagulation Therapy / Smaradottir B., Martinez S., Borycki E., Loudon G., Kushniruk A., Jortveit J., Fensli R. // Studies in Health Technology and Informatics. 2018. vol. 247, pp. 466–470. doi:10.3233/978-1-61499-852-5-466
9. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., Castella M., Diener H.C., Heidbuchel H., Hendriks J., Hindricks G., Manolis A.S., Oldgren J., Popescu B.A., Schotten U., Van Putte B., Vardas P. // European Heart Journal. 2016. vol. 37, № 38, pp. 2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210
10. Warfarin control in patients transitioning to warfarin after non-vitamin K oral anticoagulant (NOAC) therapy / Bernaitis N., Badrick T., Davey A.K., Crilly J., Anoopkumar-Dukie S. // Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2018. vol. 46, № 4, pp. 461–465. doi: 10.1007/s11239-018-1719-x

11. Skaistis J., Tagami T. Risk of Fatal Bleeding in Episodes of Major Bleeding with New Oral Anticoagulants and Vitamin K Antagonists: A Systematic Review and Meta-Analysis // PLoS One. 2015. vol. 10, № 9. P. e0137444. doi: 10.1371/journal.pone.0137444
12. Banfi G., Del Fabbro M. (2008). Biological variation in tests of hemostasis // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 2008. vol. 34, № 7, pp. 635–641. doi:10.1055/s-0028-1104541
13. Chen Q., Shou W., Wu W., Guo Y., Zhang Y., Huang C., Cui W. Biological and analytical variations of 16 parameters related to coagulation screening tests and the activity of coagulation factors // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 2015. vol. 41, № 3, pp. 336–341. doi:10.1055/s-0034-1543994
14. d’Audigier C., Delassasseigne C., Robert A., Eschwège V. (2016). Underestimation of plasma level of factor V coagulant activity and fibrinogen concentration together with prolonged prothrombin time, activated partial thromboplastin time and thrombin time can result from pre-analytical very low calcium level in citrated sample tube // International Journal of Laboratory Hematology. 2016. vol. 38, № 1. P. 50-53. doi:10.1111/ijlh.12434
15. Горбунова Е.В., Макаров С.А., Барбараш О.Л. Внедрение централизованного контроля МНО в Кузбассе // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2016. Т. 5, № 2. С. 105–110.
16. Эффективность системы централизованного мониторинга МНО у пациентов, принимающих варфарин по поводу перенесенного венозного тромбоза / Хруслов М.В., Лобачев В.И., Уханова И.Ю., Егорчева Ю.С. // Флебология. 2013. Т. 7, № 4. С. 52–56.

References

1. Berkovsky A.L., Sergeeva E.V., Prostakova T.M., Melkumyan A.L., Suvorov A. *Skriningovye testy plazmennogo gemostaza protrombinovoe vremya, AChTV, trombinovoe vremya, fibrinogen* [Screening tests of plasma hemostasis, Prothrombin time, APTT, Thrombin time, Fibrinogen]. Moscow, 2016, 70 p.
2. Titaeva E.V., Dobrovolsky A.B. Vozможные istochniki oshibok pri opredele-nii MNO i puti ikh resheniya [Challenges and possible solutions in determining INR] *Atherothrombosis Journal* [Aterotromboz], 2015, no. 2, pp. 107–114. doi:10.21518/2307-1109-2015-2-107-114
3. Guidelines for thromboplastin and plasma used to control oral anticoagulant therapy. *WHO Expert Committee on Biological Standardization. Report 48. World Health Organization*, 1999, pp. 64–69. (WHO technical report series; 889)

4. Popov A., Mirkov I., Ninkov M., Mileusnic D., Demenesku J., Subota V., Kataranovski D., Kataranovski M. Effects of warfarin on biological processes other than haemostasis: A review. *Food and Chemical Toxicology*, 2018, vol. 113, pp. 19–32. doi.org/10.1016/j.fct.2018.01.019
5. Tan C.S.Y., Fong A.Y.Y., Jong Y.H., Ong T.K. INR Control of Patients with Mechanical Heart Valve on Long-Term Warfarin Therapy. *Global Heart*, 2018, vol. 13, no. 4, pp. 241–244. doi.org/10.1016/j.gheart.2018.08.003
6. Grzymala-Lubanski B., Svensson P.J., Renlund H., Jeppsson A., Själander A. Warfarin treatment quality and prognosis in patients with mechanical heart valve prosthesis. *Heart*, 2016, vol. 103, no. 3, pp. 198–203. doi:10.1136/heartjnl-2016-309585
7. Brasen C.L., Madsen J.S., Parkner T., Brandslund I. Home Management of Warfarin Treatment Through a Real-Time Supervised Telemedicine Solution: A Randomized Controlled Trial. *Telemedicine and e-Health*, 2018. doi:10.1089/tmj.2017.0260
8. Smaradottir B., Martinez S., Borycki E., Loudon G., Kushniruk A., Jortveit J., Fensli R. User Evaluation of a Smartphone Application for Anticoagulation Therapy. *Studies in Health Technology and Informatics*, 2018, vol. 247, pp. 466–470. doi:10.3233/978-1-61499-852-5-466
9. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., Castella M., Diener H.C., Heidbuchel H., Hendriks J., Hindricks G., Manolis A.S., Oldgren J., Popescu B.A., Schotten U., Van Putte B., Vardas P. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*, 2016, vol. 37, no. 38, pp. 2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210
10. Bernaitis N., Badrick T., Davey A.K., Crilly J., Anoopkumar-Dukie S. Warfarin control in patients transitioning to warfarin after non-vitamin K oral anticoagulant (NOAC) therapy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 2018, vol. 46, no. 4, pp. 461–465. doi: 10.1007/s11239-018-1719-x
11. Skaistis J., Tagami T. Risk of Fatal Bleeding in Episodes of Major Bleeding with New Oral Anticoagulants and Vitamin K Antagonists: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 9, pp. e0137444. doi: 10.1371/journal.pone.0137444
12. Banfi G., Del Fabbro M. (2008). Biological variation in tests of hemostasis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 2008, vol. 34, no. 7, pp. 635–641. doi:10.1055/s-0028-1104541
13. Chen Q., Shou W., Wu W., Guo Y., Zhang Y., Huang C., Cui W. Biological and analytical variations of 16 parameters related to coagulation screening tests and

- the activity of coagulation factors. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 2015, vol. 41, no. 3, pp. 336–341. doi:10.1055/s-0034-1543994
14. d’Audigier C., Delassasseigne C., Robert A., Eschwège V. (2016). Underestimation of plasma level of factor V coagulant activity and fibrinogen concentration together with prolonged prothrombin time, activated partial thromboplastin time and thrombin time can result from pre-analytical very low calcium level in citrated sample tube. *International Journal of Laboratory Hematology*, 2016, vol. 38, no. 1, pp. 50–53. doi:10.1111/ijlh.12434
15. Gorbunova E.V., Makarov S.A., Barbarash O.L. Vnedrenie tsentralizovannogo kontrolya MNO v Kuzbasse [Introduction of centralized INR control in Kuzbass]. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy* [Complex Issues of Cardiovascular Diseases], 2016, vol. 5, no. 2, pp. 105–110.
16. Khruslov M.V., Lobachev V.I., Ukhanova I.Iu., Egorcheva Iu.S. Effektivnost’ sistemy tsentralizovannogo monitoringa mno u patsientov, primimayushchikh varfarin po povodu perenesennogo venoznogo tromboza [The effectiveness of centralized monitoring the international normalized ratio in the patients treated with warfarin after deep venous thrombosis]. *Flebologiya* [Flebologiya], 2013, vol. 7, no. 4, pp. 52–56.

ДАННЫЕ ОБ АВТОРАХ

Аксютинa Наталья Валерьевна, д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1
ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России
ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация
aks-n-v@yandex.ru

Шульман Владимир Абрамович, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №1
ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России
ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация
shulman36@mail.ru

Зограф Федор Георгиевич, к.т.н., доцент кафедры приборостроения и микроэлектроники

*Сибирский федеральный университет
пр. Свободный, 79, г. Красноярск, 660041, Красноярский край, Рос-
сийская Федерация
fedor-zograf@yandex.ru*

Мордовский Василий Сергеевич, врач-кардиолог, аспирант кафедры внутренних болезней №1
*ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава
России
ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, 660022, Российская Фе-
дерация
vasek220@mail.ru*

Маринушкин Павел Сергеевич, к.т.н., доцент кафедры приборострое-
ния и нанозлектроники
*Сибирский федеральный университет
пр. Свободный, 79, г. Красноярск, 660041, Красноярский край, Рос-
сийская Федерация*

Гавриленко Михаил Игоревич, студент
*Сибирский федеральный университет
пр. Свободный, 79, г. Красноярск, 660041, Красноярский край, Рос-
сийская Федерация*

Кусаев Виктор Владимирович, к.м.н., доцент кафедры терапии ИПО
*ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава
России
ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, 660022, Российская Фе-
дерация
vkusaev@gmail.com*

Кононов Евгений Николаевич, врач-кардиолог, заместитель главного
врача по клинико-экспертной работе
*Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохране-
ния «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 имени
И.С. Берзона»
ул. Инструментальная, 12, г. Красноярск, 660123, Российская Фе-
дерация
e.kononov-76@mail.ru*

Петров Сергей Сергеевич, врач-кардиолог

Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»

ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация

sergey_bayanist@mail.ru

Семёнов Эдуард Васильевич, к.м.н., ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, врач-онколог

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация

semenov_krasgmu@mail.ru

Князева Ирина Сергеевна, студент

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация

vopros1211@yandex.ru

DATA ABOUT THE AUTHORS

Aksyutina Natalya Valeryevna, PhD, MD, Associate Professor Department of Internal Diseases

Krasnoyarsk State Medical University by Prof. V.F. Voino-Yasenetsky

1, Partizan Zheleznyak Str., 660022, Krasnoyarsk, Russian Federation

aks-n-v@yandex.ru

SPIN-code: 5028-3792

ORCID: 0000-0002-4856-2729

ResearcherID: F-3846-2016

Scopus Author ID: 55671852900

Shulman Vladimir Abramovich, PhD, ScD, Professor Department of internal Diseases

Krasnoyarsk State Medical University by Prof. V.F. Voino-Yasenetsky

1, Partizan Zheleznyak Str., 660022, Krasnoyarsk, Russian Federation

shulman36@mail.ru

SPIN-code: 3845-0004

Scopus Author ID: 7003452847

Zograf Fedor Georgievich, Candidate of Engineering Sciences, Department of Instrument Engineering and Nanoelectronics

Siberian Federal University

79, Svobodny ave., 660041, Krasnoyarsk, Russian Federation

fedor-zograf@yandex.ru

Scopus Author ID: 56021779600

SPIN- code: 9079-4501

Mordovsky Vasily Sergeevich, MD, postgraduate student

Krasnoyarsk State Medical University by Prof. V.F. Voino-Yasenetsky

1, Partizan Zheleznyak Str., 660022, Krasnoyarsk, Russian Federation

vasek220@mail.ru

SPIN-code: 7732-2117

ORCID: 0000-0001-9666-2487

ResearcherID: K-7244-2018

Scopus ID: 57194754937

Marinushkin Pavel Sergeevich, Candidate of Engineering Sciences, Department of Instrument Engineering and Nanoelectronics, Associate Professor

Siberian Federal University

79, Svobodny ave., 660041, Krasnoyarsk, Russian Federation

Scopus Author ID: 36628715400

ORCID: 0000-0001-7510-526X

SPIN-code: 5147-8169

Gavrilenko Mikhail Igorevich, Student

Siberian Federal University

79, Svobodny ave., 660041, Krasnoyarsk, Russian Federation

SPIN-code: 6394-3946

Kusaev Viktor Vladimirovich, PhD, Associate Professor

Krasnoyarsk State Medical University by Prof. V.F. Voino-Yasenetsky

1, Partizan Zheleznyak Str., 660022, Krasnoyarsk, Russian Federation

vkusaev@gmail.com

Kononov Evgeny Nikolayevich, MD, Deputy Chief Physician for Clinical and Expert Work

*Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital № 20 by I.S. Berzona
12, Instrumentalnaya str., 660123, Krasnoyarsk, Russian Federation
e.kononov-76@mail.ru*

Petrov Sergey Sergeevich, MD, Regional Clinical Hospital, Cardiac Surgery Department

*Krasnoyarsk State Medical University by Prof. V.F. Voino-Yasenetsky
1, Partizan Zheleznyak Str., 660022, Krasnoyarsk, Russian Federation
sergey_bayanist@mail.ru*

Semenov Eduard Vasilyevich, PhD, MD, Assistant of the Department of Oncology Krasnoyarsk State Medical University by Prof. V.F. Voino-Yasenetsky

*1, Partizan Zheleznyak Str., 660022, Krasnoyarsk, Russian Federation
semenov_krasgmu@mail.ru
SPIN-code: 5021-3613*

Knyazeva Irina Sergeevna, Student

*Krasnoyarsk State Medical University by Prof. V.F. Voino-Yasenetsky
1, Partizan Zheleznyak Str., 660022, Krasnoyarsk, Russian Federation
vopros1211@yandex.ru
ORCID: 0000-0001-5147-5872
ResearcherID: K-7042-2018*

DOI: 10.12731/wsd-2018-5-62-73

УДК 599.322:678.424-616.911

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МНОГОЛЕТНЕЙ ЭПИЗООТИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО ОРТОХАНТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ПОПУЛЯЦИЯХ *ARODEMUS AGRARIUS* И *MICROTUS FORTIS* В ПРИРОДНЫХ ОЧАГАХ ЮГА ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА РОССИИ

Компанец Г.Г., Иунихина О.В.

Цель. Изучить особенности эпизоотического процесса в популяциях мышевидных грызунов – носителей ортохантавирусов *Hantaan* и *Fuzong* в природных очагах инфекции Приморского края.

Материалы и методы. Инфицированность ортохантавирусом 14 494 *Arodemus agrarius* и 2 887 *Microtus fortis*, отловленных в 1981–2016 гг, в разных районах края, оценивали по обнаружению специфического антигена в иммуноферментном анализе или специфических антител в непрямом методе флуоресцирующих антител (НМФА). Для более показательного сравнительного анализа многолетней динамики инфицированности в популяциях грызунов период исследования был разделен на три 12-летних периода (1981–1992 гг, 1993–2004 гг. и 2005–2016 гг.). Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 (Statsoft, США) и статистических калькуляторов предоставленных сервисом <http://medstatistic.ru>.

Результаты. Полученные результаты многолетней динамики инфицированности ортохантавирусом демонстрируют практически синхронные подъемы/спады инфицированности в популяциях двух видов грызунов, однако, несмотря на доминирование в отловах полевой мыши, за исследованный период отмечена статистически достоверная тенденция уменьшения активности эпизоотического процесса в её популяции. В то же время в популяции *M. fortis* в биотопах совместного обитания статистически достоверное снижение инфицированности отмечено только в последние 12 лет.

Заключение. Таким образом, в последние годы в луго-полевых биотопах Приморского края отмечено снижение активности эпизоотического процесса в популяциях грызунов – носителей ортохантавируса *Hantaan*,

имеющее важное значение для заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в регионе.

Ключевые слова: ортохантавирусы; эпизоотический процесс; активность; природные резервуары.

COMPARATIVE ANALYSIS OF MULTI-YEAR EPIZOOTIC SITUATION ON ORTHOHANTAVIRUS INFECTION IN THE POPULATION OF APODEMUS AGRARIUS AND MICROTUS FORTIS IN THE NATURAL FOCI OF THE SOUTH OF FAR EAST OF RUSSIA

Kompanets G.G., Iunikhina O.V.

Aim. Characterization of long-term epizootic processes in the populations of murine rodents, the carriers of different orthohantaviruses (*Hantaan* and *Fuzong*) in the rural areas of Primorski Krai.

Materials and methods. Total 14 494 *Apodemus agrarius* and 2 887 *Microtus fortis*, trapped during 1981–2016 in different foci were examined on the presence of orthohantavirus antigen and/or antibodies with the help of immunoenzyme assay (ELISA) and indirect fluorescent antibodies test (IFAT), subsequently. For clear demonstration the obvious tendencies of long-term infectious processes in the rodent's populations the study period was divided into three 12-years periods (1981–1992, 1993–2004, 2005–2016 гг.). Statistical analysis was performed using software Statistica 10.0 (Statsoft, CLLA) and statistical tools, provided by service of <http://medstatistic.ru>.

Results. Long-term dynamics of epizootic processes in the populations of natural hosts of orthohantaviruses *Hantaan* and *Fuzong* was demonstrated by similar synchronicity. However, in spite of dominance of *A. agrarius* in the catching during the study period the rate of infection in the populations of this rodent species is characterized by statistically significant decrease of epizootic activity. While in the population of *M. fortis* in the areas of concomitant habitat the significant decrease of orthohantavirus infection was noted only during last 12 years.

Conclusion. Thus, epizootic activity in the population of rodents – reservoirs of orthohantavirus *Hantaan* in the step-forest biotopes of Primorsky Krai has been decreased, that was very important and resulted in change of epidemiology of hemorrhagic fever with renal syndrome in the region.

Keywords: orthohantaviruses; epizootic process; activity; natural reservoirs.

Основным природным резервуаром ортохантавирусов (род *Orthohantavirus*, семейство *Hantaviridae*) являются грызуны отряда Rodentia, при этом, считается, что каждый вид ортохантавирусов эволюционно связан с животным – природным носителем одного вида [1, 2]. Значимость ортохантавирусов определяется их ролью в инфекционной патологии человека, из более чем 90 генотипов, идентифицированных в настоящее время, 22 связаны с заболеваниями людей, включая геморрагическую лихорадку с почечным синдромом (ГЛПС) [3, 4, 5, 6].

В разных биотопах территории Приморского края циркулирует несколько патогенных для человека ортохантавирусов, в частности, вирус Hantaan циркулирует в популяциях полевой мыши *Apodemus agrarius* (геновариант Far East – луго-полевые биотопы) и восточноазиатской мыши *A. peninsulae* (геновариант Amur – лесные биотопы) [7]. На этих же территориях обитают и носители непатогенных для человека ортохантавирусов Fuzong и Hokkaido (в популяциях *Microtus fortis* и *Myodes rufocanus*, соответственно) [8]. При эпизоотической оценке популяций грызунов – носителей ортохантавирусов на территории Приморского края особое внимание уделяется полевой мыши, поскольку результаты многолетних наблюдений за очагами ортохантавирусной инфекции в крае свидетельствуют о том, что наиболее тяжело протекают случаи, связанные именно с заражением в ее ареале [9, 10, 11, 12]. Сравнительный анализ эпизоотической и популяционной активности этих двух экологически близких видов грызунов может позволить раскрыть некоторые особенности механизмов их адаптации к условиям обитания и выявить влияние совместной циркуляции на эпидемические проявления ГЛПС.

Цель раскрыть многолетние особенности эпизоотического процесса ортохантавирусов *Hantaan* и *Fusong* в популяциях *A. agrarius* и *M. fortis*, в природных очагах Приморского края.

Материалы и методы

Ретроспективно проанализированы материалы, полученные во время экспедиционных и стационарных исследований (1986–2016 гг.) на энзоотических территориях Приморского края. Отлов проводили ежегодно, в четыре сезона: весной (апрель–май), летом (июль), осенью (сентябрь–октябрь) и, по возможности, зимой (декабрь–февраль). Отловы мелких млекопитающих проводились ловушками Геро на учетных линиях, которые располагались на местности таким образом, чтобы охватывались основные ландшафтные площади. За период наблюдений отловлено 14 494 *A. agrarius* и 2 887 *M. fortis*. Определение видов грызунов проводилось на основе анализа окраски

шкурки, краниальных и экстерьерных признаков [13]. При отлове грызунов руководствовались пунктом 2.11. «Требования к порядку отлова, транспортирования и содержания диких позвоночных животных и членистоногих при проведении экспериментальных работ» санитарных правил СП 1.3.3118-13. Инфицированность мышевидных грызунов устанавливали по наличию антигена ортохантавируса в органах и специфических антител в крови зверьков.

Антиген ортохантавируса выявляли в 10–20% суспензии органов грызунов с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческой тест-системы «Хантагност» производства ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунологических препаратов имени М.П. Чумакова», РАН. Специфические антитела в сыворотках крови грызунов определяли с помощью непрямого метода флюоресцирующих антител (НМФА) и коммерческой тест-системы «Диагностикум геморрагической лихорадки с почечным синдромом» этого же производителя.

Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 (Statsoft, США) и статистических калькуляторов предоставленных сервисом <http://medstatistic.ru> [14].

Результаты и обсуждение

Результаты сравнения многолетних показателей инфицированности ортохантавирусом, представленные на рисунке 1, демонстрируют наличие практически синхронных подъемов/спадов инфицированности в популяциях двух видов грызунов.

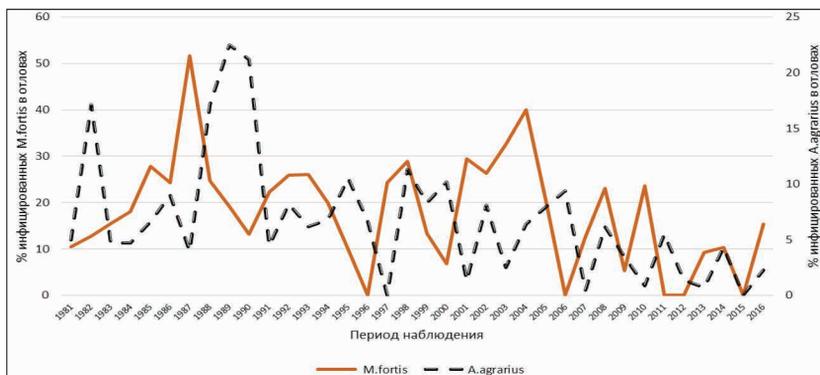


Рис. 1. Многолетняя динамика инфицированности ортохантавирусом популяций *M. fortis* и *A. agrarius*

Для дальневосточной полевки характерны регулярные подъемы численности/инфицированности каждые 3–4 года, для полевой мыши такая цикличность также присутствует, однако носит менее регулярный, нестабильный характер. При этом, для обоих видов грызунов наиболее высокие показатели инфицированности отмечены в 90-е годы прошлого века: от $17,1 \pm 1,58\%$ до $22,5 \pm 1,74\%$ для полевой мыши, и $51,6 \pm 3,66\%$ для дальневосточной полевки. Тогда как в следующие годы отмечается явная тенденция уменьшения численности грызунов этих видов, и соответственно их инфицированности. За последний 15 лет показатель инфицированности в популяции полевой мыши не превышал 10,0%, а относительно высокие показатели инфицированности дальневосточной полевки в этот период (от 15,4% до 40%) получены при анализе менее значительной выборки обследованных грызунов.

С целью сравнительного анализа многолетней динамики инфицированности в популяциях грызунов двух видов период исследования был разделен на три 12-летних периода (1981–1992 гг., 1993–2004 гг. и 2005–2016 гг.). Средние показатели инфицированности грызунов (в совокупности с показателями отловов) в данные периоды представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Показатели инфицированности ортохантавирусом популяций *A. agrarius* и *M. fortis* за 1981–2016 гг.

Популяции грызунов	Период наблюдения			
	1 1981–1992 гг	2 1993–2004 гг	3 2005–2016 гг	Итого 1981–2016 гг
<i>A. agrarius</i> , инфицированность (среднее значение, $M \pm m$, %) /общее количество исследованных особей (n=)	$8,91 \pm 0,3$ / n=18719	$7,22 \pm 0,54$ / n=2300	$4,09 \pm 0,34$ / n=3475	$7,29 \pm 0,22$ / n=14494
<i>M. fortis</i> , инфицированность (среднее значение, $M \pm m$, %) /общее количество исследованных особей (n=)	$21,95 \pm 0,91$ / n=2073	$24,16 \pm 2,7$ / n=389	$13,885 \pm 1,68$ / n=425	$21,06 \pm 0,76$ / n=2887

Очевидно, что в 1-й период было исследовано наибольшее количество грызунов, при этом уловистость полевой мыши во все периоды значительно превышала показатели дальневосточной полевки. Однако показатели

инфицированности *M. fortis* всегда были статистически достоверно выше показателей *A. agrairus*: $p \leq 0,005$ при сравнении показателей в каждый из трех периодов наблюдения и суммарных показателей. Что касается инфицированности, то для полевой мыши подтверждена постепенная тенденция снижения её показателей, так как получена статистически достоверная разность между показателями во все периоды наблюдения: $p \leq 0,05$ (1 vs 2), $p \leq 0,005$ (1 vs 3) и $p \leq 0,005$ (2 vs 3). В то же время в популяции дальневосточной полевки статистически достоверное снижение инфицированности отмечено только в третий период, в сравнении с двумя предыдущими: $p = 0,438031$ (1 vs 2), $p \leq 0,005$ (1 vs 3) и $p \leq 0,005$ (2 vs 3).

Полученные результаты, характеризующие сходство эпизоотических процессов в популяциях грызунов этих видов, очевидно, связаны с одинаковыми условиями обитания. Как правило, благоприятными для обитания полевой мыши условиями являются хорошо увлажненные места в зоне лесостепи, смешанных и широколиственных лесов, кустарниковые и открытые биотопы. Полевая мышь может распространяться на другие территории по речным долинам и мелиорированным агроценозам, в том числе, по антропогенным ландшафтам [13, 15]. В то же время известно, что *M. fortis* селится по поймам и заболоченным участкам степной и лесной зон, горным падам, берегам рек и озер [16], хотя нередко встречается на сельскохозяйственных землях, значительно удаленных от воды, и, как полевая мышь, может наносить серьезный вред сельскохозяйственным угодьям.

На территории Приморского края ареалы грызуны этих двух видов практически совпадают [15, 16, 17] и охватывают лесостепные западные и центральные районы, расположенные на Приханкайской низменности, а также в долинах крупных рек Усури и Раздольная. В то же время, с учетом уловистости, по всей видимости, *Microtus fortis* не является доминирующим видом, ее участие в населении грызунов значительно ниже, чем полевой мыши, которая является наиболее многочисленным видом, часто доминирует в населении мелких млекопитающих на юге дальневосточного региона [18].

Полученные результаты о снижении активности эпизоотического процесса в популяциях полевой мыши хорошо согласуются с данными, полученными нами ранее [19]. Установлено, что в последние годы в этиологии ГЛПС, регистрируемой ежегодно на территории Приморского края, ведущую роль играет вариант *Amur* вируса *Hantaan*, циркулирующий в популяциях восточно-азиатской мыши *A. peninsulae*, обитающей, преимущественно, в лесных биотопах. Это непосредственно отражается в эпи-

демиологических особенностях ортохантавирусной инфекции, особенно, в сезонной динамике заболеваемости и социально-профессиональной структуре заболевших [20].

Таким образом, можно предположить, что, несмотря на высокие показатели инфицированности ортохантавирусом, по всей видимости, роль популяции *M. fortis*, в эпидемиологии геморрагической лихорадки с почечным синдромом в регионе незначительна. Во-первых, грызуны этого вида являются носителем ортохантавируса *Fusong*, патогенность которого для людей до настоящего времени не подтверждена, и во-вторых, из-за того, что в ареалах совместного обитания доминирует полевая мышь – носитель патогенного для человека вируса *Hantaan*, а дальневосточная полевка является второстепенным содоминантом.

Сложившаяся на территории Приморского края ситуация, характеризующаяся снижением в последние годы эпизоотической активности в популяциях грызунов – носителей двух разных ортохантавирусов, по всей видимости, обусловлена уменьшением кормовой базы. Это непосредственно связано с хозяйственной деятельностью человека, а именно, с изменением структуры сельскохозяйственной деятельности в крае (уменьшение посевов злаков с увеличением площадей, занятых под овощные культуры), а также с фрагментацией мест обитания диких грызунов.

Выводы

1. Многолетняя динамика численности/ инфицированности в популяциях *Arodemus agrarius* и *Microtus fortis* в очагах луго-полевого типа носит выраженный синхронный характер.
2. Однако, в популяциях полевой мыши – носителя вируса *Hantaan* в последние годы отмечается отчетливая тенденция снижения эпизоотической активности, с длительной депрессией с нерегулярными подъемами, невысокими и статистически незначимыми показателями инфицированности на фоне низкой уловистости.

Информация о конфликте интересов. Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о спонсорстве. Данное исследование поддержано грантом ДВО РАН № 17-I-1-041 э «Организация и проведение экспедиций по изучению современного состояния природных очагов социально-значимых хантавирусных и клещевых инфекций в лесных экосистемах юга Дальнего Востока (Приморского края)».

Список литературы

1. Global Diversity and Distribution of Hantaviruses and Their Hosts / Milholland M.T., Castro-Arellano I., Suza G., Garcia-Pen G.E., Lee T.E., Rohde R.E., Aguirre A.A., Mills J.N. // *EcoHealth*. 2018. Vol.15. № 1, pp. 163–208.
2. Plyusnin A., Morzunov S. Virus evolution and genetic diversity of hantaviruses rodent hosts // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2001. Vol. 256, pp. 47–7.
3. Bi Z., Formenty P.B.H., Roth C.E. Hantavirus infection: a review and global update // *Journal of Infection in Developing Countries*. 2008. Vol. 2. № 1, pp. 3–23.
4. Kruger D.H., Schonrich G., Klempa B. Human pathogenic hantaviruses and prevention of infection // *Human Vaccines*. 2011. Vol. 7, pp. 685–693.
5. Taxonomy of the family Arenaviridae and the order Bunyvirales: update 2018 / Maes P., Alkhovsky S.V., Bào Y., Beer M. et al. // *Arch. Virol.* 2018. Vol.163. № 8, pp. 2295-2310.
6. Uncovering the mysteries of hantavirus infections / Vaheri A., Strandin T., Hepojoki J., Sironen T., Henttonen H., Makela S., Mustonen J. // *Nature Reviews Microbiology*. 2013. Vol. 11, pp. 539–550.
7. Isolation and characterization of hantaviruses in Far East Russia an etiology of hemorrhagic fever with renal syndrome in the region / Kariwa H., Yoshikawa K., Tanikawa Y., Seto T., Sanada T., Saasa N., Yoshii K., Takashima I., Ivanov L.I., Slonova R.A., Zakharycheva T.A., Nakamura I., Yoshimatsu K., Arikawa J. // *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2002. Vol. 86. N 3, pp. 545–543.
8. Хантавирусы, циркулирующие в полевках *Microtus fortis* и *Microtus taximowiczii* / Яшина Л.Н., Иванов Л.И., Слонова Р.А., Компанец Г.Г., Гуторов В.В., Кушнарера Т.В., Здановская Н.И. // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2008. № 2 (32). С. 47–49.
9. Хантавирусная инфекция в Приморском крае – эпидемиологическая ситуация в очагах циркуляции разных серотипов вируса / Слонова Р.А., Кушнарера Т.В., Компанец Г.Г., Максема И.Г., Симонова Т.Л., Симонов С.Б. // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2006. № 3. С. 74–77.
10. Сопряженность эпидемического процесса хантавирусной инфекции с активностью эпизоотического процесса в популяциях мышей рода *Apodemus* / Слонова Р.А., Кушнарера Т.В., Максема И.Г., Компанец Г.Г., Иунихина О.В. // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012. № 3. С. 18–22.
11. Особенности эпизоотического процесса в популяциях эпидемически значимых мышей рода *Apodemus* – природных хозяев возбудителей ГЛПС / Кушнарера Т.В., Слонова Р.А., Максема И.Г., Компанец Г.Г., Иунихина О.В., Кушнарев Е.Л. // *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2012. № 20 (20). С. 57–64.

12. Кушнарева Т.В. Эпизоотологические параметры циркуляции гетерогенной популяции хантавирусов на юге Дальнего Востока России // Международный журнал экспериментального образования. 2015. № 5-1. С. 9–11.
13. Громов И.М., Ербаева М.А. Млекопитающие фауны России и сопредельных территорий. Зайцеобразные и грызуны. Спб.: ЗИН РАН, 1995. 522 с.
14. Медицинская статистика. URL: <http://medstatistic.ru/calculators.html> (дата обращения 23.10.2018).
15. Роль мышевидных грызунов в циркуляции хантавирусов в природных экосистемах Приморья / Симонов С.Б., Симонова Т.Л., Симонов П.С., Борисова Д.С. Дальнаука: 2014. 180 с.
16. Лапин А.С. Мелкие млекопитающие южной части Хабаровского края и Еврейской автономной области (фауна, экология, эпизоотологическое значение): Автореф дисс.канд.биол.наук. Хабаровск, 2013, 25 с.
17. Хантавирусная инфекция в Приморском крае. Медико-географический атлас / Слонова Р.А., Симонов С.Б., Компанец Г.Г., Симонова Т.Л., Кушнарева Т.В., Алленов А.В., Мурначев Г.П., Яшина Л.Н., Симонов П.С., Хоменко Т.В., Борзов В.П. // Владивосток. 2007. С. 48.
18. Костенко В.А. Грызуны (Rodentia) Дальнего Востока России: Автореф дисс.доктора биол.наук. Владивосток, 1997, 46 с.
19. Основные тенденции развития эпидемического процесса геморрагической лихорадки с почечным синдромом на юге Дальнего Востока России / Компанец Г.Г., Иунихина О.В., Кузнецова Н.А., Потт А.Б., Гуськова Е.В. // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Т. 19. № 11. С. 140–145.
20. Кузнецова Н.А., Компанец Г.Г. Социально-профессиональная структура заболеваемости ГЛПС в разные периоды хозяйственно-экономической деятельности в Приморском крае // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2017. № 5 (72). С. 10–15.

References

1. Milholland M. T., Castro-Arellano I., Suza G., Garcia-Pen G.E., Lee T.E., Rohde R.E., Aguirre A.A., Mills J.N. Global Diversity and Distribution of Hantaviruses and Their Hosts. *EcoHealth*, 2018, Vol.15, № 1, pp. 163–208.
2. Plyusnin A., Morzunov S. Virus evolution and genetic diversity of hantaviruses rodent hosts. *Curr. Top. Microbiol. Immunol*, 2001, Vol. 256, pp. 47–7.
3. Bi Z., Formenty P.B.H., Roth C.E. Hantavirus infection: a review and global update. *Journal of Infection in Developing Countries*, 2008, Vol. 2, № 1, pp. 3–23.
4. Kruger D.H., Schonrich G., Klempa B. Human pathogenic hantaviruses and prevention of infection. *Human Vaccines*, 2011, Vol. 7, pp. 685–693.

5. Taxonomy of the family Arenaviridae and the order Bunyavirales: update 2018 / Maes P., Alkhovsky S.V., Bào Y., Beer M. et al. *Arch. Virol.*, 2018, Vol.163, № 8, pp. 2295–2310.
6. Vaheri A., Strandin T., Hepojoki J., Sironen T., Henttonen H., Makela S., Muntonen J. Uncovering the mysteries of hantavirus infections. *Nature Reviews Microbiology*, 2013, Vol. 11, pp. 539–550.
7. Kariwa H., Yoshikawa K., Tanikawa Y., Seto T., Sanada T., Saasa N., Yoshii K., Takashima I., Ivanov L.I., Slonova R.A., Zakharycheva T.A., Nakamura I., Yoshimatsu K., Arikawa J. Isolation and characterization of hantaviruses in Far East Russia an etiology of hemorrhagic fever with renal syndrome in the region. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2002. Vol. 86. N 3, pp. 545–543.
8. Yashina L.N., Ivanov L.I., Slonova R.A., Kompanets G.G., Gutorov V.V., Kushnareva T.V., Zdanovskaya N.I. Hantavirusy, cirkuliruyushchie v polevkah *Microtus fortis* i *Microtus maximowiczii* [Hantaviruses circulating in the voles *Microtus fortis* and *Microtus maximowiczii*]. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal* [Pacific Medical Journal], 2008, № 2 (32), pp. 47–49.
9. Slonova R.A., Kushnareva T.V., Kompanets G.G., Maksema I.G., Simonova T.L., Simonov S.B. Hantavirusnaya infekciya v Primorskom krae – ehpidemiologicheskaya situaciya v ochagah cirkulyacii raznyh serotipov virusa [Hantavirus infection in Primorskiy Krai – epidemiological situation in the foci of circulation of different virus serotypes]. *Zhurnal mikrobiologii, ehpidemiologii i immunobiologii* [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology], 2006, № 3, pp. 74–77.
10. Slonova R.A., Kushnareva T.V., Maksema I.G., Kompanets G.G., Iunikhina O.V. Sopryazhennost' ehpidemicheskogo processa hantavirusnoj infekcii s aktivnost'yu ehvizooticheskogo processa v populyaciyah myshej roda *Apodemus* [Contingency of the Epidemic Process of Hantavirus Infection with Activity of Epizootic Process in Populations of Mice of the Genus *Apodemus*]. *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni* [Epidemiology and Infectious Diseases], 2012, № 3, pp. 18–22.
11. Kushnareva T.V., Slonova R.A., Maksema I.G., Kompanets G.G., Iunikhina O.V., Kushnarev E.L. Osobennosti ehvizooticheskogo processa v populyaciyah ehpidemicheskii znachimyh myshej roda *Apodemus* – prirodnyh hozyaev vzbuditelej GLPS [Features of Epizootic Process in Populations of Epidemically Significant *Apodemus* Mice – Natural Hosts of Ethiological Agents of Hemorrhagic fever with Renal Syndrome]. *Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii* [Far-Eastern Journal of Infectious Pathology], 2012, № 20 (20), pp. 57–64.
12. Kushnareva T.V. Epizootologicheskie parametry cirkulyacii geterogennoj populyacii hantavirusov na yuge Dal'nego Vostoka Rossii [Epizootological parameters of heterogenic hantavirus population circulation in the south of Far East

- Russia]. *Mezhdunarodnyy zhurnal ehksperimental'nogo obrazovaniya* [International Journal of Experimental Education], 2015, № 5–1, pp. 9–11.
13. Gromov I.M., Erbaeva M.A. *Mlekopitayushchie fauny Rossii i sopredel'nyh territorij. Zajceobraznye i gryzuny* [Mammals in Fauna of Russia and Cross-Border Regions]. Saint-Petersburg: ZIRA RAS, 1995, pp. 522.
 14. *Medicinskaya statistika* [Medical Statistics]. <http://medstatistic.ru/calculators.html> (date of access 23.10.2018).
 15. Simonov S.B., Simonova T.L., Simonov P.S., Borisova D.S. Rol' myshevidnyh gryzunov v cirkulyacii hantavirusov v prirodnyh ehkosistemah Primor'ya [The role of Muridae rodents of the hantavirus circulation in the natural ecosystems of Primorye]. *Dal'nauka* [Dalnauka]: 2014. 180 p.
 16. Lapin A.S. *Melkie mlekopitayushchie yuzhnoj chasti Habarovskogo kraja i Evrejskoj avtonomnoj oblasti* (fauna, ehkologiya, ehpozootologicheskoe znachenie) [Small Mammals in Southern Part of Khabarovskiy Krai and Jewish Autonomy Region (fauna, ecology, epizootological importance): Avtoref diss..... kand.biolog.nauk [Author's abstract of Candidate of Biological Sciences Degree]. Khabarovsk, 2013, 25 p.
 17. Slonova R.A., Simonov S.B., Kompanets G.G., Simonova T.L., Kushnareva T.V., Allenov A.V., Murnachev G.P., Yashina L.N., Simonov P.S., Homenko T.V., Borzov V.P. *Hantavirusnaya infekciya v Primorskom krae. Mediko-geograficheskiy atlas* [Hantavirus Infection in Primorskiy Krai. Medical-Geographical Atlas]. Vladivostok. 2007. P. 48.
 18. Kostenko V.A. *Gryzuny (Rodentia) Dal'nego Vostoka Rossii* [Rodents (Rodentia) of Far East of Russia]: Avtoref diss.....doct.biolog.nauk [Author's abstract of Doctor of Biological Sciences Degree]. Vladivostok, 1997, 46 p.
 19. Kompanets G.G., Iunikhina O.V., Kuznetsova N.A., Pott A.B., Gus'kova E.V. Osnovnye tendencii razvitiya ehpidemicheskogo processa gemorra-gicheskoy lihoradki s pochechnym sindromom na yuge Dal'nego vostoka Rossii [The Main Trends in the Development of the Epidemic Process of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in the South of the Far East of Russia]. *Zhurnal nauchnyh statej Zdorov'ye i obrazovanie v XXI veke* [Health and Education in the XXI Century]. 2017. Vol. 19. № 11, pp. 140–145.
 20. Kuznetsova N.A., Kompanets G.G. Social'no-professional'naya struktura zabolevaemosti GLPS v raznye periody hozyajstvenno-ehkonomicheskoy deyatel'nosti v Pri-morskom krae [Social and professional structure of HFRS morbidity during the different periods of economics in the Primorsky region]. *Zdorov'ye. Medicinskaya ehkologiya. Nauka* [Health. Medical Ecology. Science]. 2017, № 5 (72), pp. 10–15.

ДАННЫЕ ОБ АВТОРАХ

Компанец Галина Геннадиевна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной вирусологии
Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова
ул. Сельская, 1, г. Владивосток, 690087, Российская Федерация
galkom1965@gmail.com

Иунихина Ольга Викторовна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории экспериментальной вирусологии
Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова
ул. Сельская, 1, г. Владивосток, 690087, Российская Федерация
olga_iun@inbox.ru

DATA ABOUT THE AUTHORS

Kompanets Galina Gennadijevna, Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher, Laboratory of Experimental Virology
Research Somov Institute of Epidemiology and Microbiology
1, Selskaya Str., Vladivostok, 690087, Russian Federation
galkom1965@gmail.com

Iunikhina Olga Viktorovna, Candidate of Medical Sciences, Researcher of the Laboratory of Experimental Virology
Research Somov Institute of Epidemiology and Microbiology
1, Selskaya Str., Vladivostok, 690087, Russian Federation
olga_iun@inbox.ru

DOI: 10.12731/wsd-2018-5-74-87

УДК 636.5:591.434

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТОЩЕЙ И ПОДВЗДОШНОЙ КИШКИ ЦЫПЛЯТ-БРОЙЛЕРОВ КРОССА РОСС 308 ЧЕРЕЗ 30 И 40 СУТОК ПОСТНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА В НОРМЕ И ПРИ ДОБАВЛЕНИИ В РАЦИОН ПОСЛЕСПИРТОВОЙ СУХОЙ БАРДЫ

Понкратова Т.Ю., Мелешков С.Ф., Сидорова Д.Г.

Цель. Провести сравнительный анализ морфометрических показателей стенки тощей и подвздошной кишки цыплят-бройлеров кросса РОСС 308 в возрасте 30 и 40 суток постнатального развития при использовании стандартного рациона и с добавлением сухой послеспиртовой барды.

Материалы и методы. В работе применены описательно-оценочные методы и морфометрический анализ. Достоверность различия переменных величин контрольной и экспериментальной групп определяли методом Манна-Уитни, также использовался дисперсионный анализ Краскелла-Уоллиса при помощи пакета прикладных программ Statistica for Windows (Версия 6.0, StatSoft, Inc.). Нами проведены исследования тощей и подвздошной кишки. Изучены длина ворсинок и крипт, высота эпителия ворсинок, количество бокаловидных клеток, ширину пластинок слизистой оболочки, ширину мышечной и серозных оболочек.

Результаты. Нами установлено, что морфологические изменения в строении подвздошной кишки при добавлении в рацион послеспиртовой сухой барды формировались уже через 30 суток постнатального онтогенеза что подтверждают и данные корреляционного анализа. Изменения в морфологическом строении тощей кишки носят отсроченный характер и выявлялись только через 40 суток постнатального онтогенеза, проявляясь более высокими показателями по всем исследуемым параметрам. Эти результаты подтверждаются данными корреляционного анализа, свидетельствующие о наличии связи средней и высокой степени между рационом питания и морфометрическими показателями тощей кишки.

Заключение. Таким образом, изменения в тощей кишке цыплят-бройлеров в основной группе выражены при исследовании ширины собственной

и мышечной пластинок слизистой оболочки. При исследовании подвздошной кишки были выражены изменения параметров ширины собственной и мышечной пластинок.

Ключевые слова: *тощая; подвздошная; кишка; цыплята-бройлеры; морфология.*

MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF THE DUODENUM OF BROILER CHICKENS ROSS 308 AFTER 30 AND 40 DAYS OF POSTNATAL ONTOGENESIS IN NORM AND WHEN YOU ADD IN THE DIET OF DRY GRAIN DISTILLERY STILLAGE

Ponkratova T.Yu., Meleshkov S.F., Sidorova D.G.

Background. *To conduct a comparative analysis of the morphometric indices of the skin of the lean and ileum of broiler chickens of RBS 308 at the age of 30–40 days of postnatal development with the use of a standard diet and with the addition of a dry post-alcohol bard.*

Materials and methods. *Descriptive-evaluation methods and morphometric analysis were applied in the work. The reliability of the difference in the variables between the control and experimental groups was determined by the Mann-Whitney method, and the Kruskal-Wallis variance analysis was also used with the Statistica for Windows application software package (Version 6.0, StatSoft, Inc.). We carried out studies of the jejunum and ileum. The length of the villi and crypts, the height of the villous epithelium, the number of goblet cells, the width of the mucosa plates, the width of the muscular and serous membranes were studied.*

Results. *We established that the morphological changes in the structure of the ileum with the addition of the post-alcohol dry bard to the diet were formed after 30 days of postnatal ontogenesis, which is confirmed by the data of the correlation analysis. Changes in the morphological structure of the jejunum are delayed and revealed only after 40 days of postnatal ontogenesis, manifesting themselves higher indices for all the parameters studied. These results are corroborated by the data of the correlation analysis, indicating the presence of a medium to high degree relationship between the diet and the morphometric parameters of the jejunum.*

Conclusion. *Thus, changes in the jejunum of broiler chickens in the main group are expressed when examining the width of the own and muscular plates of the mucous membrane. In the study of the ileum, changes in the parameters of the width of the own and muscle plates were expressed.*

Keywords: *lean; ileum; gut; broiler chickens; morphology.*

Введение

Птицеводство – одна из отраслей животноводства, обеспечивающая население высокоценными диетическими продуктами питания. При этом птицеводство продолжает испытывать дефицит дешевого и полноценного кормового белка [1, с. 43–44]. Зерновые корма являются основным источником энергии для птицы. Существенным резервом экономии зерна может стать максимальное увеличение в комбикормах незерновой части [2]. В России зерновые корма в рационах птицы составляют более 73%, а незерновые компоненты в значительно меньших количествах. Одним из перспективных кормовых средств для использования в птицеводстве является послеспиртовая барда. Сухая послеспиртовая барда содержит все необходимые питательные вещества. По содержанию питательных веществ она близка к кормовым дрожжам и подсолнечным шротам [3, с. 146]. Проводимые нами исследования были направлены на изучение влияния сухой послеспиртовой барды на морфологию тонкого отдела кишечника цыплят-бройлеров РОСС 308 через 30 и 40 суток постнатального развития.

Для получения современных представлений о морфофункциональных особенностях пищеварительной системы и обоснования применения кормовых добавок и кормов на продуктивные качества птицы требуется изучение особенностей гистологического строения кишечника, характерных для каждого кросса.

Цель исследований: провести сравнительный анализ морфогистометрических показателей стенки тощей и подвздошной кишки цыплят-бройлеров кросса РОСС 308 в возрасте 30 и 40 суток постнатального развития при использовании стандартного рациона и с добавлением сухой послеспиртовой барды.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в зимний период 2016 года на базе Института ветеринарной медицины и биотехнологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Омского государственного аграрного университета имени П.А. Столы-

пина, на цыплятах-бройлерах кросса РОСС 308. Было сформировано две группы цыплят-бройлеров: контрольная группа ($n=5$), в которой использовался основной рацион и опытная группа ($n=5$) с основным рационом с добавлением 3% сухой послеспиртовой барды через 30 и 40 суток постнатального периода. Цыплята содержались в одинаковых условиях на основном рационе [4]. Птица выводилась из эксперимента путем декапитации, с учетом рекомендаций приложения №4 к правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных [5].

У цыплят каждой группы были взяты тощая и подвздошная кишка. Материал фиксировался в 10% нейтральном растворе формалина на фосфатном буфере фирмы ООО «Биовитрум», блоки заливали в парафин по общепринятой методике [6, с. 218–225]. На ротационном микротоме Labo Cat 4055 (фирма Slee, Германия) готовили срезы толщиной 3–5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. При изготовлении гистопрепаратов использовалось сертифицированное лабораторное оборудование. Измерение гистологических структур производили при помощи окуляра с измерительной шкалой.

В работе применены описательно-оценочные методы и морфометрический анализ. Статистический анализ включал определение средней арифметической, нахождение стандартного отклонения. Достоверность различия переменных величин контрольной и экспериментальной групп определяли методом Манна-Уитни, также использовался дисперсионный анализ Краскелла-Уоллиса при помощи пакета прикладных программ Statistica for Windows (Версия 6.0, StatSoft, Inc.) с учетом рекомендаций О.Ю. Ребровой [7, с. 312].

Результаты исследования и их обсуждение

По данным К.А. Кулешова и другие авторы [8, с. 63, 9, 10] ворсинки на протяжении всей поверхности слизистой оболочки тонкого кишечника кур листовидной, зигзагообразной формы. По его данным длина ворсинок в тощей и подвздошной кишке 800 мкм. По данным наших исследований длина ворсинок тощей кишки в основной группе к 30 суткам составляла от 929,5 до 1058,2 мкм и не изменялась к 40 суткам, и значимо не отличалась от контрольной группы ($p=0,12$). При изучении длины ворсинок подвздошной кишки в основной группе на 30 сутки она колебалась от 514,8 до 614,9 мкм, значительно не отличалась от контрольной группы ($p=0,17$), а через 40 суток длина ворсинок в контрольной группе уменьшалась на 20,9% ($p=0,92$), а в основной группе на 9,5% ($p=0,000001$) и составляла от

486,2 до 557,7 мкм, показывая увеличение показателя контрольной группы на 11,8% ($p=0,000022$).

К.А. Кулешов [8, с. 63] так же отмечает, что у основания ворсинок открываются общекишечные железы (крипты). Они простые, трубчатого строения. Размеры крипт повышаются с возрастом кур, например, у 56 суточной птицы длина крипт составляет 80–150 мкм, а у 180 суточных 60–180 мкм, и прямо пропорционально возрасту птицы увеличивается и глубина крипт. Нами установлено, что длина крипт в тощей кишке на 30 сутки постнатального развития в основной группе составляла 52,8–118,8 мкм, к 40 суткам 105,6–167,2 мкм увеличилась на 81,1% ($p=0,000001$) и на 5,6% превышала показатель контрольной группы ($p=0,012$). Длина крипт подвздошной кишки в основной группе составляла от 70,4 до 200,2 мкм и значимо не изменялась на протяжении исследования, но превышала показатель контрольной группы через 30 и 40 суток постнатального периода на 62,5 ($p=0,000001$) и 44,4% ($p=0,045$) соответственно.

О.В. Волкова и другие авторы [11, с. 187, 10, 12, 13] отмечают, что эпителий, выстилающий кишечные ворсинки содержит каемчатые энтероциты. Это высокие цилиндрические клетки с умеренно развитыми органеллами. На своей верхушке содержат до 3 тысяч микроворсинок. Энтероциты выполняют важную функцию всасывания, пристеночного пищеварения и препятствия проникновения микроорганизмов вовнутрь клетки. По нашим данным высота эпителия на вершине ворсинок тощей кишки в основной группе в исследуемые периоды была 26,4–39,6 мкм, но к 40 суткам увеличилась на 16,7% в сравнении с контрольной группой ($p=0,022$). Высота эпителия у основания ворсинок в тощей кишке колебалась от 17,6 до 35,2 мкм, на 20% превышая высоту эпителия контрольной группы ($p=0,0012$). В подвздошной кишке высота эпителия на вершине ворсинки составляла 26,4–35,2 мкм, в контрольной и основной группах в исследуемые периоды статистически не отличалась. У основания ворсинки в основной группе высота эпителия не изменялась, в контрольной группе через 30 и 40 суток постнатального периода произошло увеличение на 14,3 ($p=0,0031$) и 33,3% ($p=0,000001$) соответственно.

По данным В.Г. Елисеева и др. [14, с. 477, 15] бокаловидные клетки это клетки эпителия, накапливающие и выделяющие большое количество слизи, увлажняющей поверхность эпителия. Количество бокаловидных клеток в тощей кишке на 1 мм длины ворсинки в основной группе составляло 21–45 клеток и не изменялось на протяжении периода исследования, в контрольной группе через 40 суток постнатального периода увеличи-

валось в 2,4 раза ($p=0,000001$). В подвздошной кишке в основной группе через 30 суток постнатального периода количество бокаловидных клеток ворсинки на 1 мм длины составляло 18–35 клеток, что больше на 2,2% чем в контрольной группе ($p=0,0037$). К 40 суткам в контрольной и основной группах произошло увеличение количества бокаловидных клеток. В основной группе на 69,6 ($p=0,000001$), в контрольной на 68,9% ($p=0,000001$), статистически значимых отличий между ними не выявлялось.

Под эпителием располагается собственная пластинка слизистой оболочки, образованная рыхлой соединительной тканью с большим количеством клеточных элементов (фибробласты, гистиоциты, лимфоциты, плазмоциты). Мышечная пластинка представлена продольным слоем миоцитов [16, с. 46–47]. По результатам наших исследований ширина собственной пластинки слизистой оболочки тощей кишки у цыплят-бройлеров через 30 суток постнатального развития составляла 35,2–44 мкм, значимо не отличаясь от показателя контрольной группы ($p=0,14$), а к 40 суткам ее ширина в контрольной группе уменьшалась на 66,7% ($p=0,000001$), а в основной группе уменьшалась на 55,6% ($p=0,000001$), составляя от 13,2 до 26,4 мкм и на 33,3% была больше аналогичного показателя контрольной группы ($p=0,000001$). Ширина мышечной пластинки тощей кишки на 30 сутки постнатального периода в основной и контрольной группах не отличалась и составляла 8,8–17,6 мкм. Через 40 суток в контрольной группе она снижалась на 33,3% ($p=0,000001$), а в основной группе увеличилась на 66,7% ($p=0,000001$) и в 2,5 раза превышала аналогичный показатель контрольной группы ($p=0,000001$). Ширина собственной пластинки слизистой оболочки подвздошной кишки на 30 сутки в основной группе составляла 105,6–123,2 мкм, превышая аналогичный показатель контрольной группы в 4,5 раза ($p=0,000001$). К 40 суткам постнатального периода ширина собственной пластинки в контрольной группе уменьшалась на 33,3% ($p=0,000001$), а основной группе на 37% ($p=0,000084$), составляла 35,2–123,2 мкм и в 4,25 раза превышала показатель контрольной группы ($p=0,000001$). Ширина мышечной пластинки слизистой оболочки подвздошной кишки в исследуемые периоды в основной группе составляла 13,2–35,2 мкм, превышая показатель контрольной группы на 30 сутки в 1,5 раза ($p=0,000001$) и на 40 сутки в 3 раза ($p=0,000001$).

По мнению многих авторов [17, 18, 19, 20] подслизистая основа кишечника образована рыхлой соединительной тканью. Мышечная оболочка состоит из миоцитов, расположенных во внутреннем слое циркулярно, а в наружном – продольно. По данным наших исследований толщина цир-

кулярного мышечного слоя преобладает над продольным во всех участках тонкого кишечника. Серозная оболочка во все возрастные периоды у цыплят-бройлеров относительно не широкая, она представлена рыхлой соединительной тканью, покрытой мезотелием. Толщина мышечной оболочки тощей кишки через 30 суток постнатального периода в основной группе составляла 132–198 мкм и статистически значимо не отличалась от показателей контрольной группы. Через 40 суток в контрольной группе толщина мышечной оболочки увеличилась на 20,5% ($p=0,000001$), а в основной группе на 62,8% ($p=0,000001$), составляла 202,4–352 мкм и на 40% превышала показатель контрольной группы ($p=0,000001$). Толщина мышечной оболочки подвздошной кишки в основной группе через 30 суток постнатального периода составляла от 264 до 396,6 мкм, что на 27,3% меньше чем показатель контрольной группы. К 40 суткам толщина ее в контрольной группе снижалась на 41,8% ($p=0,000001$), а в основной – на 15% ($p=0,0019$) и на 6,25% превышала показатель контрольной группы ($p=0,026$). Толщина серозной оболочки тощей кишки на 30 сутки постнатального онтогенеза составляла 13,2–17,6 мкм как в основной так и в контрольной группах. К 40 суткам ее толщина в контрольной группе снижалась на 33,3% ($p=0,000001$), в основной группе увеличивалась на 33,3% и составляла 8,8–26,4 мкм и в 2 раза превышала показатель контрольной группы ($p=0,00086$). Толщина серозной оболочки подвздошной кишки в основной группе составляла 13,2–17,6 мкм и не изменялась на протяжении исследуемого периода, а показатель контрольной группы к 40 суткам постнатального периода увеличивался на 50% ($p=0,000001$).

Таким образом, морфологические изменения в строении подвздошной кишки при добавлении в рацион послеспиртовой сухой барды формировались уже через 30 суток постнатального онтогенеза что подтверждают и данные корреляционного анализа (таблица 1).

Таблица 1.

Результаты корреляционного анализа морфометрических показателей тощей кишки с рационом питания (указаны значения коэффициента корреляции G при $p<0,05$)

Показатель	30 сутки	40 сутки
Высота ворсинки, мкм	0,33	0,41
Длина крипт, мкм	-	0,48
Высота эпителия на вершине ворсинки, мкм	-	0,48
Высота эпителия у основания ворсинки, мкм	0,70	0,73

Окончание табл. 1.

Ширина собственной пластинки слизистой оболочки, мкм	0,33	0,89
Ширина мышечной пластинки слизистой оболочки, мкм	1,0	1,0
Толщина мышечной оболочки, мкм	-	0,73
Толщина серозной оболочки, мкм	0,43	0,69
Количество бокаловидных клеток на 1 мм длины	-	1,0

Изменения в морфологическом строении тощей кишки носят отсроченный характер и выявлялись только через 40 суток постнатального онтогенеза, проявляясь более высокими показателями по всем исследуемым параметрам. Эти результаты подтверждаются данными корреляционного анализа, свидетельствующие о наличии связи средней и высокой степени между рационом питания и морфометрическими показателями тощей кишки (таблица 2).

Таблица 2.

Результаты корреляционного анализа морфометрических показателей подвздошной кишки с рационом питания (указаны значения коэффициента корреляции G при $p < 0,05$)

Показатель	30 сутки	40 сутки
Высота ворсинки, мкм	-	0,76
Длина крипт, мкм	0,88	0,37
Высота эпителия на вершине ворсинки, мкм	0,78	-
Высота эпителия у основания ворсинки, мкм	0,50	0,96
Ширина собственной пластинки слизистой оболочки, мкм	1,0	1,0
Ширина мышечной пластинки слизистой оболочки, мкм	1,0	1,0
Толщина мышечной оболочки, мкм	0,99	0,45
Толщина серозной оболочки, мкм	-	0,81
Количество бокаловидных клеток на 1 мм длины	0,48	-

Заключение

1. Длина ворсинок подвздошной кишки через 40 суток постнатального периода в контрольной группе уменьшалась на 20,9%, а в основной группе на 9,5%. Длина ворсинок тощей кишки значительных отличий во всех периодах исследования не имеет.
2. Длина крипт тощей кишки к 40 суткам постнатального онтогенеза в основной группе увеличивался на 81,1% и на 5,6% в контрольной группе. В подвздошной кишке показатель основной группы превышает показатель контрольной группы через 30 суток на 62,5%, а через 40 суток на 44,4%.

3. Высота эпителия на верхушке ворсинки тощей кишки в основной группе к 40 суткам увеличивалась на 16,7%, у основания ворсинок в основной группе была выше на 20% чем в контрольной группе. В подвздошной кишке у основания ворсинок в контрольной группе произошло увеличение через 30 суток на 14,3%, через 40 суток на 33,3%.
4. Количество бокаловидных клеток на 1 мм длины ворсинки тощей кишки в контрольной группе к 40 суткам увеличивалось в 2,4 раза. В подвздошной кишке в основной группе на 30 сутки на 2,2% больше чем в контрольной группе, к 40 суткам произошло увеличение в контрольной группе на 68,9%, в основной группе на 69,6%.
5. Ширина собственной пластинки тощей кишки к 40 суткам уменьшалась в контрольной группе на 66,7%, в основной на 55,6%. Мышечная пластинка к 40 суткам в контрольной группе ее ширина уменьшалась на 33,3%, а в основной группе увеличивалась на 66,7%. Ширина собственной пластинки подвздошной кишки на 30 сутки в основной группе в 4,5 раза превышала показатель контрольной группы, к 40 суткам произошло уменьшение в контрольной группе на 33,3%, а в основной группе на 37%, что в 4,25 раза превышала показатель контрольной группы.
6. Толщина мышечной оболочки тощей кишки через 40 суток в контрольной группе увеличивалось на 20,5%, а в основной группе на 62,8%. Толщина мышечной оболочки подвздошной кишки на 30 сутки в основной группе меньше на 27,3% чем в контрольной группе. К 40 суткам толщина в контрольной группе уменьшалась на 41,8%, а в основной группе на 15%.
7. Добавление в рацион послеспиртовой сухой барды особенно выраженное влияние оказывает на ширину собственной и мышечной пластинок слизистой оболочки, как в тощей, так и в подвздошной кишке.

Список литературы

1. Улитко В.Е. Рост, убойные и мясные качества бройлеров при использовании в рационе БВМД на основе сухой спиртовой барды / В.Е. Улитко, О.Е. Ерисанова // Вестник УГСХА. 2010. №1(11). С. 43–44.
2. Lilian FA de Souza, Denise N. Araujo, Lenita M. Stefani, Ines C. Giometti, Valguiria C. Cruz-Polycarpo, Gustavo Polycarpo, Maria F. Burbarelli. Probiotics on performance, intestinal morphology and carcass characteristics of broiler chickens raised with lower or higher environmental challenge // Austral journal of veterinary sciences. 2018, vol. 50, no.1, pp. 1025–1036.

3. Егорова Т.А. Повышение питательной ценности послеспиртовой барды / Т.А. Егорова и др. // Материалы XVIII Международной конференции ВНАП – 2015. С. 146.
4. ГОСТ 18221-99. Комбикорма полнорационные для сельскохозяйственной птицы. Технические условия. – взамен ГОСТ 18221-72; Введ. С 01.07.2002. Москва: Изд-во стандартов, 2002. 10 с.
5. Приказ Минздрава СССР «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных», от 12.08.1977 №755.
6. Семченко В.В. Морфологические методы исследования в ветеринарной медицине: учебное пособие / Семченко В.В., Барашкова С.А., Хонин Г.А. Омск: Обл. типография, 2004. С. 218–225.
7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера. 2000. 312с.
8. Кулешов К.А. Постнатальный морфогенез органов желудочно-кишечного тракта кур при применении селенсодержащих препаратов // Ветеринарная патология. 2010. №1. С. 63.
9. Харитоник Д.Н. Морфоструктурные особенности тонкого кишечника цыплят-бройлеров кросса «Кобб» под влиянием «Катозала» / Д.Н. Харитоник, Г.А. Тумилович // Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства. 2012. № 2. С. 288–295.
10. Матвеев О.А. Морфометрические показатели органов пищеварения цыплят-бройлеров кросса Ross 308 / О.А. Матвеев, М.М. Жамбулов // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2017. № 4. С. 119–122.
11. Волкова О.В. Основы гистологии и гистологической техники. Учебник / Волкова О.В., Елецкий Ю.К. М.: Медицина, 1982. С. 187.
12. H. de Verdal, S. Mignon-Grasteau, C. Jeulin, E. Le Bihan-Duval. Digestive tract measurements and histological adaptation in broiler lines divergently selected for digestive efficiency // Poultry Science, 2010, vol. 89, issue 9, pp. 1955–1961.
13. L. Esmailzadeh, M. Shivazad, AA. Sadeghi, M. Karimitorshizi. Performance, Intestinal Morphology and Microbiology of Broiler Chickens Fed Egg Powder in the Starter Diet // Brazilian journal of Poultry Science. 2016, vol. 18, no. 4, pp. 856–863.
14. Елисеев В.Г. Гистология / Елисеев В.Г. и др. М., 1972. С. 477.
15. Просекова Е.А. Распределение и возрастная динамика бокаловидных клеток в кишечнике цыплят-бройлеров // Материалы Международной научной конференции молодых учёных и специалистов, посвящ. 140-летию РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева. М., 2006. С. 603–606.

16. Сайко С.Г. Морфология желудочно-кишечного тракта домашней утки / Сайко С.Г., Рабовская Л.А. // Аграрный вестник Урала. 2010. №11-2(77). С. 46–47.
17. Пономарева Т.А. Сравнительно-возрастная морфология кишечника и его кровоснабжение у домашних уток и кур. Автореферат. Екатеринбург, 2004. С. 18.
18. Грозина А.А. Морфологическая оценка стенки кишечника цыплят кросса «Кобб 500» на фоне применения антибиотика и пробиотика / А.А. Грозина, В.В. Пронин, М.С. Дюмин // Российский ветеринарный журнал. Сельскохозяйственные животные, 2014. №4. С. 16–17.
19. Nabizadeh A. The effect of inulin on broiler chicken intestinal microflora, gut morphology, and performance // Journal of Animal and Feed Sciences, 2012, vol. 21, no. 21 (4), pp. 725–734.
20. Chen G.Olnooda, Sleman S.M.Beski, Paul A. Ijia, Mingan Choct. Delivery routes for probiotics: Effects on broiler performance, intestinal morphology and gut microflora // Animal Nutrition. 2015, vol. 1, issue 3, pp. 192–202.

References

1. Ulit'ko V.E., Yerisanova O.E. Vestnik UGSKhA [Bulletin of the UGSA]. 2010. №1 (11), pp. 43–44.
2. Lilian FA de Souza, Denise N. Araujo, Lenita M. Stefani, Ines C. Giometti, Valguiria C. Cruz-Polycarpo, Gustavo Polycarpo, Maria F. Burbarelli. *The Australian Journal of Veterinary Sciences*. 2018, vol. 50, no.1, pp. 1025–1036.
3. Egorova T.A. et al. Povyshenie pitatel'noy tsennosti poslespirtovoy bardy [Nutritional value of the distillery stillage]. *Materialy XVIII Mezhdunarodnoy konferentsii VNAP – 2015* [Proceedings of the XVIII International Conference of the GNAP – 2015]. P. 146.
4. GOST 18221-99. Complete feed for poultry. Technical conditions. instead of GOST 18221-72; Enter From 01.07.2002. Moscow: Standards Publishing House, 2002. 10 p.
5. Order of the Ministry of Health of the USSR “On measures to further improve the organizational forms of work with the use of experimental animals”, dated 12.08.1977 №755.
6. Semchenko V.V., Barashkova S.A., Khonin G.A. *Morfologicheskie metody issledovaniya v veterinarnoy meditsine* [Morphological research methods in veterinary medicine]. Omsk: Obl. printing house, 2004, pp. 218–225.
7. Rebrova O.Yu. *Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. Application software package STATISTICA]. M.: MediaSfera. 2000. 312 p.

8. Kuleshov K.A. Postnatal'nyy morfogenez organov zheludochno-kishechnogo trakta kur pri primeneniі selensoderzhashchikh preparatov [Postnatal morphogenesis of the organs of the gastrointestinal tract of chickens when using selenium-containing preparations]. *Veterinarnaya patologiya* [Veterinary Pathology]. 2010. №1. P. 63.
9. Kharitonik D.N., Tumilovich G.A. Morfostrukturnye osobennosti tonkogo kishechnika tsyplyat-broylerov krossa «Kobb» pod vliyaniem «Katozala» [Morphostructural features of the small intestine of broiler chickens of the Cobb cross under the influence of Katozala]. *Aktual'nye problemy intensivnogo razvitiya zhivotnovodstva* [Actual problems of intensive development of animal husbandry]. 2012. № 2, pp. 288–295.
10. Matveev O.A., Zhambulov M.M. Morfometricheskie pokazateli organov pishchevareniya tsyplyat-broylerov krossa Ross 308 [Morphometric indices of the digestive organs of broiler chickens of the cross Ross 308]. *Izvestiya Orenburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta* [News of the Orenburg State Agrarian University]. 2017. No. 4, pp. 119–122.
11. Volkova O.V., Eletsy Yu.K. *Osnovy gistologii i gistologicheskoy tekhniki* [Fundamentals of histology and histological techniques]. Medicine, 1982. P. 187.
12. H. de Verdal, S. Mignon-Grasteau, C. Jeulin, E. Le Bihan-Duval. Digestive tract measurements in broiler lines and divergently selected for digestive efficiency. *Poultry Science*, 2010, vol. 89, issue 9, pp. 1955–1961.
13. L. Esmailzadeh, M. Shivazad, AA. Sadeghi, M. Karimitorshizi. Performance, Intestinal Morphology and Microbiology of the Broiler Chickens Fed Egg Powder in the Starter Diet. *Brazilian journal of Poultry Science*. 2016, vol. 18, no. 4, pp. 856–863.
14. Eilisev V.G. et al. *Gistologiya* [Histology]. M., 1972. P. 477.
15. Prosekova E.A. Raspredelenie i voznrastnaya dinamika bokalovidnykh kletok v kishechnike tsyplyat-broylerov [Distribution and age dynamics of goblet cells in the intestines of broiler chickens]. *Materialy Mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii molodykh uchennykh i spetsialistov, posvyashch. 140-letiyu RGAU-MSKhA imeni K.A. Timiryazeva* [Materials of the International Scientific Conference of Young Scientists and Specialists, dedicated. 140th anniversary of the Russian State Agrarian University-Moscow Agricultural Academy named after K.A. Timiryazev]. M., 2006, pp. 603–606.
16. Sayko S.G., Rabovskaya L.A. Morfologiya zheludochno-kishechnogo trakta domashney utki [The morphology of the gastrointestinal tract of domestic ducks]. *Agrarnyy vestnik Urala* [Agrarian Bulletin of the Urals]. 2010. №11–2 (77), pp. 46–47.

17. Ponomareva T.A. *Sravnitel'no-vozzrastnaya morfologiya kishhechnika i ego krovosnabzhenie u domashnikh utok i kur* [Age-related intestinal morphology and its blood supply in domestic ducks and chickens]. Abstract. Yekaterinburg, 2004, pp. 18.
18. Grozina A.A., Pronin V.V., Dyumin M.S. Morfologicheskaya otsenka stenki kishhechnika tsyplyat krossa «Kobb 500» na fone primeneniya antibiotika i probiotika [Morphological assessment of the intestinal wall of the Cobb 500 cross-breeding chickens on the background of the use of antibiotic and probiotic]. *Rossiyskiy veterinarnyy zhurnal. Sel'skokhozyaystvennyye zhivotnyye* [Russian Veterinary Journal. Farm animals], 2014. №4, pp. 16–17.
19. Nabizadeh A. The effect of intestinal microflora, gut morphology, and performance. *Journal of Animal and Feed Sciences*, 2012, vol. 21, no. 21 (4), pp. 725–734.
21. Chen G. Olnooda, Sleman S.M. Beski, Paul A. Ijia, Mingan Choct. Delivery routes for probiotics: Effects on broiler performance, intestinal morphology and gut microflora. *Animal Nutrition*. 2015, vol. 1, issue 3, pp. 192–202.

ДААННЫЕ ОБ АВТОРАХ

Понкратова Татьяна Юрьевна, специалист

*ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Ленина, 12, г. Омск, 644099, Российская Федерация
tanya558855@mail.ru*

Мелешков Сергей Федорович, д-р ветеринар. наук, профессор

*ФГБОУ ВО Омский ГАУ
Институтская площадь, 1, г. Омск, 644008, Российская Федерация
sf.meleshkov@omgau.org*

Сидорова Дарья Геннадьевна, канд. биол. наук, доцент

*ФГБОУ ВО Омский ГАУ
Институтская площадь, 1, г. Омск, 644008, Российская Федерация
dg.sidorova@omgau.org*

DATA ABOUT THE AUTHORS

Ponkratova Tatiana Yurievna, Specialist

*Omsk State Medical University
12, Lenin Str., Omsk, 644099, Russian Federation
tanya558855@mail.ru*

Meleshkov Sergey Fyodorovich, Dr. of vet. Sciences, Professor
Omsk State Agrarian University
1, Institutskaya square, Omsk, 644008, Russian Federation
sf.meleshkov@omgau.org

Sidorova Daria Gennadievna, Cand. Biol. Sciences, Associate Professor
Omsk State Agrarian University
1, Institutskaya square, Omsk, 644008, Russian Federation
dg.sidorova@omgau.org

DOI: 10.12731/wsd-2018-5-88-107

УДК 617-089

СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ РАННЕЙ И ОТЛОЖЕННОЙ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТА: МЕТА-АНАЛИЗ ПРОСПЕКТИВНЫХ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Манзюк А.В.

Состояние вопроса: в предыдущих исследованиях, посвященных теме сроков проведения холецистэктомии при остром холецистите, проводился анализ лишь части существующих рандомизированных контролируемых исследований и не анализировались различия в экономическом эффекте. Целью данной работы было определить, какие сроки оперативного вмешательства являются оптимальными при лечении острого холецистита.

Материалы и методы: в базах данных PubMed, EMBASE, Cochrane Library и Web of Science проводился поиск рандомизированных контролируемых исследований, в которых проводилось сравнение результатов лечения острого холецистита при ранней и отложенной лапароскопической холецистэктомии.

Результаты: было найдено 1356 статей, из которых для мета-анализа было отобрано 17 проспективных рандомизированных контролируемых исследований, в которых наблюдались 1756 пациентов. Наблюдалось снижение среднего количества койко-дней (Разность средних: -3,10; 95% ДИ -3,51, -2,69) и затрат на лечение (Стандартизованная разность средних: -0,78; 95% ДИ -1,31; -0,26) для пациентов из группы ранней лапароскопической холецистэктомии. Различий в смертности, общем количестве осложнений, переводов в лапаротомию, ятрогенном повреждении желчных протоков и средней длительности оперативного вмешательства не наблюдалось.

Заключение: применение ранней лапароскопической холецистэктомии для лечения острого холецистита (в течение первой недели после появления симптомов) значительно сокращает количество времени и средств, затраченных на лечение пациента, не создавая повышенного риска возникновения любых интра- и постоперационных осложнений.

Ключевые слова: острый холецистит; лапароскопическая холецистэктомия; мета-анализ.

COMPARISON OF RESULTS OF EARLY AND DELAYED LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY FOR TREATMENT OF ACUTE CHOLECYSTITIS: META-ANALYSIS OF PROSPECTIVE RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

Manziuk A.V.

Background: *in the previous researches on subject of terms of cholecystectomy in acute cholecystitis only part of all existing randomized controlled trials were analyzed, economic effect was not examined. The objective of this study was to find optimal terms of operative intervention in acute cholecystitis.*

Materials and methods: *databases PubMed, EMBASE, Cochrane Library u Web of Science were searched for randomized controlled trials, which compared results of treatment of acute cholecystitis with early and delayed laparoscopic cholecystectomy.*

Results: *17 prospective randomized controlled trials with 1756 patients were included in meta-analysis. Decrease in mean hospital stay (Mean difference -3,10; 95% CI -3,51,-2,69) and cost of treatment (Standardized mean difference -0,78; 95% CI -1,31; -0,26) were found for patients from group of early laparoscopic cholecystectomy. Differences in mortality, overall complications, conversion rate, iatrogenic bile injury and mean operative time were not found.*

Conclusion: *applying of early laparoscopic cholecystectomy in treatment of acute cholecystitis (during the first week after appearing of symptoms) noticeably decrease amount of time and money, spent on treatment of patient, not creating an increased risk of complications.*

Keywords: *acute cholecystitis; laparoscopic cholecystectomy; meta-analysis.*

Введение

Желчнокаменная болезнь широко распространена во всем мире, причем наибольшая распространенность наблюдается в США (около 15% населения) [1], в странах Европы (5,9–21,9% населения) [2] и в России (оценивается в 12% населения) [3]. Острый холецистит – заболевание, которое в 90% случаев является осложнением желчнокаменной болезни

[4]. Оптимальной тактикой лечения острого холецистита является оперативное вмешательство. В России ежегодно проводится от 350 до 500 тысяч холецистэктомий, при этом смертность составляет не более 1,5% благодаря внедрению малоинвазивных оперативных техник [5].

Оптимальным методом оперативного лечения острого холецистита является лапароскопическая холецистэктомия. Однако сроки, в которые должна быть выполнена операция, остаются спорными [6], так как результаты многих исследований говорят о большем количестве интра- и постоперационных осложнений, большей частоте переводов операции из лапароскопической в лапаротомическую, об удлинении времени операций и большей сложности оперативного вмешательства для хирурга при раннем проведении операции по сравнению с операциями, отложенными на срок от 6 до 12 недель для проведения консервативного лечения [6, 7–10].

Цель работы

Целью этого мета-анализа было выявление различий между ранней и отложенной лапароскопической холецистэктомией в летальности, общем количестве осложнений, частоте ятрогенного повреждения желчных протоков, а также в общем количестве дней, проведенных в больнице (далее койко-дней), общем времени операции, переводах операции из лапароскопической в лапаротомическую и в общих финансовых затратах на проведение оперативного вмешательства на основе данных проспективных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ).

В предыдущих исследованиях на иностранном языке [11, 12] уже проводилось сравнение результатов лечения в группах ранней и отложенной лапароскопической холецистэктомии, однако ни в одном из них не исследовались различия в экономическом эффекте. Кроме того, полный объем существующих проспективных РКИ, сравнивающих результаты лечения при ранней и отложенной лапароскопической холецистэктомии не исследовался ранее ни в одной из существующих работ, необходимый размер выборки по большинству характеристик также не был достигнут ранее.

Материалы и методы

А) Источник данных и методика поиска.

Поиск проводился по базам данных PubMed, EMBASE, Cochrane Library, в том числе Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) и Web of Science с использованием соответствующих теме исследования терминов на английском языке: “acute cholecystitis”, “laparoscopic

cholecystectomy”, “early” и “delayed”. Отбирались проспективные рандомизированные контролируемые исследования, сравнивающие результаты лечения при ранней и отложенной лапароскопической холецистэктомией и опубликованные до 1 августа 2018 года. В ходе поиска по базам данных были также вручную просмотрены похожие статьи, а также статьи, упоминаемые в релевантных исследованиях. Были найдены 1356 статей, из которых в мета-анализ были включены 17.



Рис. 1. Блок-схема PRISMA для проведенного исследования

Б) Критерии включения/исключения.

В мета-анализ были включены исследования, соответствующие следующим критериям:

1. Проспективное рандомизированное контролируемое исследование (РКИ).
2. Сравнение эффективности ранней и отложенной лапароскопической холецистэктомии в лечении острого холецистита у взрослых.
3. Доступность информации как минимум об одном из результатов исследования (общее количество осложнений, количество ятрогенных повреждений желчных протоков, общее время нахождения в больнице, общее время операции, количество переводов операции в лапаротомию, общие затраты на лечение).
4. Ранняя лапароскопическая холецистэктомия выполнена в течение 7 дней от появления симптомов, отложенная лапароскопическая холецистэктомия выполнена после консервативного лечения, проводимого в течение не менее 7 дней.

Таблица 1.

Название	Год	Страна	РЛХЭ / ОЛХЭ			Определение РЛХЭ	Определение ОЛХЭ	Опыт оперировавшего хирурга
			Количество пациентов	Средний возраст, годы	Женщины, %			
Lai и др. [13]	1998	Китай	104 (53/51)	56	63,5	В течение 24 часов после рандомизации	Спустя 6-8 недель после стихания острой фазы	8 эндоскопических хирургов, каждый из которых выполнил не менее 50 лапароскопических операций
Lo и др. [14]	1998	Китай	86 (45/41)	60	45,3	Как можно скорее в течение 72 часов после поступления в клинику	Операция отложена на срок от 8 до 12 недель после выписки после проведенного консервативного лечения	2 хирурга, каждый из которых выполнил более 300 лапароскопических холецистэктомий
Davila и др. [15]	1999	Испания	63 (27/36)	56	71,4	В течение 4 суток после диагностики	Операция отложена на 2 месяца	ну
Chandler и др. [16]	2000	США	43 (21/22)	38	ну	Так скоро, как позволяло расписание операций	После стихания симптомов после проведения консервативной терапии или в течение 5 дней, если консервативная терапия не дала результата	ну
Khan [17]	2002	Пакистан	43(22/21)	57	65,1	В течение 7 суток после появления симптомов	Спустя 2-4 месяца после стихания острой фазы	ну
Johansson и др. [7,8]	2003-2004	Швеция	145 (74/71)	57	60	В течение 48 часов после рандомизации, но не позднее 7 суток после появления симптомов	Спустя 6-8 недель после выписки после проведенного консервативного лечения	Минимум 25 выполненных лапароскопических холецистэктомий
Kolla и др. [18]	2004	Индия	40 (20/20)	40	80	В течение 24 часов после рандомизации	Спустя 6-12 недель после стихания острой фазы	Операции проводились с участием хирургов-консультантов
Masafee и др. [9]	2009	Великобритания	72 (36/36)	52	65,3	В течение 72 часов после поступления в клинику	В течение 3 месяцев, следующих после выписки после проведенного консервативного лечения	Операции проводились с участием хирургов-консультантов
Yadav и др. [19]	2009	Непал	50 (25/25)	41	76	Как можно скорее	В течение 6-8 недель, следующих после выписки после полного стихания симптомов	Операции проводились с участием хирургов-консультантов
Mare и др. [20]	2012	Швейцария	54 (27/27)	ну	ну	Немедленно после постановки диагноза	Не менее чем через 6 недель после первоначальной постановки диагноза	ну
Gul и др. [21]	2013	Индия	60 (30/30)	39	80	В течение 72 часов после поступления в клинику	В течение 6-8 недель, следующих после выписки, которая проводилась сразу же после стихания острой фазы	Операции проводились с участием хирурга-консультанта
Gutt и др. [22]	2013	Германия	618 (304/314)	56	58,7	В течение 24 часов после поступления в клинику	Спустя 7-45 суток после поступления в клинику	Хирурги, участвовавшие в исследовании, отбирались исходя из их опыта лапароскопических холецистэктомий
Ozkardes и др. [10]	2014	Турция	60 (30 / 30)	59	61,7	В течение 24 часов после поступления в клинику	Спустя 6-8 недель после выписки после проведенного консервативного лечения	Операции проводились с участием хирурга-консультанта
Saber, Hokkam [24]	2014	Египет	120 (61/59)	ну	ну	В течение 72 часов после поступления в клинику	В течение 6-8 недель, следующих после выписки после полного стихания симптомов	Операции проводились с участием хирурга-консультанта
Agrawal и др. [23]	2015	Индия	50 (25/25)	ну	ну	В течение 24 часов после рандомизации, не позднее 96 часов после появления симптомов	Спустя 6-8 недель после острой фазы	Операции проводились хирургом-консультантом
Rajcok и др. [25]	2016	Словакия	62 (31/31)	58	46,8	В течение 72 часов после появления симптомов	Спустя 6-8 недель после проведенного консервативного лечения	ну
Roufin и др. [26]	2016	Швейцария	86 (42/44)	57	43	Сразу после поступления в клинику	Не менее чем через 6 недель после проведенного лечения антибиотиками	Хирурги, участвовавшие в исследовании, имели достаточный опыт

Исключены:

1. Ретроспективные и нерандомизированные исследования.
2. Исследования, выполняющие сравнение эффективности холецистэктомии и других методов лечения холецистита.
3. Исследования, целевая группа в которых – больные хроническим холециститом.

В) Исходы лечения.

Исходом, представлявшим наибольшее значение, был показатель общего количества осложнений в обеих исследуемых группах. Вторично исследовались показатели общего времени нахождения в больнице, общего времени операции, количество переводов операции в лапаротомию, количество ятрогенных повреждений желчных протоков, а также общие затраты на лечение.

Д) Оценка методологического качества включенных исследований.

В исследование были включены 17 исследований, по их данным была составлена Таблица №1, включающая общие характеристики исследования и групп, изучавшихся в нем. Общее количество пациентов – 1756 человек, из которых в группу ранней лапароскопической холецистэктомии попали 873 человека, а в группу отложенной лапароскопической холецистэктомии – 883 человека. Для каждого РКИ также описаны определения ранней и отложенной лапароскопических холецистэктомий, приведенные авторами, а также оценка опыта хирурга, проводившего операции.

Оценка риска системных ошибок в исследованиях проводилась в соответствие с рекомендациями Кокрейновского сотрудничества (Cochrane Collaboration), изложенными в Кокрейновском руководстве по систематическим обзорам медицинских вмешательств (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions) и Кокрейновском групповом гепатобилиарном модуле (Cochrane Hepato-Biliary group module), её результаты приведены в Таблице №2.

Таблица 2.

Название	Ран-домизация	Со-крытие процесса рандомизации	Маскировка данных для пациента и медперсонала	Маскировка оценки исхода	Неполные резуль-тативные данные	Выборочная отчетность	Сопоста-вимость исходных характе-ристик
Lai и др.	+	+	?	?	+	+	+
Lo и др.	+	+	?	?	+	+	+
Davila и др.	?	?	?	?	?	+	?
Chandler и др.	?	?	?	?	?	+	+
Khan	?	?	?	?	?	+	+

Окончание табл. 2.

Johansson и др.	+	+	?	?	+	+	+
Kolla и др.	+	+	?	?	+	+	+
Macafee и др.	+	+	-	-	+	-	+
Yadav и др.	?	?	?	?	?	-	+
Mare и др.	?	?	-	-	+	+	?
Gul и др.	+	+	?	?	?	+	?
Gutt и др.	+	+	?	?	+	+	+
Ozkardes и др.	+	+	?	?	+	+	+
Agrawal и др.	?	?	?	?	+	+	+
Saber/Hokkam	+	+	?	?	+	-	+
Rajcok и др.	?	?	?	?	+	+	+
Roulin и др.	+	+	-	-	+	+	+

Примечание: «+» – низкий риск системной ошибки, «?» – неясный риск системной ошибки, «-» – высокий риск системной ошибки.

Для каждого исследования риск системной ошибки оценивался по 7 критериям (результат, соответствующий низкому риску системной ошибки указан в скобках): 1) генерация случайной последовательности (метод рандомизации указан и выбран верно), 2) сокрытие процесса рандомизации (метод выбран верно и не вызывает искажения результатов оценки значимости эффекта), 3) маскировка данных («слепой» метод) о выбранном типе лечения для пациента и медицинского персонала (во всех исследованиях риск ошибки высокий, так как метод невозможно применить для пациентов и хирургов, выполняющих операцию), 4) маскировка («слепой» метод) оценки исхода (маскировка была применена и способ ее проведения описан), 5) неполные данные об исходе (отсутствующие данные не вызывают искажения результатов оценки значимости эффекта или применен эффективный метод замены отсутствующих данных), 6) выборочная отчетность (важные исходы, которые однозначно регистрировались в ходе исследования – осложненность, смертность и т.д. – описаны в результатах исследования), 7) сопоставимость данных исходных характеристик (исходные характеристики обеих групп сопоставимы между собой). Неясный риск системной ошибки регистрировался, если необходимая для оценки информация отсутствовала или была недостаточной.

Все исследования имеют высокий риск методологической ошибки, так как ни в одном из них не была использована маскировка данных о выбранном типе лечения для пациента и медицинского персонала, а также маскировка оценки исхода. Однако, учитывая невозможность использования

данного метода в условиях подобных клинических исследований по этическим соображениям, методологическое качество признается приемлемым.

Е) Синтез количественных данных.

Для дихотомических исходов рассчитывался относительный риск с 95% доверительным интервалом (ДИ), для исходов, учитывающих временной интервал (общее время нахождения в больнице, общее время операции) рассчитывалось средние различия в длительности временных интервалов между группами с 95% ДИ. Для тех исследований, в которых не было представлено стандартного отклонения, а средние значения заменены медианными, расчеты в случае исходов, учитывающих временной интервал не проводились, чтобы избежать искажения результатов.

Статистическая неоднородность измерялась по показателю I^2 : при его значении от 0 до 25% гетерогенность признавалась низкой, от 25 до 50% – умеренной, выше 50% – высокой. Для тех исходов, в которых гетерогенность исследований была высокой использовалась модель случайных эффектов, взвешенная по методу Мантеля-Хэнзеля. Модель фиксированных эффектов, взвешенная по методу Мантеля-Хэнзеля применялась при низкой и умеренной гетерогенности. Гетерогенность оценивалась по показателю I^2 , для визуальной оценки был построен так называемый «лесовидный» график. Весь статистический анализ проводился при помощи программы RevMan 5.3, рекомендованной Кокрейновским сотрудничеством. Результаты считались статистически значимыми при $p > 0,05$.

Ж) Последовательный статистический анализ.

Последовательный статистический анализ для всех этапов мета-анализа был выполнен с помощью программы TSA (Trial Sequential Analysis), разработанной Копенгагенским исследовательским подразделением (Copenhagen Trial Unit).

Результаты

Среди всех исследований летальные случаи наблюдались только у Gutt и др. [22], при этом различий между исследуемыми группами не было. В 8 исследованиях данных о смертности не было представлено (Ozkardes и др. [10], Rajcok и др. [25], Roulin и др. [26], Yadav и др. [19], Macafee и др. [9], Gul и др. [21], Khan и др. [17], Mare и др. [20]).

Ятрогенное повреждение желчных протоков оценивалось отдельно из-за своей высокой клинической значимости. Значимых различий в частоте возникновения этого осложнения между группами ранней и отложенной лапароскопической холецистэктомии не наблюдалось (Отношение шансов

0,66; 95% ДИ 0,11, 3,80). Из-за того, что данное осложнение встречается менее чем у 1% пациентов, эффект оценивался отношением шансов по методу Пето. Гетерогенность исследований низкая $I^2 = 18\%$, поэтому применялась модель фиксированных эффектов.

Таблица 3.

Исследование или подгруппа	РЛХЭ		ОЛХЭ		Вес	ОШ Пето, фиксированный, 95% ДИ	Год
	События	Всего	События	Всего			
Lo и др. [14]	0	45	1	41	20,00%	0,12 [0,00, 6,21]	1998
Lai и др. [13]	0	53	0	51		Не оцениваемо	1998
Davila и др. [15]	0	27	0	36		Не оцениваемо	1999
Kolla и др. [18]	1	20	0	20	20,00%	7,39 [0,15, 372,38]	2004
Johansson и др. [7, 8]	0	74	1	71	20,00%	0,13 [0,00, 6,54]	2004
Gul и др. [21]	0	30	0	30		Не оцениваемо	2013
Ozkardes и др. [10]	1	30	0	30	20,00%	7,39 [0,15, 372,38]	2014
Agrawal и др. [23]	0	25	0	25		Не оцениваемо	2015
Rajcok и др. [25]	0	31	0	31		Не оцениваемо	2016
Roulin и др. [26]	0	42	1	44	20,00%	0,14 [0,00, 7,15]	2016
Всего (95% ДИ):		377		379	100,00%	0,66 [0,11, 3,80]	
Всего событий:	2		3				
Гетерогенность:	Chi ² = 4,88, df = 4 (P = 0,30); I ² = 18%						
Тест на суммарный эффект:	Z = 0,47 (P = 0,64)						

Примечание: РЛХЭ – группа ранней лапароскопической холецистэктомии, ОЛХЭ – группа отложенной лапароскопической холецистэктомии.

При проведении последовательного статистического анализа (Приложение №2) было обнаружено, что для получения достоверных результатов размер выборки должен быть большим ($n=100574$ человек), а в рамках данного мета-анализа количество пациентов составило менее 1% от необходимого объема, граница значимости также не пересечена.

Информация об общем количестве осложнений (интра- и постоперативных) была представлена в 17 исследованиях. Различий между двумя группами по общему количеству осложнений не наблюдалось (Относительный риск 0,92; 95% ДИ 0,61, 1,38). Гетерогенность исследований высокая $I^2 = 72\%$, применялась модель случайных эффектов. Последовательный статистический анализ показал, что размер выборки не достиг должных значений ($n=6259$), а границы значимости пересечены не были.

Таблица 4.

Исследование или подгруппа	РЛХЭ		ОЛХЭ		Вес	ОР М-Х, случай- ный, 95% ДИ	Год
	События	Всего	События	Всего			
Lai и др. [13]	5	53	3	51	4,60%	1,60 [0,40, 6,37]	1998
Lo и др. [14]	6	45	12	41	6,80%	0,46 [0,19, 1,10]	1998
Davila и др. [15]	5	27	13	36	6,70%	0,51 [0,21, 1,26]	1999
Chandler и др. [16]	2	21	2	22	3,20%	1,05 [0,16, 6,77]	2000
Khan [17]	3	22	3	21	4,30%	0,95 [0,22, 4,21]	2002
Kolla и др. [18]	4	20	3	20	4,70%	1,33 [0,34, 5,21]	2004
Johansson и др. [7,8]	13	74	7	71	6,90%	1,78 [0,75, 4,21]	2004
Yadav и др. [19]	16	25	15	25	8,90%	1,07 [0,69, 1,65]	2009
Macafee и др. [9]	8	36	4	36	5,70%	2,00 [0,66, 6,06]	2009
Mare и др. [20]	6	27	13	27	7,20%	0,46 [0,21, 1,03]	2012
Gul и др. [21]	6	30	4	30	5,50%	1,50 [0,47, 4,78]	2013
Gutt и др. [22]	43	304	127	314	9,40%	0,35 [0,26, 0,48]	2013
Ozkardes и др. [10]	8	30	0	30	1,70%	17,00 [1,03, 281,91]	2014
Saber, Hokkam [24]	16	61	10	59	7,70%	1,55 [0,77, 3,13]	2014
Agrawal и др. [23]	8	25	2	25	4,40%	4,00 [0,94, 17,00]	2015
Rajcok и др. [25]	6	42	17	44	7,00%	0,37 [0,16, 0,85]	2016
Roulin и др. [26]	3	31	8	31	5,20%	0,38 [0,11, 1,28]	2016
Всего (95% ДИ):		873		883	100,00%	0,92 [0,61, 1,38]	
Всего событий:	158		243				
Гетерогенность:	Tau ² = 0,43; Chi ² = 56,17, df = 16 (P < 0,00001); I ² = 72%						
Тест на суммарный эффект:	Z = 0,42 (P = 0,68)						

Примечание: РЛХЭ – группа ранней лапароскопической холецистэктомии, ОЛХЭ – группа отложенной лапароскопической холецистэктомии.

Информация о количестве переводов лапароскопических операций в лапаротомические была представлена в 14 исследованиях. Различий между группами ранней и отложенной лапароскопической холецистэктомии не наблюдалось (Относительный риск 0,98; 95% ДИ 0,76, 1,27), гетерогенность была низкой = 0%. Последовательный статистический анализ показал, что размер выборки не достиг должных значений (n=5155), а границы значимости пересечены не были.

Информация об общем количестве койко-дней была изложена в 5 исследованиях (Lai и др. [13]; Kolla и др. [18]; Ozkardes и др. [10]; Saber/ Hokkam [24]; Yadav и др. [19]). Длительность нахождения в стационаре была ниже в группе ранней лапароскопической холецистэктомии на 3 дня

(Разность средних -3,10; 95% ДИ -3,51,-2,69), гетерогенность исследований умеренная ($I^2=26\%$).

Таблица 5.

Исследование или подгруппа	РЛХЭ		ОЛХЭ		Вес	ОР М-Х, фиксированный, 95% ДИ	Год
	События	Всего	События	Всего			
Lai и др. [13]	11	53	9	51	9,30%	1,18 [0,53, 2,60]	1998
Lo и др. [14]	5	45	9	41	9,60%	0,51 [0,18, 1,39]	1998
Davila и др. [15]	1	27	6	36	5,20%	0,22 [0,03, 1,74]	1999
Johansson и др. [7,8]	23	74	20	71	20,70%	1,10 [0,67, 1,82]	2004
Kolla и др. [18]	5	20	5	20	5,10%	1,00 [0,34, 2,93]	2004
Yadav и др. [19]	4	25	3	25	3,00%	1,33 [0,33, 5,36]	2009
Macafee и др. [9]	1	36	1	36	1,00%	1,00 [0,07, 15,38]	2009
Gul и др. [21]	3	30	4	30	4,10%	0,75 [0,18, 3,07]	2013
Gutt и др. [22]	30	304	33	314	32,90%	0,94 [0,59, 1,50]	2013
Saber, Hokkam [24]	3	61	1	59	1,00%	2,90 [0,31, 27,11]	2014
Ozkardes и др. [10]	4	30	0	30	0,50%	9,00 [0,51, 160,17]	2014
Agrawal и др. [23]	4	25	2	25	2,00%	2,00 [0,40, 9,95]	2015
Rajcok и др. [25]	1	42	0	44	0,50%	3,14 [0,13, 74,98]	2016
Roulin и др. [26]	1	31	5	31	5,10%	0,20 [0,02, 1,61]	2016
Всего (95% ДИ):		803		813	100,00%	0,98 [0,76, 1,27]	
Всего событий:	96		98				
Гетерогенность:	Chi ² = 11,11, df = 13 (P = 0,60); I ² = 0%						
Тест на суммарный эффект:	Z = 0,15 (P = 0,88)						

Примечание: РЛХЭ – группа ранней лапароскопической холецистэктомии, ОЛХЭ – группа отложенной лапароскопической холецистэктомии.

Информация из исследований, в которых отсутствовали данные о средних величинах и стандартном отклонении, а также были заменены медианными величинами, не была включена в мета-анализ во избежание искажения результатов исследования в соответствии с рекомендациями Кокрейновского сотрудничества. При проведении последовательного статистического анализа, было выявлено, что размер выборки достиг необходимых значений ($n=172$), границы значимости также пересечены, что позволяет говорить о значимом свидетельстве меньшей продолжительности нахождения в стационаре пациентов группы ранней лапароскопической холецистэктомии.

Таблица 6.

Исследование или подгруппа	Разность средних	Стандартная ошибка	Вес	Разность средних М-Х, фиксированный, 95% ДИ	Год
Lai и др. [13]	-4	0,6864	9,20%	-4,00 [-5,35, -2,65]	1998
Kolla и др. [18]	-6	2,3576	0,80%	-6,00 [-10,62, -1,38]	2004
Yadav и др. [19]	-2,9	0,4377	22,60%	-2,90 [-3,76, -2,04]	2009
Saber, Hokkam [24]	-3,3	0,3309	39,60%	-3,30 [-3,95, -2,65]	2014
Ozkardes и др. [10]	-2,6	0,3951	27,80%	-2,60 [-3,37, -1,83]	2014
Всего (95% ДИ):			100,00%	-3,10 [-3,51, -2,69]	
Гетерогенность:	Chi ² = 5,41, df = 4 (P = 0,25); I ² = 26%				
Тест на суммарный эффект:	Z = 14,89 (P < 0,00001)				

Примечание: РЛХЭ – группа ранней лапароскопической холецистэктомии, ОЛХЭ – группа отложенной лапароскопической холецистэктомии.

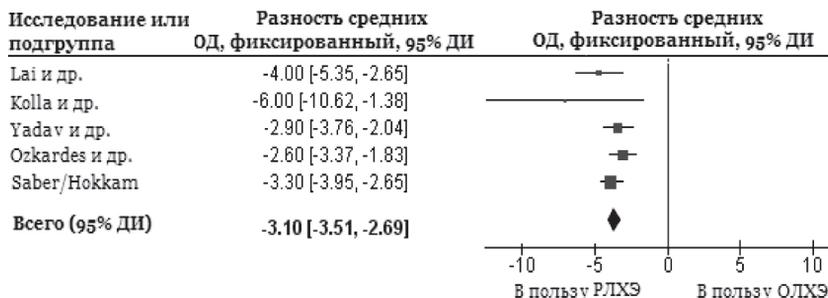


Рис. 2. Лесовидный график оценки среднего количества койко-дней

Информация об общем времени операции была представлена в 4 исследованиях (Lai и др. [13]; Kolla и др. [18]; Yadav и др. [19]; Ozkardes и др. [10]). Значимых различий между группами ранней и отложенной лапароскопической холецистэктомии не было найдено (Разность средних 13,99; 95% ДИ -3,24, 31,22), гетерогенность исследований высокая (I²=77%). Информация из исследований, в которых данные о средних величинах и стандартном отклонении отсутствовали или были заменены медианными величинами, не была включена в мета-анализ во избежание искажения результатов исследования в соответствии с рекомендациями Кокрейновского сотрудничества. Последовательный статистический анализ показал, что размер выборки не достиг должных значений (n=869), границы значимости также не пересечены.

Таблица 7.

Исследование или подгруппа	Разность средних	Стандартная ошибка	Вес	Разность средних М-Х, случайный, 95% ДИ	Год
Lai и др. [13]	16,2	7,1926	27,60%	16,20 [2,10, 30,30]	1998
Kolla и др. [18]	11,3	14,2144	18,00%	11,30 [-16,56, 39,16]	2004
Yadav и др. [19]	33,1	8,0872	26,30%	33,10 [17,25, 48,95]	2009
Ozkardes и др. [10]	-4,33	6,8143	28,10%	-4,33 [-17,69, 9,03]	2014
Всего (95% ДИ):			100,00%	13,99 [-3,24, 31,22]	
Гетерогенность:	Tau ² = 100,27; Chi ² = 13,92, df = 4 (P = 0,008); I ² = 71%				
Тест на суммарный эффект:	Z = 2,68 (P = 0,007)				

Примечание: РЛХЭ – группа ранней лапароскопической холецистэктомии, ОЛХЭ – группа отложенной лапароскопической холецистэктомии.

В четырех исследованиях были представлены данные о затратах на лечение, при этом в исследовании Ozkardes и др. [10] данные о затратах были представлены в турецких лирах, а в исследовании Macafee и др. [9] – в фунтах стерлингов. Затраты были переведены в общую для всех исследований валюту – евро по курсу на 18 августа 2018 года. Затраты были меньше в группе ранней лапароскопической холецистэктомии (Стандартизованная разность средних -0,78; 95% ДИ -1,31; -0,26), гетерогенность исследований высокая (I²=86%). Последовательный статистический анализ показал, что размер выборки достиг должных значений (n=564), границы значимости также были пересечены, что служит подтверждением значимого снижения затрат на лечение пациентов при применении ранней лапароскопической холецистэктомии.

Таблица 8.

Исследование или подгруппа	РЛХЭ		ОЛХЭ		Вес	Стандартизованная разность средних ОД, случайный, 95% ДИ	Год
	Среднее	SD	Среднее	SD			
Macafee и др. [9]	6620,3	2738	6867,8	3633,3	24,40%	-0,08 [-0,54, 0,39]	2009
Gutt и др. [22]	2919	951,8	4262	2102	29,20%	-0,82 [-0,98, -0,65]	2013
Ozkardes и др. [10]	375,1	113,3	557	77,6	21,40%	-1,85 [-2,46, -1,24]	2014
Roulin и др. [26]	9349	5417,7	12361	5922,5	25,00%	-0,53 [-0,96, -0,09]	2016
Всего (95% ДИ):					100,00%	-0,78 [-1,31, -0,26]	
Гетерогенность:	Tau ² = 0,24; Chi ² = 22,21, df = 3 (P < 0,0001); I ² = 86%						
Тест на суммарный эффект:	Z = 2,93 (P = 0,003)						

Примечание: РЛХЭ – группа ранней лапароскопической холецистэктомии, ОЛХЭ – группа отложенной лапароскопической холецистэктомии.



Обсуждение результатов

В ходе данного мета-анализа было выявлено отсутствие различий между группами ранней и отложенной лапароскопической холецистэктомии как по общему количеству осложнений, так и по количеству переводов лапароскопической операции в лапаротомическую, и по количеству ятрогенного повреждения желчных протоков. Такие данные могут свидетельствовать о том, что и ранняя, и отложенная лапароскопическая холецистэктомия не различаются по рискам для пациента. Отдельного упоминания стоят данные последовательно статистического анализа, которые для всех дихотомических исходов показали недостаточный размер выборки. Это говорит о необходимости проведения исследований с более крупным размером выборки для получения более точных сведений о различиях между группами.

Данные о смертности были изложены только в 9 из 17 попавших в мета-анализ исследований, при этом летальные случаи были только в одном, поэтому провести мета-анализ по данному критерию не представлялось возможным. Для уточнения различий в смертности между группами ранней и отложенной лапароскопической холецистэктомии также требуются более крупные исследования.

Наблюдалось снижение среднего количества койко-дней для пациентов из группы ранней лапароскопической холецистэктомии на 3 дня, при этом значимость различий была подтверждена в ходе последовательного статистического анализа. Эти данные имеют высокую клиническую ценность, так как меньшее количество дней, проведенных пациентом в больнице способствуют снижению загруженности больницы и медперсонала.

При исследовании среднего оперативного времени не было найдено статистически значимых различий, таким образом более раннее проведение оперативного вмешательства не влияет на его длительность.

Затраты на лечение были значительно меньше в группе ранней лапароскопической холецистэктомии, что также было подтверждено последовательным статистическим анализом. Однако требуется более подробное исследование затрат на лечение, так как гетерогенность исследований была высокой.

Меньшая стоимость лечения и меньшее количество койко-дней у пациентов, которым выполнили холецистэктомию в течение первой недели после появления симптомов, являются высоко значимыми для процесса организации здравоохранения. Уменьшение издержек в пересчете на каждого больного означает повышение КПД работы медучреждений и качества оказания медицинской помощи. По оценкам исследований, в Великобритании использование ранней лапароскопической холецистэктомии в качестве основного метода лечения острого холецистита может сэкономить до 8,5 миллионов фунтов стерлингов ежегодно [27].

Возможно, ранняя холецистэктомия требует большей квалификации хирургов, так как является более сложной операцией в техническом плане и несет дополнительные риски ятрогенного повреждения желчных протоков, что, однако, не нашло подтверждения в ходе данного мета-анализа.

Таким образом, при повсеместном введении ранней холецистэктомии в качестве основного способа лечения острого холецистита, можно добиться заметного снижения времени, проведенного пациентами в больнице, и средств, потраченных на лечение. В рамках данного мета-анализа не было обнаружено различий в количестве осложнений между группами, однако все операции выполнялись опытными хирургами, а основные риски возникновения ятрогенных осложнений возникают при проведении операции малоопытными специалистами.

Заключение

Применение раннего оперативного вмешательства для лечения острого холецистита (в течение первой недели после появления симптомов) значительно сокращает количество времени и средств, затраченных на лечение пациента, не создавая повышенного риска возникновения любых интра- и постоперационных осложнений.

Информация о конфликте интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Информация о спонсорстве. Автор заявляет об отсутствии стороннего финансирования.

Список литературы

1. Everhart J.E., Ruhl C.E. Burden of digestive diseases in the United States. Part III: liver, biliary tract and pancreas // *Gastroenterology*, 2009, 136, pp. 1134–1144.
2. Aerts R., Penninckx F. The burden of gallstone disease in Europe // *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2003, 18 (Suppl. 3), pp. 49–53.
3. Воротынцев А. С. Современные представления о диагностике и лечении желчнокаменной болезни и хронического калькулезного холецистита // *Лечащий врач*. 2012. №2. С. 54–58.
4. Indar A.A., Beekingham I.J. Acute cholecystitis // *BMJ: British Medical Journal*, 2002, 325 (7365), pp. 639–643.
5. Бебуришвили А.Г., Прудков М.И., Совцов С.А. и др. Национальные клинические рекомендации «Острый холецистит». Труды XII Съезда хирургов России «Актуальные вопросы хирургии», г. Ростов-на-Дону. 2015.
6. Yamashita Y., Takada T., Hirata K. A survey of the timing and approach to the surgical management of patients with acute cholecystitis in Japanese hospitals // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.*, 2006, 13, pp. 409–415.
7. Johansson M., Thune A., Blomqvist A., Nelvin L., Lundell L. Management of acute cholecystitis in the laparoscopic era: results of a prospective, randomized clinical trial // *J. Gastrointest. Surg.*, 2003, 7, pp. 642–645.
8. Johansson M., Thune A., Blomqvist A., Nelvin L., Lundell L. Impact of choice of therapeutic strategy for acute cholecystitis on patient's health-related quality of life. Results of a randomized, controlled clinical trial // *Dig. Surg.*, 2004, №21, pp. 359–362.
9. Macafee D.A., Humes D.J., Bouliotis G., Beekingham I.J., Whyne D.K., Lobo D.N. Prospective randomized trial using cost–utility analysis of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute gallbladder disease // *Br. J. Surg.*, 2009, 96, pp. 1031–1040.
10. Ozkardes A.B., Tokaç M., Dumlu E.G., Bozkurt B., Ciftçi A.B., Yeti, sir F. et al. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a prospective, randomized study // *Int. Surg.*, 2014, 99, pp. 56–61.
11. Zhou M.W., Gu X.D., Xiang J.B., Chen Z.Y. Comparison of clinical safety and outcomes of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a meta-analysis // *ScientificWorldJournal*, 2014, 2014:274516.
12. Menahem B., Mulliri A., Fohlen A. et al. Delayed laparoscopic cholecystectomy increases the total hospital stay compared to an early laparoscopic cholecystectomy after acute cholecystitis: an updated meta-analysis of randomized controlled trials // *HPB (Oxford)*, 2015, 17(10), pp. 857–862.

13. Lai P.B., Kwong K.H., Leung K.L. et al. Randomized trial of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis // *Br. J. Surg.*, 1998, 85, pp. 764–767.
14. Lo C.M., Liu C.L., Fan S.T. et al. Prospective randomized study of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis // *Ann. Surg.*, 1998, 227, pp. 461–467.
15. Dávila D., Manzanares C., Picho M.L. et al. Experience in the treatment (early vs. delayed) of acute cholecystitis via laparoscopy // *Cirugia Española*, 1999, 66(Suppl 1), pp. 233.
16. Chandler C.F., Lane J.S., Ferguson P. et al. Prospective evaluation of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for treatment of acute cholecystitis // *Am. Surg.*, 2000, 66, pp. 896–900.
17. Khan S.S.A. Early versus delayed cholecystectomy for acute cholecystitis, a prospective randomized study // *Pak. J. Gastroenterol.*, 2002, 16, pp. 30–34.
18. Kolla S.B., Aggarwal S., Kumar A. et al. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a prospective randomized trial // *Surg. Endosc.*, 2004, 18, pp. 1323–1327.
19. Yadav R.P., Adhikary S., Agrawal C.S. et al. A comparative study of early vs. delayed laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis // *Kathmandu Univ. Med. J. (KUMJ)*, 2009, 7, p. 16–20.
20. Mare L.D., Saadi A., Roulin D. et al. Delayed versus early laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a prospective randomized study // *HPB*, 2012, 14(Suppl), p. 130.
21. Gul R., Dar R.A., Sheikh R.A et al. Comparison of early and delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: experience from a single center // *N. Am. J. Med. Sci.*, 2013, 5, pp. 414–418.
22. Gutt C.N., Encke J., Königer J. et al. Acute cholecystitis: early versus delayed cholecystectomy, a multicenter randomized trial (ACDC study, NCT00447304) // *Ann. Surg.*, 2013, 258, pp. 385–393.
23. Agrawal R., Sood K.C., Agarwal B. Evaluation of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis // *Surg. Res. Pract.*, 2015, 2015:349801.
24. Saber A., Hokkam E.N. Operative outcome and patient satisfaction in early and delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis // *Minim. Invasive Surg.*, 2014, 2014: 162643.
25. Rajcok M., Bak V., Danihel L., et al. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy in treatment of acute cholecystitis // *Bratisl. Lek. Listy.*, 2016, 117(6), pp. 328–31.

26. Roulin D., Saadi A., Di Mare L. et al. Early Versus Delayed Cholecystectomy for Acute Cholecystitis, Are the 72 hours Still the Rule?: A Randomized Trial // *Ann. Surg.*, 2016, 264(5), pp. 717–722.
27. Sutton A.J., Vohra R.S., Hollyman M. et al. Cost-effectiveness of emergency versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute gallbladder pathology. // *Br. J. Surg.*, 2016, 104(1), pp. 98–107.

References

1. Everhart J.E., Ruhl C.E. Burden of digestive diseases in the United States. Part III: liver, biliary tract and pancreas. *Gastroenterology*, 2009, 136, pp. 1134–1144.
2. Aerts R., Penninckx F. The burden of gallstone disease in Europe. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2003, 18 (Suppl. 3), pp. 49–53.
3. Vorotyntsev A. S. Sovremennye predstavleniya o diagnostike i lechenii zhelchnokamennoj bolezni i khronicheskogo kal'kuleznogo kholetsistita [Current ideas on the diagnosis and treatment of gallstone disease and chronic calculous cholecystitis]. *Lechashij vrach*. 2012. №2, pp. 54–58.
4. Indar A.A., Beekingham I.J. Acute cholecystitis. *BMJ: British Medical Journal*, 2002, 325 (7365), pp. 639–643.
5. Beburishvili A.G., Prudkov M.I., Sovtsov S.A. et al. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii «Ostryj kholetsistit» [National guidelines “Acute cholecystitis”]. *Trudy XII S’ezda khirurgov Rossii «Aktual'nye voprosy khirurgii»* [Proc. 12th Congress of Russian surgeons “Actual question of surgery”. Rostov-na-Donu, 2015.
6. Yamashita Y., Takada T., Hirata K. A survey of the timing and approach to the surgical management of patients with acute cholecystitis in Japanese hospitals. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.*, 2006, 13, pp. 409–415.
7. Johansson M., Thune A., Blomqvist A., Nelvin L., Lundell L. Management of acute cholecystitis in the laparoscopic era: results of a prospective, randomized clinical trial. *J. Gastrointest. Surg.*, 2003, 7, pp. 642–645.
8. Johansson M., Thune A., Blomqvist A., Nelvin L., Lundell L. Impact of choice of therapeutic strategy for acute cholecystitis on patient’s health-related quality of life. Results of a randomized, controlled clinical trial. *Dig. Surg.*, 2004, №21, pp. 359–362.
9. Macafee D.A., Humes D.J., Bouliotis G., Beekingham I.J., Whyne D.K., Lobo D.N. Prospective randomized trial using cost–utility analysis of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute gallbladder disease. *Br. J. Surg.*, 2009, 96, pp. 1031–1040.
10. Ozkardes A.B., Tokaç M., Dumlu E.G., Bozkurt B., Ciftçi A.B., Yeti, sir F. et al. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a prospective, randomized study. *Int. Surg.*, 2014, 99, pp. 56–61.

11. Zhou M.W., Gu X.D., Xiang J.B., Chen Z.Y. Comparison of clinical safety and outcomes of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a meta-analysis. *ScientificWorldJournal*, 2014, 2014:274516.
12. Menahem B., Mulliri A., Fohlen A. et al. Delayed laparoscopic cholecystectomy increases the total hospital stay compared to an early laparoscopic cholecystectomy after acute cholecystitis: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *HPB (Oxford)*, 2015, 17(10), pp. 857–862.
13. Lai P.B., Kwong K.H., Leung K.L. et al. Randomized trial of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br. J. Surg.*, 1998, 85, pp. 764–767.
14. Lo C.M., Liu C.L., Fan S.T. et al. Prospective randomized study of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Ann. Surg.*, 1998, 227, pp. 461–467.
15. Dávila D., Manzanares C., Picho M.L. et al. Experience in the treatment (early vs. delayed) of acute cholecystitis via laparoscopy. *Cirugia Española*, 1999, 66(Suppl 1), pp. 233.
16. Chandler C.F., Lane J.S., Ferguson P. et al. Prospective evaluation of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for treatment of acute cholecystitis. *Am. Surg.*, 2000, 66, pp. 896–900.
17. Khan S.S.A. Early versus delayed cholecystectomy for acute cholecystitis, a prospective randomized study. *Pak. J. Gastroenterol.*, 2002, 16, pp. 30–34.
18. Kolla S.B., Aggarwal S., Kumar A. et al. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a prospective randomized trial. *Surg. Endosc.*, 2004, 18, pp. 1323–1327.
19. Yadav R.P., Adhikary S., Agrawal C.S. et al. A comparative study of early vs. delayed laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. *Kathmandu Univ. Med. J. (KUMJ)*, 2009, 7, pp. 16–20.
20. Mare L.D., Saadi A., Roulin D. et al. Delayed versus early laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a prospective randomized study. *HPB*, 2012, 14(Suppl), p. 130.
21. Gul R., Dar R.A., Sheikh R.A. et al. Comparison of early and delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: experience from a single center. *N. Am. J. Med. Sci.*, 2013, 5, pp. 414–418.
22. Gutt C.N., Encke J., Köninger J. et al. Acute cholecystitis: early versus delayed cholecystectomy, a multicenter randomized trial (ACDC study, NCT00447304). *Ann. Surg.*, 2013, 258, pp. 385–393.
23. Agrawal R., Sood K.C., Agarwal B. Evaluation of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. *Surg. Res. Pract.*, 2015, 2015:349801.

24. Saber A., Hokkam E.N. Operative outcome and patient satisfaction in early and delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Minim. Invasive Surg.*, 2014, 2014: 162643.
25. Rajcok M., Bak V., Danihel L., et al. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy in treatment of acute cholecystitis. *Bratisl. Lek. Listy.*, 2016, 117(6), pp. 328–31.
26. Roulin D., Saadi A., Di Mare L. et al. Early Versus Delayed Cholecystectomy for Acute Cholecystitis, Are the 72 hours Still the Rule?: A Randomized Trial. *Ann. Surg.*, 2016, 264(5), pp. 717–722.
27. Sutton A.J., Vohra R.S., Hollyman M. et al. Cost-effectiveness of emergency versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute gallbladder pathology. *Br. J. Surg.*, 2016, 104(1), pp. 98–107.

ДАнные ОБ АВТОРЕ

Манзюк Алексей Васильевич, студент

*ФГБОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский
Университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский
Университет)*

ул. Трубецкая, 8, г. Москва, 119991, Российская Федерация.

aleksej-manzyuk@yandex.ru

DATA ABOUT THE AUTHOR

Manziuk Aleksei Vasilevich, Student

*The first Moscow State Medical University after I.M. Sechenov, Ministry
of health of the Russian Federation (Sechenovskiy University)*

8, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation

aleksej-manzyuk@yandex.ru

SPIN-code: 9044-6712

ORCID: 0000-0003-4087-3351

ResearcherID: T-7949-2018

DOI: 10.12731/wsd-2018-5-108-118

УДК 616.127

**ОСОБЕННОСТИ
ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ИЛ-6 (IL-6-174G/C;
IL-6-572G/C) У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ
ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП С ИШЕМИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Смирнова О.В., Каблуков В.С.

***Цель исследования.** Представить читателю подробный обзор особенностей полиморфизма генов ИЛ-6 у пациентов различных этнических групп с ишемической болезнью сердца (ИБС), а также исследовать влияние разных генотипов однонуклеотидных полиморфизмов интерлейкина ИЛ-6 на циркуляционные уровни воспалительных и противовоспалительных цитокинов у пациентов с различными частотами аллелей с ИБС.*

***Материал и методы исследования.** Авторами был проведён поиск литературы об особенностях полиморфизма генов ИЛ-6 у пациентов различных этнических групп с ИБС, с использованием соответствующих ключевых слов, в поисковых системах PubMed и Google Scholar, по базам данных Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, РИНЦ и другим.*

***Результаты.** Потенциальная связь между полиморфизмами генов ИЛ-6 и ИБС широко исследованы на сегодняшний день, однако результаты исследований остаются непоследовательными и несколько противоречивыми. Наиболее сильная взаимосвязь установлена по генотипам IL-6-174G/C; IL-6-572G/C для различных этнических групп, что и обуславливает интерес изучения в этом направлении в эпоху индивидуализации медицины.*

***Область применения результатов.** Организация здравоохранения, кардиология, внутренние болезни, патологическая физиология.*

***Ключевые слова:** ИЛ-6; полиморфизм генов; цитокиновая регуляция; ишемическая болезнь сердца; атеросклероз.*

FEATURES OF GENE POLYMORPHISMS OF IL-6 (IL-6-174G/C IL-6-572G/C) IN PATIENTS OF DIFFERENT ETHNIC GROUPS WITH CORONARY HEART DISEASE (LITERATURE REVIEW)

Smirnova O.V., Kablukov V.S.

The aim of the study: to Provide the reader with a detailed overview of the features of IL-6 gene polymorphism in patients of different ethnic groups with coronary heart disease (CHD), as well as to investigate the effect of different genotypes of single-nucleotide polymorphisms of interleukin IL-6 on the circulation levels of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with different frequencies of alleles with CHD.

Material and methods: the Authors searched the literature on the peculiarities of IL-6 gene polymorphism in patients of different ethnic groups with ischemic heart disease, using the appropriate keywords in the search engines PubMed and Google Scholar, databases Scopus, Web of Science, MedLine, the Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, RSCI and others.

Results: the Potential relationship between IL-6 and IHD gene polymorphisms has been widely studied to date, but the results remain inconsistent and somewhat contradictory. The strongest relationship was established by genotypes IL-6-174G/C; IL-6-572G/C for different ethnic groups, which leads to the interest of studying in this direction in the era of individualization of medicine.

Practical implications: health care Organization, cardiology, internal diseases, pathological physiology.

Keywords: IL-6; gene polymorphism; cytokine regulation; coronary heart disease; atherosclerosis.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются лидирующей причиной смертности во всем мире. По данным ВОЗ в 2000 г. ССЗ стали основной причиной смертности. В 1996 г. в мире от ССЗ умерло 15 млн. человек, по прогнозам экспертов к 2020 г. эта цифра может достичь 25 млн. Среди ССЗ основной ущерб здоровью населения России и мира наносят ИБС и цереброваскулярная болезнь, поэтому усилия по профилактике и лечению в первую очередь должны быть направлены именно на эти две группы болезней, среди причин развития которых ведущее место занимает атеросклероз (АТ).

Существует сильная ассоциация между системным воспалением и ИБС; эта ассоциация считается причинной, т. е. воспаление увеличивает риск заболевания, а не просто обозначает присутствие атеросклероза, который сам по себе является воспалительным процессом [1].

Основоположником клеточно-воспалительной гипотезы атеросклероза считается Рудольф Вирхов (R. Virchow), который в 1892 г. предложил термин «*endarteriitis deformans nodosa*», подчеркнув этим воспалительную природу заболевания, вовлечение в процесс внутренней оболочки сосудистой стенки с деформацией последней и очаговый (узловой) характер процесса; но представление об атеросклерозе, как о хроническом вялотекущем воспалительном заболевании, которое связано с дислипидемией и хронической иммунной дисрегуляцией, окончательно сформировалось лишь в XX столетии [2].

Согласно условиям доказательной медицины, маркеры воспаления в качестве предикторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений, в настоящее время не соответствуют наивысшему уровню доказательности. Особого внимания заслуживает интерлейкин-6 (ИЛ-6), это мультифункциональный, плеiotропный провоспалительный цитокин с молекулярной массой 26 кДа, синтезирующийся различными типами лимфоидных и нелимфоидных клеток, включая Т- и В-лимфоциты, фибробласты, эндотелиальные клетки, макрофаги/моноциты, мезангиальные и глиальные клетки, клетки синовиальной оболочки сустава, клетки жировой и опухолевой ткани [3]. Среди большого количества цитокинов, синтезируемых активированными Т-клетками, макрофагами и В-клетками, ключевая роль в развитии сердечно-сосудистых катастроф принадлежит именно ИЛ-6. Уровни ИЛ-6 являются прогностическими в отношении ССЗ [2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11] и повышены у пациентов с нестабильной стенокардией по сравнению со стабильной стенокардией [12]. Сердечно-сосудистые факторы риска, такие как курение и физические упражнения, стресс приводят к повышению концентрации ИЛ-6 [13, 14, 15, 16, 17, 18].

Ген ИЛ-6 кодирует противовоспалительный цитокин в связи с этим повышение его концентрации в крови приводит к повышенной восприимчивости к развитию атеросклероза. Генотипы, в частности ИЛ-6-174G/G полиморфизма G-174C в промоторе гена ИЛ-6 (rs1800795) повышают генную транскрипцию и в значимой степени ассоциированы с повышенными уровнями общего холестерина и ЛПНП [19], что и обуславливает влияние полиморфизма гена ИЛ-6 на метаболические факторы атерогенеза. Большое количество исследований показали, что генотип ИЛ-6-174G/C ассоци-

ирован с высоким риском значительного стеноза коронарной артерии и является тем самым сильным предиктором ИБС.

В таблице 1 приведены 16 исследований по изучению генотипа IL-6-174 G/C в разных странах у разных этнических групп, которая демонстрирует неоднородность в полученных данных, в большинстве исследований взаимосвязь с ИБС не установлена у жителей Южной Азии; положительна у жителей Америки и некоторых областей Европы.

Таблица 1.

**Взаимосвязь генотипа IL-6-174 G/C с ИБС в разных странах
с учетом этнических особенностей**

№ п/п	Страна исследования	Год публикации	IL-6 (генотип, полиморфизм)	Связь с ИБС и этническая связь
1	Франция [20]	2001	IL-6-174 G/C	установлена
2	Италия [21]	2005	IL-6-174 G>C	установлена для аллеля С у пожилых итальянцев
3	Бразилия [22]	2010	IL-6-174 G>C	у африканских бразильцев установлена, у кавказских бразильцев нет
4	Китай [23]	2012	IL-6-174 G/C	у белых популяций установлена, у восточных азиатов нет
5	Северная Африка [24]	2013	IL-6-174 G/C	установлена
6	Великобритания [25]	2001	IL-6-174 G/C	сомнительна
7	США [26]	2002	IL-6-174 G/C	сомнительна
8	США [27]	2005	IL-6-174 G>C	сомнительна
9	Германия [28]	2002	IL-6-174 G/C	не установлена
10	Великобритания [29]	2004	IL-6-174 G>C	не установлена для жителей Северной Европы
11	Нидерланды [30]	2006	IL-6-174 G/C	не установлена
12	Турция [31]	2007	IL-6 -174 G/C	не установлена
13	Германия [32]	2004	IL-6-174 G/C	не установлена в кавказских образцах
14	Тунис [33]	2010	IL-6-174 G>C	не установлена
15	Турция [34]	2011	IL-6-174 G/C	не установлена
16	Китай [35]	2016	IL-6-174 G>C	не установлена

В таблице 2 приведены 11 исследований по изучению генотипа IL-6-572G/C в разных странах у разных этнических групп, которая также демонстрирует неоднородность в полученных данных, в большинстве исследований взаимосвязь с ИБС не установлена у жителей Европы; в противоположность IL-6-174 G/C положительна у жителей Азиатских странах.

Таблица 2.

**Взаимосвязь генотипа IL-6-572G/C с ИБС в разных странах
с учетом этнических особенностей**

№ п/п	Страна исследования	Год публикации	ИЛ-6 (генотип, полиморфизм)	Связь с ИБС и этническая связь
1	Китай [36]	2006	IL-6-572 C/G	установлена
2	Китай [37]	2010	IL-6-572 G/C	установлена у китайцев хань
3	Мексика [38]	2010	IL-6 -572 G>C (rs1800796)	установлена у мексиканских индивидов
4	Китай [39]	2011	IL-6-572 C/G	установлена
5	Турция [40]	2015	IL-6-572 G/C	установлена у родственников
6	Китай [41]	2006	IL-6-572 C/G	сомнительна у китайского населения Ганса
7	Великобритания [42]	2001	IL-6-572 G/C	не установлена
8	Великобритания [29]	2004	IL-6-572 G>C	не установлена у жителей Северной Европы
9	Швеция [43]	2007	IL-6-572 G>C	не установлена
10	Индия [44]	2009	IL-6-572 G/C	не установлена у североиндейского населения
11	Турция [34]	2011	IL-6-572 G/C	не установлено у турецкого населения

Таким образом проспективные клинические и эпидемиологические исследования показали, что повышение провоспалительного цитокина (ИЛ-6) свидетельствуют о более высоком риске и неблагоприятном прогнозе ССЗ, в том числе ИБС. Потенциальная связь между полиморфизмами генов ИЛ-6 и ИБС широко изучены на сегодняшний день, однако

результаты исследований остаются непоследовательными и несколько противоречивыми, в связи с этим их изучение является крайне актуальным, ведь установление причинно-следственной связи между биомаркером и развитием ИБС и знание аллельных вариантов генов, которые могут влиять на уровень его экспрессии или особенности функционирования у различных этнических групп, позволит осуществлять профилактические меры в отношении пациентов группы риска.

Список литературы / References

1. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1998, Vol. 340, pp. 115–126.
2. Shal'novas A., Evstifeevs. E., Deev A.D., Metel'skaya V.A., Kapustina A.V i drugie. Vklad markerov vospaleniya i IBS v obshchuyu i serdechno-sosudistuyu smertnost' u pozhiilykh zhitelej megapolisa (dannye issledovaniya SAHR) [Contribution of inflammation and ischemic heart disease markers to overall and cardiovascular mortality in the elderly population of the megalopolis (data of the SAHR study)]. *Russ J Cardiol*, 2015, №6 (122), pp. 7–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-06-7-13>.
3. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood*, 1989, Vol. 71, pp. 1–10.
4. Harris T.B., Ferrucci L., Tracy R.P. et al. Mortality risk associated with elevated interleukin-6 and C-reactive protein in old age. *Am J Med*, 1999, Vol. 106, pp. 506–512.
5. Kabłak-Ziembicka A., Przewłocki T., Stępień E., Pieniżek P. et al. Relationship between carotid intima-media thickness, cytokines, atherosclerosis extent and a two-year cardiovascular risk in patients with arteriosclerosis. *Kardiol Pol*, 2011, Vol. 69(10), pp. 1024–1031.
6. Tanindi A., Sahinarislan A., Elbeg S., Cemri M. Relationship Between MMP-1, MMP-9, TIMP-1, IL-6 and Risk Factors, Clinical Presentation, Extent and Severity of Atherosclerotic Coronary Artery Disease. *Open Cardiovasc Med J*, 2011, Vol. 5, pp. 110–116. doi: 10.2174/1874192401105010110.
7. Maitra A., Shanker J., Dash D., John S., Sannappa P.R., Rao V.S., et al. Polymorphisms in the IL6 gene in Asian Indian families with premature coronary artery disease--the Indian Atherosclerosis Research Study. *Thromb Haemost*, 2008, Vol. 99, pp. 944–950.
8. Brull D.J., Montgomery H.E., Sanders J., Dhamrait S., Luong L., Rumley A., et al. Interleukin-6 gene-174G/C and -572G/C promoter polymorphisms are strong predictors of plasma interleukin-6 levels after coronary artery bypass surgery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, Vol. 21, pp.1458–1463.

9. Isaac Subirana, Montserrat Fitó, Oscar Diaz, Joan Vila, Albert Francés, Eva Delpon, Juan Sanchis, Roberto Elosua, Daniel Muñoz-Aguayo, Irene R. Dégano & Jaume Marrugat. Prediction of coronary disease incidence by biomarkers of inflammation, oxidation, and metabolism. *Scientific Reports*, 2018, Vol. 8, pp.3191. DOI:10.1038/s41598-018-21482-y.
10. Bernhard Schieffer; Tina Selle; Andres Hilfiker; Denise Hilfiker-Kleiner, et all. Impact of Interleukin-6 on Plaque Development and Morphology in Experimental Atherosclerosis. *Circulation*, 2004, Vol. 110, pp. 3493-3500. DOI:10.1161/01.CIR.0000148135.08582.97.
11. Mitrokhin V., Nikitin A., Brovkina O. et all. Association between interleukin-6/6R gene polymorphisms and coronary artery disease in Russian population: influence of interleukin-6/6R gene polymorphisms on inflammatory markers. *Journal of Inflammation Research*, 2017, Vol. 10, pp. 151–160.
12. Biasucci L.M., Vitelli A., Liuzzo G. Elevated levels of IL-6 in unstable angina. *Circulation*, 1996, Vol. 94, pp. 874–877.
13. de Maat M.P., Pietersma A., Kofflard M., Sluiter W., Kluft C. Association of plasma fibrinogen levels with coronary artery disease, smoking and inflammatory markers. *Atherosclerosis*, 1996, Vol. 121, pp. 185–191.
14. Tappia P.S., Troughton K.L., Langley-Evans S.C., Grimble R.F. Cigarette smoking influences cytokine production and anti-oxidant defenses. *Clin Sci*, 1995, Vol. 88, pp. 485–489.
15. Northoff H., Weinstock C., Berg A. The cytokine response to strenuous exercise. *Int J Sports Med*, 1994, Vol. 15, pp. 167–171.
16. Zhou D., Kusnecov A.W., Shurin M.R., DePaoli M., Rabin B.S. Exposure to physical and psychological stressors elevates plasma interleukin-6: relationship to the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology*, 1993, Vol. 133, pp. 2523–2530.
17. Maes M., Song C., Lin A. et al. The effects of psychological stress on humans: increased production of pro-inflammatory cytokines and a Th1-like response in stress-induced anxiety. *Cytokine*, 1998, Vol.10, pp. 313–318.
18. Song C., Kenis G., van Gastel A. et al. Influence of psychological stress on immune-inflammatory variables in normal humans. Part II. Altered serum concentrations of natural anti-inflammatory agents and soluble membrane antigens of monocytes and T lymphocytes. *Psychiatry Res*, 1999, Vol.85, pp. 293–303.
19. Riikola, A. et al. Interleukin-6 promoter polymorphism and cardiovascular risk factors: the Health 2000 Survey. *Atherosclerosis*, 2009, Vol. 207, №2, pp. 466–470.
20. Georges J.L., Loukaci V., Poirier O., Evans A., Luc G., Arveiler D. et al. Interleukin-6 gene polymorphisms and susceptibility to myocardial infarction: the

- ECTIM study. Etude Cas-Témoins de l'Infarctus du Myocarde. *J Mol Med Berl*, 2001, Vol. 79(5-6), pp. 300–305.
21. Chiappelli M., Tampieri C., Tumini E., Porcellini E., Caldarera C.M., Nanni S. et al. Interleukin-6 gene polymorphism is an age-dependent risk factor for myocardial infarction in men. *Int J Immunogenet*, 2005, Vol. 32(6), pp. 349–353.
 22. Rios D.L., Cerqueira C.C., Bonfim-Silva R., Araújo L.J., Pereira J.F., Gadelha S.R. et al. Interleukin-1 beta and interleukin-6 gene polymorphism associations with angiographically assessed coronary artery disease in Brazilians. *Cytokine*, 2010, Vol. 50(3), pp. 292–296.
 23. Niu W., Liu Y., Qi Y., Wu Z., Zhu D., Jin W. Association of interleukin-6 circulating levels with coronary artery disease: a meta-analysis implementing Mendelian randomization approach. *Int J Cardiol*, 2012, Vol. 157(2), pp. 243–252.
 24. Phulukdaree A., Khan S., Ramkaran P., Govender R., Moodley D., Chuturgoon A.A. The interleukin-6 -147 g/c polymorphism is associated with increased risk of coronary artery disease in young South African Indian men. *Metab Syndr Relat Disord*, 2013, Vol. 11, pp. 205–209.
 25. Humphries S.E., Luong L.A., Ogg M.S., Hawe E., Miller G.J. The interleukin-6 -174 G/C promoter polymorphism is associated with risk of coronary heart disease and systolic blood pressure in healthy men. *Eur Heart J*, 2001, Vol. 22(24), pp. 2243–2252.
 26. Jenny N.S., Tracy R.P., Ogg M.S., le Luong A., Kuller L.H., Arnold A.M. et al. In the elderly, interleukin-6 plasma levels and the -174G > C polymorphism are associated with the development of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, Vol. 22(12), pp. 2066–2071.
 27. Rosner S.A., Ridker P.M., Zee R.Y., Cook N.R. Interaction between inflammation-related gene polymorphisms and cigarette smoking on the risk of myocardial infarction in the physician's health study. *Hum Genet*, 2005, Vol. 118(2), pp. 287–294.
 28. Nauck M., Winkelmann B.R., Hoffmann M.M., Böhm B.O., Wieland H., März W. The interleukin-6 G(-174)C promoter polymorphism in the LURIC cohort: no association with plasma interleukin-6, coronary artery disease, and myocardial infarction. *J Mol Med Berl*, 2002, Vol. 80(8), pp. 507–513.
 29. Kelberman D., Hawe E., Luong L.A., Mohamed-Ali V., Lundman P., Tornvall P. et al. Effect of Interleukin-6 promoter polymorphisms in survivors of myocardial infarction and matched controls in the North and South of Europe. The HIFMECH Study. *Thromb Haemost*, 2004, Vol. 92(5), pp. 1122–1128.
 30. Sie M.P., Sayed-Tabatabaei F.A., Oei H.H., Uitterlinden A.G., Pols H.A., Hofman A. et al. Interleukin 6-174 g/c promoter polymorphism and risk of

- coronary heart disease: results from the rotterdam study and a meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, Vol. 26(1), pp. 212–217.
31. Sekuri C., Cam F.S., Sagcan A., Ercan E., Tengiz I., Alioglu E., et al. No association of interleukin-6 gene polymorphism (-174 G/C) with premature coronary artery disease in a Turkish cohort. *Coron Artery Dis*, 2007, Vol. 18, pp. 333–337.
 32. Lieb W., Pavlik R., Erdmann J., Mayer B., Holmer S.R., Fischer M. et al. No association of interleukin-6 gene polymorphism (-174 G/C) with myocardial infarction or traditional cardiovascular risk factors. *Int J Cardiol*, 2004, Vol. 97(2), pp. 205–212.
 33. Ghazouani L., Ben Hadj Khalifa S., Abboud N., Ben Hamda K., Ben Khalfallah A., Brahim N. et al. TNF-alpha -308G > A and IL-6 -174G > C polymorphisms in Tunisian patients with coronary artery disease. *Clin Biochem*, 2010, Vol. 43(13–14), pp. 1085–1089.
 34. Coker A., Arman A., Soylu O., Tezel T., Yildirim A. Lack of association between IL-1 and IL-6 gene polymorphisms and myocardial infarction in Turkish population. *Int J Immunogenet*, 2011, Vol. 38(3), pp. 201–208.
 35. Hongmei Y., Yongping J., Jiyuan L. Interleukin-6 polymorphisms and risk of coronary artery diseases in a Chinese population: A casecontrol study. *Pak J Med Sci*, 2016, Vol. 32(4), pp. 880–885. doi: <http://dx.doi.org/10.12669/pjms.324.9908>.
 36. Wei Y.S., Lan Y., Liu Y.G., Tang R.G., Lan J.S. Relationship between interleukin-6 gene polymorphism and coronary heart disease and its effect on plasma lipid levels. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2006, Vol. 18(4), pp. 233–236.
 37. Jia X., Tian Y., Wang Y., Deng X., Dong Z., Scafa N. et al. Association between the interleukin-6 gene -572G/C and -597G/A polymorphisms and coronary heart disease in the Han Chinese. *Med Sci Monit*, 2010, Vol. 16(3), pp.103–108.
 38. Fragoso J.M., Delgadillo H., Juárez-Cedillo T., Rodríguez-Pérez J.M., Vallejo M., Pérez-Méndez O. et al. The interleukin 6–572 G > C (rs1800796) polymorphism is associated with the risk of developing acute coronary syndrome. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2010, Vol. 14(6), pp. 759–763.
 39. Fan W.H., Liu D.L., Xiao L.M., Xie C.J., Sun S.Y., Zhang J.C. Coronary heart disease and chronic periodontitis: is polymorphism of interleukin-6 gene the common risk factor in a Chinese population? *Oral Dis*, 2011, Vol. 17(3), pp. 270–276.
 40. Ataç Çelik, Mustafa Özçetin, Ömer Ateş, Fatih Altunkaş, et al. Analyses of C-Reactive Protein, Endothelial Nitric Oxide Synthase and Interleukin-6 Gene Polymorphisms in Adolescents with a Family History of Premature Coronary Artery Disease: A Pilot Study. *Balkan Medical Journal*, 2015, Vol 32(4), pp. 397–402.

41. Fu H.X., Li G.S., Li Y., Xu J.L., Zhang J.Y. Interleukin-6 –597G/A and –572C/G polymorphisms and risk of coronary heart disease. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2006, Vol. 34(6), pp. 519–522.
42. Humphries S.E., Luong L.A., Ogg M.S., Hawe E., Miller G.J. The interleukin-6 –174 G/C promoter polymorphism is associated with risk of coronary heart disease and systolic blood pressure in healthy men. *Eur Heart J*, 2001, Vol. 22(24), pp. 2243–2252.
43. Mälärstig A., Wallentin L., Siegbahn A. Genetic variation in the interleukin-6 gene in relation to risk and outcomes in acute coronary syndrome. *Thromb Res*, 2007, Vol. 119(4), pp. 467–473.
44. Banerjee I., Pandey U., Hasan O.M., Parihar R., Tripathi V., Ganesh S. Association between inflammatory gene polymorphisms and coronary artery disease in an Indian population. *J Thromb Thrombolysis*, 2009, Vol. 27(1), pp. 88–94.

ДАННЫЕ ОБ АВТОРАХ

Смирнова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией клинической патофизиологии
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (КНЦ СО РАН, ФИЦ КНЦ СО РАН) «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»
ул. Партизана Железняка, 3г, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация
ovsmirnova71@mail.ru

Каблуков Виталий Сергеевич, аспирант 2 года обучения по направлению 30.06.01 – Фундаментальная медицина по научной специальности 14.03.03 – Патологическая физиология
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (КНЦ СО РАН, ФИЦ КНЦ СО РАН) «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»
ул. Партизана Железняка, 3г, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация
vitala600@yandex.ru

ORCID: 0000-0002-2765-6726

SPIN-код: 3261-5064

DATA ABOUT THE AUTHORS

Smirnova Olga Valentinovna, MD, Professor, Head of the Laboratory of Clinical Pathophysiology

Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center SB RAS» «Scientific Research Institute of Medical Problems of the North»

*3d, Partizan Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
ovsmirnova71@mail.ru*

Kablukov Vitaly Sergeevich, Postgraduate of 2 year of study in the direction 30.06.01-Fundamental medicine in the scientific specialty 14.03.03-Pathological physiology

Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center SB RAS» «Scientific Research Institute of Medical Problems of the North»

*3d, Partizan Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
vitala600@yandex.ru*

ORCID: 0000-0002-2765-6726

SPIN-cod: 3261-5064

DOI: 10.12731/wsd-2018-5-119-131

УДК 614.9:616.9

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ И ОПЫТ БОРЬБЫ С ЛЕЙКОЗОМ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА

Зубова Т.В., Пleshков В.А., Миронов А.Н.

В статье представлены основные методы диагностики и борьбы с вирусом лейкоза крупного рогатого скота используемые в настоящее время. Широкое распространение заболевания обусловлено достаточно легкой передачей вируса, отсутствием средств ранней диагностики, вакцинации и лечения. Поэтому проблема распространения вируса лейкоза крупного рогатого скота стоит очень остро и является актуальным вопросом в животноводстве, который требует скорейшего решения.

Цель работы заключалась в оздоровлении стада крупного рогатого скота от вируса лейкоза путем проведения комплекса мероприятий. Исследования проводились в крестьянско-фермерском хозяйстве индивидуального предпринимателя В.Д. Зинченко Кемеровской области на скоте черно-пестрой породы. Мероприятия по борьбе с ВЛКРС заключались в выявлении больных и инфицированных животных при проведении плановых диагностических исследований и дальнейшее их исключение из стада.

Результаты исследования показали положительную динамику освобождения стада от вируса лейкоза. Отдельное содержание РИД+ животных, изолированное выращивание нетелей (из числа потомства от больных и инфицированных коров) для поэтапной их замены и дальнейшее включение в здоровое стадо, дает значительное снижение числа вирусносителей и больных животных.

Ключевые слова: *инфекционная опасность; лейкоз крупного рогатого скота; больные коровы; борьба с лейкозом КРС; методы диагностики лейкоза КРС.*

MODERN METHODS AND EXPERIENCE OF STRUGGLE AGAINST LEUKEMIA OF CATTLE

Zubova T.V., Pleshkov V.A., Mironov A.N.

The article presents the main methods of diagnosis and control of the bovine leukemia virus currently used. The wide spread of the disease is due to a fairly

easy transmission of the virus, the lack of early diagnosis, vaccination and treatment. Therefore, the problem of the spread of leukemia virus in cattle is very acute and is a pressing issue in animal husbandry, which requires a speedy solution.

The purpose of the work was to improve the herd of cattle from leukemia virus through a set of measures. The studies were conducted in the peasant farm individual entrepreneur V.D. Zinchenko of the Kemerovo region on the black-and-white cattle. Measures to combat VLKRS consisted in the identification of sick and infected animals during routine diagnostic studies and their further exclusion from the herd.

The results of the study showed a positive trend in the release of the herd from leukemia virus. Separate content of RID + animals, isolated breeding of heifers (from the number of offspring from sick and infected cows) for their phased replacement and further inclusion in a healthy herd, gives a significant reduction in the number of virus carriers and sick animals.

Keywords: *risk of infection; bovine leukemia; sick cows; fight against leukemia in cattle; diagnostic methods; bovine leukemia.*

В Российской Федерации скотоводство является главным поставщиком продукции животноводства, способное обеспечить продовольственную безопасность населения без зависимости от других стран.

Для интенсивного развития животноводства необходимо формирование высокопродуктивного здорового поголовья скота. Одной из болезней препятствующей развитию и наносящей большой ущерб скотоводству является практически повсеместное распространение вируса лейкоза крупного рогатого скота (ВЛКРС).

Лейкоз крупного рогатого скота – хроническое вирусное заболевание, характеризующееся злокачественным поражением органов лимфоидной и кроветворной систем, и относящееся к одной из наиболее опасных и распространенных заболеваний крупного рогатого скота. Лейкоз регистрируют практически во всех странах мира, за исключением некоторых стран Западной Европы, где его ликвидировали только путем полного уничтожения инфицированных животных. Наиболее широко эта болезнь распространена в США, Канаде, Японии, и ряде стран Европы. Среди протестированных животных 83,9% поголовья молочных стад в США оказались серопозитивны в отношении BLV, для Канады этот показатель составил 89%, для Аргентины – 84%, Японии – 68%; в Бразилии и Южной Америке уровень инфицированности КРС вирусом лейкоза составляет 50%, в странах Средней Азии – около 20% [3, 6, 11, 20, 22].

В Российской Федерации проблема распространения вируса лейкоза крупного рогатого скота стоит очень остро и является актуальным вопросом, требующим безотлагательного решения, так как состояние животноводческих хозяйств в большинстве регионов страны по этому заболеванию неблагополучно.

Так, по данным Департамента ветеринарии Министерства сельского хозяйства Российской Федерации [9] «...Лейкоз крупного рогатого скота в 2017 году зарегистрирован в 67 субъектах Российской Федерации (в 2016 году – в 68 субъектах).

Улучшилась эпизоотическая ситуация по лейкозу крупного рогатого скота в Курской, Орловской, Тамбовской, Калининградской, Новгородской, Кировской, Нижегородской, Ульяновской, Свердловской, Иркутской областях, Удмуртской Республике, Красноярском крае. В этих субъектах уменьшилось количество неблагополучных пунктов и заболевших лейкозом животных.

Остаётся сложной эпизоотическая ситуация по лейкозу крупного рогатого скота в Новосибирской области – 222 неблагополучных пункта, Челябинской – 127 пунктов, Калужской – 109, Краснодарском крае – 100, Московской области – 92, Курганской – 87, Тверской – 74, Самарской – 66, Республике Татарстан – 62, Приморском крае – 62, Кемеровской области – 58, Тюменской – 53, Пензенской – 53 и других субъектах...».

Обширное распространение лейкоза крупного рогатого скота обусловлено достаточно легкой передачей вируса, отсутствием средств ранней диагностики, вакцинации и лечения данного заболевания.

В то же время, диагностика должна обеспечивать оперативное выявление инфицированных животных и быть при этом простой и эффективной [5].

Выявление вирусоносителей представлено различными методами: реакция иммунодиффузии (РИД), иммуноферментный анализ (ИФА), полимеразная цепная реакция (ПЦР), гематологические, клинические, патоморфологические исследования и биопробы [2, 17].

Для диагностики лейкоза крупного рогатого скота сегодня в основном применяются серологические (РИД и ИФА) и гематологические методы исследования. В то же время повсеместно используемые методы диагностики не в состоянии обнаружить всех инфицированных животных по причине отсутствия, либо низкого уровня антител. Серологические тесты так же могут дать неоднозначный результат на ранних стадиях заболевания животных и могут возникнуть ложные положительные результаты [23].

Кроме того, эти методы не обеспечивают полного выявления инфицированных животных, так как телята до шести месячного возраста остаются

ся в неплановых исследованиях, из-за отсутствия у них обнаруживаемого антителообразования.

В этом отношении весьма перспективным является молекулярно-генетический метод диагностики инфекции – полимеразная цепная реакция (ПЦР), который успешно используется в последние годы с целью выявления носителей ретровирусных инфекций для обнаружения провирусной ДНК, интегрированной в геном хозяина. Этот метод обладает максимальной чувствительностью и высокой специфичностью, что дает возможность обнаружения вируса в материале уже через 1–2 недели после заражения. Кроме того этот метод применим для молодняка старше 15 дневного возраста [1, 7, 10, 12].

В настоящее время в России решение проблемы ВЛКРС основывается на «Правилах по профилактике и борьбе с лейкозом крупного рогатого скота», утвержденных приказом Министерства сельского хозяйства и продовольствия Российской Федерации №359 от 11.05.1999 г. [18].

В соответствии с правилами искоренение лейкоза заключается в выбраковке больных животных и изоляции, инфицированных с последующей постепенной заменой их здоровыми. Все поголовье крупного рогатого скота, подлежит исследованию на лейкоз с шести месячного возраста по РИД-реакции и с двух летнего возраста – гематологические. Серологические исследования по РИД проводят в возрасте 6, 12, 16, 18 месяцев. Гематологические исследования взрослому поголовью (РИД положительному) каждые шесть месяцев.

Диагноз на лейкоз ставят, исходя из исследований крови на реакции иммунной диффузии (РИД), которая строго специфична. При установлении положительной реакции иммунной диффузии, животного изолируют и проводят гематологические исследования крови, которые заключаются в выявлении в периферической крови повышенного числа лейкоцитов, слабо дифференцированных клеток, а так же полиморфных атипичных клеток. При выявлении гематологических изменений в крови животных считают больными лейкозом [1].

Основными мероприятиями по искоренению лейкоза в Кемеровской области, в зависимости от степени поражения поголовья в хозяйствах, являются замена или убой инфицированных групп коров, ежеквартальное выделение и немедленный убой вирусоносителей и ГЕМ больных животных.

Мероприятия по борьбе с лейкозом крупного рогатого скота на территории Кемеровской области проводятся в соответствии с:

- Планом диагностических исследований, ветеринарно-профилактических и противозпизоотических мероприятий в хозяйствах всех форм собственности;
- Правилами по профилактике и борьбе с лейкозом крупного рогатого скота, утвержденными приказом Министерства сельского хозяйства и продовольствия Российской Федерации от 11.05.1999 № 359 [18];
- Методическими указаниями по диагностике лейкоза крупного рогатого скота, утвержденными руководителем Департамента ветеринарии Министерства сельского хозяйства Российской Федерации 23.08.2000 № 13-7-2/2130.

Оздоровление хозяйств, независимо от форм собственности, осуществляется на основании приказов управления ветеринарии Кемеровской области «Об объявлении неблагополучия и установлении ограничений» № 247 от 14.09.2015 г., №11 от 05.02.2016 г., №12 от 05.02.2016 г., №8 от 03.02.2017 г., разработанных индивидуальных планов.

Как показывает статистика и анализ хозяйств по благополучию лейкоза у большинства животных инфицированных вирусом лейкоза крупного рогатого скота (около 70%), заболевание протекает бессимптомно, в то же время приблизительно у 30% зараженных животных развивается легкая форма заболевания – персистентный лимфоцитоз. Дальнейшее развитие заболевания переходящее в летальную лимфосаркому возникает у инфицированных животных в пределах 5% от заболевших [4, 8, 15, 19, 20, 21].

Не смотря на всю опасность заболевания, и его достаточно легкой передачи между животными, выявлено, что более 80% телят от инфицированных коров, рождаются свободными от вируса лейкоза. Это связано с тем, что только в 10–15% случаев, вирус преодолевает интраплацентарный барьер матери, инфицируя плод. Следовательно, при многогранном и компетентном подходе к проблеме заболевания за несколько лет путем выращивания достаточного количества свободных от вируса нетелей возможно полностью обновить неблагополучное стадо, не прибегая к закупке дорогостоящих племенных животных [13,14].

Тем не менее, располагая информацией о характере заболевания и путях его распространения, одним из более доступных и возможных способов оздоровления хозяйств является выявлении больных и инфицированных животных при проведении диагностических исследований и дальнейшее их исключение из стада.

Таким образом, строгое соблюдение: «Правил по профилактике и борьбе с лейкозом крупного рогатого скота», утвержденных 11.05.1999 г.

[18]; мероприятий по борьбе с лейкозом крупного рогатого скота проводимыми на территории Кемеровской области в соответствии с ежегодными планами диагностических исследований, ветеринарно-профилактических и противоэпизоотических мероприятий в хозяйствах всех форм собственности; индивидуальных планов хозяйств всех форм собственности и своевременное проведение всего комплекса противолейкозных мероприятий, в хозяйствах, может создать благоприятную ситуацию по заболеваемости поголовья, позволяя без единовременной ликвидации поголовья получать продукцию и сохранять потомство для дальнейшего введения в стадо.

Для искоренения лейкоза требуется активное участие как ветеринарной службы, так владельцев животных. При этом важнейшую роль играют организационно-хозяйственные и административные мероприятия по профилактике и борьбе с лейкозом.

Формирование целей и задачи исследования. Объектом исследования служили здоровые, серопозитивные (РИД +) и больные лейкозом коровы черно-пестрой породы КФХ ИП Зинченко В.Д.

Анализ поголовья черно-пестрой породы КФХ ИП Зинченко В.Д. в Кемеровской области, показал положительную динамику освобождения стада от вируса лейкоза путем изолированного выращивания нетелей из числа потомства от больных и инфицированных коров для поэтапной их замены [14].

Проведение оздоровительных мероприятий проводили согласно разработанному «Плану мероприятий по профилактике и борьбе с лейкозом крупного рогатого скота на 2014-2019 годы в КФХ ИП Зинченко В.Д.» [16], который предусматривал выполнение определенных организационно-хозяйственных и ветеринарно-профилактических мероприятий.

В организационно-хозяйственном разделе плана определены мероприятия устанавливающие порядок продажи, сдачи на убой, выгон, размещение на пастбищах и все другие перемещения и перегруппировки животных; их четкую нумерацию и мечение; комплектование разных ферм РИД-положительными и РИД-отрицательными животными; формирование из нетелей отдельных групп и гуртов; не допускать нетелей в основное стадо коров; на ферме с РИД-отрицательными животными проводить только искусственное осеменение и другие работы.

В разделе плана ветеринарных мероприятий установлен порядок и сроки проведения гематологических и серологических исследований животных; организация отёлов здоровых и инфицированных коров; организация выпойки и выращивания молодняка и дезинфекции животноводческих помещений и убойных площадок.

Изложение основного материала исследования. Благодаря разделному содержанию неблагополучной группы животных на отдельной ферме и своевременному проведению диагностических исследований с целью выявления инфицированных и больных животных, удалось достичь определенного успеха в оздоровлении стада.

Неблагополучная группа животных размещается на ферме №1 в с. Сидоренково и состоит из коров, нетелей, телок в возрасте 6–16 месяцев и телят до 6 месяцев. Из этой фермы отбирают РИД – отрицательный молодняк для перевода в оздоравливаемое стадо на другую ферму.

Оздоровливаемое стадо находится на ферме №2 в с. Поморцево, и в данную группу входят РИД – отрицательные коровы, нетели и телки старше 6-месячного возраста. Это свободная от ВЛКРС ферма, которая постоянно пополняется серонегативными телками, после первого их исследования в 6-месячном возрасте.

Отмечается положительная динамика освобождения от вируса лейкоза, в общем, по КФХ ИП Зинченко В.Д. (табл. 1). Так, если в 2016 году по ферме в с. Сидоренково было обнаружено 199 РИД+ реагирующих голов (7% от исследуемого поголовья), в 2017 году – 183 головы (8% от исследуемого поголовья), то в 2018 году всего 64 головы (4,45% от исследуемого поголовья). Гематологические исследования в эти годы позволили выявить 16 (2% от исследуемого поголовья) положительно реагирующих голов в 2016 году, 19 (3% от исследуемого поголовья) голов в 2017 году, и всего 7 (0,86% от исследуемого поголовья) положительно реагирующих голов в 2018 году.

Таблица 1.

Степень поражения поголовья по годам

Показатель		Год					
		2016		2017		2018	
		Ферма		Ферма		Ферма	
		№1	№2	№1	№2	№1	№2
Всего голов в хозяйстве		1012	750	867	640	860	624
РИД	Всего исследовано, голов	2799	2874	2280	1976	1435	1315
	Положительно реагирующих, голов	199	48	183	14	64	18
	%	7	1	8	0,7	4,45	1,36
Гематологические исследования	Всего исследовано, голов	760	10	613	7	805	16
	Положительно реагирующих, голов	16	0	19	0	7	0
	%	2	0	3	0	0,86	0

В оздоравливаемом стаде на ферме в с. Поморцево отмечается неоднозначная картина по освобождению поголовья от вируса лейкоза, поскольку в 2016 году было выявлено 48 РИД+ реагирующих голов (1% от исследуемого поголовья), в 2017 году – 14 голов (0,7% от исследуемого поголовья), но в 2018 году было выявлено 18 голов (1,36% от исследуемого поголовья). Гематологические исследования поголовья за 2016–2018 годы не выявили ни одного положительно реагирующего животного.

Выводы исследования и перспективы дальнейших изысканий данного направления. Таким образом, планомерная работа по введению здорового поголовья и изолированное содержание РИД+ дает существенное снижение вновь выявленных вирусносителей и больных животных.

Такая борьба с вирусом лейкоза в хозяйстве, хоть и показывает положительную динамику искоренения вирусносителей и больных животных, но в свою очередь, так же имеет определенные трудности. Необходимо наличие свободных помещений для изоляции животных, специального рабочего персонала задействованного на работе только с чистым от вируса лейкоза поголовьем, а так же инвентаря и других средств содержания и обслуживания животных. Это несет дополнительную нагрузку на животноводческое хозяйство и экономические показатели производства продукции животноводства.

В свою очередь эти проблемы вызывают необходимость изыскивать современные научные пути решения оздоровления лейкозного поголовья. Поэтому разработка и совершенствование мероприятий по борьбе с лейкозом крупного рогатого скота является значимой и актуальной темой в животноводстве.

Статья подготовлена в рамках соглашения с Минобрнауки России № 05.607.21.0208 «Разработка технологии геномного редактирования для воспроизводства высокоценного племенного крупного рогатого скота молочного направления, устойчивого к вирусу лейкоза» уникальный идентификатор соглашения RFMEFI60718X0208.

Список литературы

1. Бобкова Г.Н. Лейкоз крупного рогатого скота / Г.Н. Бобкова, П.П. Шамаро, Т.А. Прудникова // Вестник Брянской ГСХА. 2011 . С. 42–48.
2. Виноградова И.В. и др. Геногеографические исследования вируса лейкоза крупного рогатого скота / И.В. Виноградова, Е.А. Гладырь, Н.В. Ковалюк,

- М.В. Петропавловский И.М. Донник, Л.К. Эрнст, Н.А. Зиновьева // Достижения науки и техники АПК. №10-2011. С. 34–37.
3. Гулюкин М.И. и др. Межвидовая передача вируса лейкоза крупного рогатого скота в эксперименте / М.И. Гулюкин, Н.Г. Козырева, Л.А. Иванова и др. // Вопросы вирусологии. 2015. том 60, №5. С. 32–37.
 4. Гулюкин М.И. и др. Эпизоотическая ситуация по лейкозу крупного рогатого скота в товарных и племенных хозяйствах Российской Федерации за 2014–2015 годы / М.И. Гулюкин, И.И. Баранов, Л.А. Иванова и др. // Ветеринария и кормление. 2016. №4. С. 4–41.
 5. Димов С.К. Эпизоотический процесс и противоэпизоотическая система / С.К. Димов // Актуальные проблемы ветеринарной медицины: сб.научн. тр. РАСХН. Сиб. отде. Новосибирск, 1998. С. 290–296.
 6. Завершинская О.В. и др. Исследование эпизоотического процесса лейкоза КРС на территории Тамбовской области за период 1998–2011 гг. // О.В. Завершинская, С.А. Комиссаров, А.Н. Завершинский // Вестник ТГУ, т.18, вып.1. 2013. С. 447–450.
 7. Зиннатов Ф.Ф. и др. Детекция и типизация вируса лейкоза крупного рогатого скота / Ф.Ф. Зиннатов, И.Р. Гибадулина, Н.З. Хазипов, Р.П. Тюрикова, Б.В. Камалов // Вятский медицинский вестник. 2007. № 4. С. 48-50.
 8. Иванов О.В., Иванов О.Ю. Рекомендации по практической диагностике и оздоровлению стад крупного рогатого скота от лейкоза / О.В. Иванов, О.Ю. Иванова // Farm Animals, 2015. №1. С. 22–24.
 9. Информация об эпизоотической ситуации по заразным экономически значимым болезням животных на территории Российской Федерации // Письмо Департамента ветеринарии Министерства сельского хозяйства РФ № 25/735 от 30 марта 2018 г. Режим доступа: <http://agroportal2.garant.ru:81/SESSION/PILOT/main.htm> (дата обращения 11.11.2018 год).
 10. Косовский Г.Ю. Инфекционная опасность носителей provируса вируса бычьего лейкоза и ее оценка в связи с лейкоцитозом / Г.Ю. Косовский, В.И. Глазко, И.А. Андрейченко, С.Н. Ковальчук, Т.Т. Глазко // Сельскохозяйственная биология. 2016. том 51. № 4. С. 475–482.
 11. Красникова Е.С., Ларионова О.С., Красников А.В., Казиева Г.Х. Молоко-сырье от коров, инфицированных возбудителями ретровирусных инфекций крупного рогатого скота: вопросы безопасности и качества вырабатываемой продукции // Вопр. питания. 2018. Т. 87, № 4. С. 48–55.
 12. Крюков В.И. и др. ДНК-диагностика в селекции крупного рогатого скота / В.И. Крюков, О.А. Шалимова, Н.Г. Друшляк, А.В. Пикунова // Вестник ОрелГАУ: Научное обеспечение животноводства. 2012. № 1. С. 62–68.

13. Мальцева Н.А. и др. Лейкоз крупного рогатого скота – пути решения проблемы / Н.А. Мальцева, В.И. Баранов, Е.И. Олийник, А.А. Животов // Электронный журнал «Исследовано в России». 2000. С. 1376–1380. Режим доступа: <http://elibrary.lt/resursai/Uzsienio%20leidiniai/MFTI/2000/102.pdf> (дата обращения 12.11.2018 года).
14. Новосельцев Г.Г. и др. Эффективный и безущербный метод борьбы с лейкозом крупного рогатого скота / Г.Г. Новосельцев, Карабактян В.А., Симонян Г.А., Репникова Н.В. // Сайт Департамента ветеринарии Краснодарского края. Режим доступа: http://www.kubanvet.ru/journal_n1_20113.html (дата обращения 11.11.2018 г.).
15. Особо опасные болезни животных: справочник / И.А. Бакуллов, В.М. Котляров, А.С. Донченко [и др.]. Покров; Новосибирск, 2002. 184 с.
16. План мероприятий по профилактике и борьбе с лейкозом крупного рогатого скота на 2014–2019 годы в КФХ ИП Зинченко В.Д.
17. Пономаренко Д. Особенности диагностики и клинико-иммунологического проявления лейкоза крупного рогатого скота / Пономаренко Д., Абакин С., Калашникова Е. // Ветеринария сельскохозяйственных животных. 2011. № 9. С. 20–24.
18. Правила по профилактике и борьбе с лейкозом крупного рогатого скота, утвержденные приказом Министерства сельского хозяйства и продовольствия Российской Федерации №359 от 11.05.1999 г.
19. Проблемы лейкоза животных / П.Н. Смирнов, В.В. Незавитин, В.В. Смирнов и др. Новосибирск: Советская Сибирь, 1992. 479 с.
20. Рудакова О.Н. Анализ современных методов диагностики и ветеринарно-санитарная экспертиза мяса при лейкозе крупного рогатого скота / Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук: 06.02.05 – ветеринарная санитария, экология, зоогигиена и ветеринарно-санитарная экспертиза. Москва, 2010. 141 с.
21. Симонян Г.А. Ветеринарная гематология / Г.А. Симонян, Ф.Ф. Хисамутдинов. М.: Колос, 1995. 256 с.
22. Стегний Б.Т. и др. Современные аспекты лейкоза крупного рогатого скота / Б.Т. Стрегний, О.В. Шаповалова, С.К. Горбатенко, А.Н. Корнейков, В.М. Горжеев // Ветеринарна медицина. 2013. Вып. 97. С. 242–255. Режим доступа: http://www.jvm.kharkov.ua/sbornik/97/3_97.pdf (дата обращения 12.11.2018 г.).
23. Чижова Л.Н. Использование полимеразной цепной реакции в диагностике лейкоза КРС / Л.Н. Чижова, Д.Е. Белов // Сборник научных трудов Ставропольского научно-исследовательского института животноводства и кормопроизводства. 2004. Т. 2. № 2–2. С. 65–69.

References

1. Bobkova G.N., Shamara P.P., Prudnikova T.A. *Vestnik Bryanskoy GSKhA*. 2011, pp. 42–48.
2. Vinogradova I.V., Gladyr E.A., Kovalyuk N.V., Petropavlovskiy M.V., Donnik I.M., Ernst L.K., Zinov'eva N.A. *Dostizheniya nauki i tekhniki APK*. №10-2011, pp. 34–37.
3. Gulyukin M.I., Kozyreva N.G., Ivanova L.A. et al. *Voprosy virusologii*. 2015. V. 60, №5, pp. 32–37.
4. Gulyukin M.I., Baranov I.I., Ivanova L.A. et al. *Veterinariya i kormlenie*. 2016. №4, pp. 4–41.
5. Dimov S.K. *Aktual'nye problemy veterinarnoy meditsiny: sb. nauchn. tr. RASKhN* [Actual problems of veterinary medicine: collection of scientific papers]. Sib. otd. Novosibirsk, 1998, pp. 290–296.
6. Zavershinskaya O.V., Komissarov S.A., Zavershinskiy A.N. *Vestnik TGU*, V.18, №1. 2013, pp. 447–450.
7. Zinnatov F.F., Gibadulina I.R., Khazipov N.Z., Tyurikova R.P., Kamalov B.V. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*. 2007. № 4, pp. 48–50.
8. Ivanov O.V., Ivanov O.Yu. *Farm Animals*, 2015. №1, pp. 22–24.
9. Pis'mo Departamenta veterinarii Ministerstva sel'skogo khozyaystva RF № 25/735 ot 30 marta 2018 [Letter of the Veterinary Department of the Ministry of Agriculture of the Russian Federation No. 25/735 of March 30, 2018]. <http://agroportal2.garant.ru:81/SESSION/PILOT/main.htm>
10. Kosovskiy G.Yu., Glazko V.I., Andreychenko I.A., Koval'chuk S.N., Glazko T.T. *Sel'skokhozyaystvennaya biologiya*. 2016. V. 51. № 4, pp. 475–482.
11. Krasnikova E.S., Larionova O.S., Krasnikov A.V., Kazieva G.Kh. *Vopr. pitaniya*. 2018. T. 87, № 4, pp. 48–55.
12. Kryukov V.I., Shalimova O.A., Drushlyak N.G., Pikunova A.V. *Vestnik Orel-GAU: Nauchnoe obespechenie zhivotnovodstva*. 2012. № 1, pp. 62–68.
13. Mal'tseva N.A., Baranov V.I., Oliynik E.I., Zhivotov A.A. *Issledovano v Rossi*. 2000, pp. 1376–1380. <http://elibrary.lt/resursai/Uzsienio%20leidiniai/MF/TI/2000/102.pdf>
14. Novosel'tsev G.G., Karabaktyan V.A., Simonyan G.A., Repnikova N.V. Sayt Departamenta veterinarii Krasnodarskogo kraya [Site of the Department of Veterinary Krasnodar Territory]. http://www.kubanvet.ru/journal_n1_20113.html
15. *Osobo opasnye bolezni zhivotnykh: spravochnik* [Particularly dangerous animal diseases: a handbook] / I.A. Bakulov, V.M. Kotlyarov, A.S. Donchenko [i dr.]. Pokrov; Novosibirsk, 2002. 184 p.

16. Plan meropriyatiy po profilaktike i bor'be s leykozom krupnogo rogatogo skota na 2014–2019 gody v KFKh. IP Zinchenko V.D. [The action plan for the prevention and control of cattle leukemia for 2014–2019 in KFHH]
17. Ponomarenko D., Abakin S., Kalashnikova E. *Veterinariya sel'skokhozyaystvennykh zhivotnykh*. 2011. № 9, pp. 20–24.
18. Pravila po profilaktike i bor'be s leykozom krupnogo rogatogo skota, utverzhennyye prikazom Ministerstva sel'skogo khozyaystva i prodovol'stviya Rossiyskoy Federatsii №359 ot 11.05.1999 [Rules for the prevention and control of bovine leukemia, approved by order of the Ministry of Agriculture and Food of the Russian Federation No. 359 of 11.05.1999].
19. *Problemy leykoza zhivotnykh* [Problems of animal leukemia] / P.N. Smirnov, V.V. Nezavitin, V.V. Smirnov et al. Novosibirsk: Sovetskaya Sibir', 1992. 479 p.
20. Rudakova O.N. *Analiz sovremennykh metodov diagnostiki i veterinarno-sanitarnaya ekspertiza myasa pri leykoze krupnogo rogatogo skota* [Analysis of modern methods of diagnosis and veterinary-sanitary examination of meat in cattle leukemia]. Moscow, 2010. 141 p.
21. Simonyan G.A., Khisamutdinov F.F. *Veterinarnaya gematologiya* [Veterinary Hematology]. M.: Kolos, 1995. 256 p.
22. Stegnyy B.T., Shapovalova O.V., Gorbatenko S.K., Korneykov A.N., Gorzheev V.M. *Veterinarna meditsina*. 2013. Issue 97, pp. 242–255. http://www.jvm.kharukov.ua/sbornik/97/3_97.pdf
23. Chizhova L.N., Belov D.E. *Sbornik nauchnykh trudov Stavropol'skogo nauchno-issledovatel'skogo instituta zhivotnovodstva i kormoproizvodstva* [The use of polymerase chain reaction in the diagnosis of cattle leukemia]. 2004. V. 2. № 2–2, pp. 65–69.

ДАнные ОБ АВТОРАХ

Зубова Татьяна Владимировна, доцент кафедры зоотехнии, доктор биологических наук

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный сельскохозяйственный институт»

*ул. Марковцева, 5, г. Кемерово, 650056, Российская Федерация
suta54@mail.ru*

Плешков Владимир Александрович, доцент кафедры селекции и генетики в животноводстве, кандидат сельскохозяйственных наук

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный сельскохозяйственный институт»

*ул. Марковцева, 5, г. Кемерово, 650056, Российская Федерация
6110699@mail.ru*

Мионов Александр Николаевич, начальник

*ГБУ КО «Беловская станция по борьбе с болезнями животных»
ул. Пролетарская, 130, г. Белово, 652600, Российская Федерация
vetbelovo@bk.ru*

DATA ABOUT THE AUTHORS

Zubova Tatyana Vladimirovna, Associate Professor of Zootechnics, Doctor of Biological Sciences

*Kemerovo State Agricultural Institute
5, Markovtseva Str., Kemerovo, 650056, Russian Federation
suta54@mail.ru*

Pleshkov Vladimir Alexandrovich, Associate Professor of Breeding and Genetics in Animal Husbandry, Candidate of Agricultural Sciences

*Kemerovo State Agricultural Institute
5, Markovtseva Str., Kemerovo, 650056, Russian Federation
6110699@mail.ru*

Mironov Alexander Nikolaevich, Chief

*Animal Disease Station, Belovo, Russia
130, Proletarskaya Str., Belovo, 652600, Russian Federation
vetbelovo@bk.ru*

DOI: 10.12731/wsd-2018-5-132-143

UDC 579.841.11

OPPORTUNISTIC BACTERIA: *PSEUDOMONAS PUTIDA*

Haffaressas Y., Ayad N., Boussayoud R., Mouffok F.

Background. This work aims to identify bacterial strains of *Pseudomonas putida*; opportunistic bacteria in groundwater in Algeria and to try to explain why their numbers are increasing this year compared to the previous year.

Materials and Methods. 46 groundwater samples were taken during the period from July 2016/ March 2017 at the level of 18 cities and 210 groundwater samples were taken during the period of January 2017 / October 2018 (32 cities in Algeria). Water was analyzed by the membrane filtration technique. After incubation, the characteristic colonies are identified by biochemical tests and 20 NE biochemical gallery.

Results and Discussion. We saw an increase number of *Pseudomonas putida* in the last and current year; the value is almost 1100 ufc / 250ml. An increase that can be explained by an optimal temperature between 25° C and 30° C and an optimal pH which is between 4 to 8. The use of *P. putida* strains in industrial processes, commercial products or consumer products may explain the high number of these bacterial strains in groundwater in Algeria.

Conclusion. *Pseudomonas putida* strains appear to be closely related to *Pseudomonas fluorescens* and that molecular biology techniques must be used to properly identify these two types of bacteria and to construct a phylogenetic tree of strains. *Pseudomonas putida* strains have no negative effect on the environment or on biological diversity; or endanger the environment that is essential to life and human health. Exposed the strains of *P.putida* bacteria for a long time to biocides and antibiotics may constitute a battery of defense mechanisms regardless of their targets of action.

Keywords: *Pseudomonas putida*; *Pseudomonas fluorescens*; Pathogen; Environment; Groundwater.

INTRODUCTION

Pseudomonas putida is a rod-shaped, flagellated, gram-negative bacterium that is found in most soil and water habitats where there is oxygen. It grows optimally at 25–30° C and can be easily isolated. *Pseudomonas putida* has several strains including the KT2440, a strain that colonizes the plant roots in

which there is a mutual relationship between the plant and bacteria. The surface of the root, rhizosphere, allows the bacteria to thrive from the root nutrients. In turn, the *Pseudomonas putida* induces plant growth and protects the plants from pathogens. Because *Pseudomonas putida* assist in promoting plant development, researchers use it in bioengineering research to develop biopesticides and to improve plant health [1]. *Pseudomonas putida* has a very diverse aerobic metabolism that is able to degrade organic solvents such as toluene and also to convert styrene oil to biodegradable plastic Polyhydroxyalkanoates (PHA). This helps degrade the polystyrene foam which was thought to be non-biodegradable. Due to the bacteria's strong appetite for organic pollutants, researchers are attracted to using *Pseudomonas putida* as the "laboratory 'workhorse' for research on bacteria-remediated soil processes" [2]. This bacteria is unique because it has the most genes involved in breaking down aromatic or aliphatic hydrocarbons which are hazardous chemicals caused by burning fuel, coal, tobacco, and other organic matter. There is great interest in sequencing the genome of *Pseudomonas putida* due to its strong effect in bioremediation [3]. Through the genome analysis, *Pseudomonas putida* is found to have approximately 6.2 million DNA base pairs. Among the *Pseudomonas putida*, the strain F1 is 5,959,964 nucleotides long and contains 61% guanine and cytosine content and 39% adenine and thymine content. While another important strain, KT2440 is 6,181,863 nucleotides long [4]. *Pseudomonas putida* has a circular genome where at least eighty genes in oxidative reductases, a family of enzymes, are involved in decomposing substances in the environment.

The objective of this work is to identify an opportunistic bacterium *Pseudomonas putida* in groundwater in Algeria and why their number has increased this year compared to the previous year.

Ecology

Pseudomonas putida are significant to the environment due to its complex metabolism and ability to control pollution. There is a high versatility of bacterial communities towards contaminations which is further increased by certain catabolic sequences on the TOL plasmids in the cell [5]. Even the plasmids are important in sensing the environmental stress. Some of the environmental stresses are caused by benzene, xylene, and toluene, the main components of gasoline and are major sources of water contamination. *Pseudomonas putida* can degrade the hydrocarbons of these organic solvents through oxidative reactions therefore placing *Pseudomonas putida* as one of the most important microbes in bioremediation [6].

Pseudomonas putida also interacts with other organisms in the soil. One such interaction with *Saccharomyces cerevisiae* in the rhizosphere led to beneficial effects on the state of the *Pseudomonas putida*. Fungi *Saccharomyces cerevisiae* produced the necessary glucose and also maintained the pH which was both favorable to the bacteria *Pseudomonas putida* [7]. The complex interaction of *Pseudomonas putida* and *Saccharomyces cerevisiae* together regulate plant health. Moreover, the bacteria itself is a great maintainer of abundant plant life. The production of the siderophores, such as pyoverdine and pyochelin, protect the plants from fungal pathogens. The mutual relationship benefits both partners. While *Pseudomonas putida* is able to reside in the plant seed and rhizosphere, the plant is, in turn, protected from plant pathogens and able to obtain vital nutrients from the bacteria [8].

Metabolic pathways of *Pseudomonas putida*

Pseudomonas putida has metabolism functions in biodegradable plastics. Styrene degradation in *Pseudomonas putida* CA-3 degrades styrene in two pathways : vinyl side chain oxidation and attack on the aromatic nucleus of the molecule[9] *Pseudomonas putida* also has siderophores, an iron chelating compound that allows the bacteria to enhance levels of iron and promote the active transport chain [10]. Strains of *Pseudomonas putida* have outer membrane receptor proteins that help transport the iron complex to the siderophores, specifically known as pyoverdines, which are found in the bacterial cell. From there the iron is used in metabolic processes where oxygen is the electron acceptor [11]. Oxygen serves as a good electron acceptor. The oxygen byproducts, however, are toxic to the bacteria including superoxide and hydrogen peroxide. In response, *Pseudomonas putida* produces catalase to protect the cell from the reactive properties of the byproducts [12]. In addition, *Pseudomonas putida* has important lipids that are developed as an adaptation mechanism to respond to physical and chemical stresses. The bacteria is able to change its degree of fatty acid saturation, the cyclopropane fatty acids formation, and the cis-trans isomerization. In different phases, the cell changes its characteristics to better respond to the environment. During the transition from growth to stationary phase, there is a higher degree of saturation of fatty acid and a higher membrane fluidity which improves substrate uptake, thus regulating the cell [13]. All these characteristics allow *Pseudomonas putida* to survive deadly toxins in the soil and allow it to thrive in contaminated areas. Its metabolism allows these bacteria to convert harmful organic solvents to nontoxic composites which are so essential to bioremediation. In addition to the abili-

ty for *P. putida* to degrade synthetic compounds, it can also use an alternative metabolic pathway such as the Entner-Doudoroff pathway. In this pathway, *P. putida* degrades common hexoses, such as glucose and gluconate (**figure 1**), to yield one net ATP for every glucose molecule degraded. This is in contrast to the two net ATP produced for every glucose molecule degraded in the classic glycolysis pathway. The Entner-Doudoroff pathway begins by converting glucose to gluconate-6-phosphate through two intermediates. The first intermediate is gluconate which is then converted to 2-ketogluconate. 2-ketogluconate is then converted to gluconate-6-phosphate. It should be noted that in some cases, gluconate-6-phosphate can be produced directly via phosphorylation of gluconate. The gluconate-6-phosphate is converted to 2-Keto-3-deoxy-gluconate-6-phosphate (KDGP). Finally, KDGP is converted to triosephosphate and pyruvate. Interestingly, *P. putida* has many alternative pathways that it can utilize to produce energy, yet it does not use them and mainly relies on the Entner-Doudoroff pathway outlined above [14].

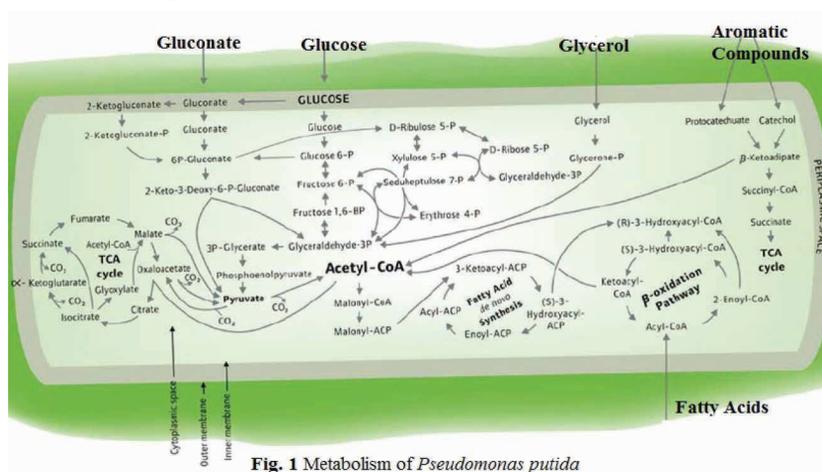


Fig. 1 Metabolism of *Pseudomonas putida*

Pathology

In genetic terms, *Pseudomonas putida* is very similar to strains of *Pseudomonas aeruginosa*, an opportunistic human pathogen. Although there is a considerable amount of genome conservation, *P. putida* seems to be missing the key virulent segments that *P. aeruginosa* has. Being a non-pathogenic bacteria, there has been only a handful of episodes where *P. putida* has infected humans. For the most part, it has been with immunocompromised patients,

causing septicaemia, pneumonia, urinary tract infections, nosocomial bacteraemia, septic arthritis, or peritonitis. *P. putida* is also closely related to *Pseudomonas syringae*, an abundant plant pathogen, but again it lacks the gene that causes such disease. Several cases of disease caused by *Pseudomonas putida* have been investigated, being that the bacterium rarely colonizes mucosal surfaces or skin. One case was a 43-year-old female who was receiving nightly peritoneal dialysis treatments following a laparoscopic ovarian cyst operation. She developed peritonitis due to infection by *Pseudomonas putida*. Through this case and others, it was determined that risk factors for developing such an infection include the insertion of catheters, intubation, and/or intravascular devices following a recent course in antibiotics [15].

Another case of *Pseudomonas putida* infection was found in ten patients in and ear, nose, and throat outpatient clinic during the summer of 2000. All ten patients had chronic sinusitis, making them more susceptible to infection due to their challenged immune systems. Through investigation, it was discovered that all of the patients shared the same examination room. The source of the bacteria was from a contaminated bottle of StaKleer found in that room. StaKleer is an anti-fog solution used on mirrors and endoscopes to prevent condensation from occurring, allowing for the proper visualization of tissues. Other unopened bottles of the solution at the clinic were found to be contaminated with *Pseudomonas putida* as well [16].

Biocide and antimicrobial resistance

Biocides and antibiotics have similarities in terms of bacterial resistance despite differences in their mode of action. Overall, exposed bacteria (including *P.putida*) to these two categories of antimicrobial products can set up a battery of defense mechanisms independently of their action targets [17]. These defense mechanisms are: either innate, stable and most commonly present in all strains of a genus or bacterial species (resistance is called intrinsic or natural); They are transferable to offspring because they are carried by the chromosome (vertical transmission) and can confer high resistance to antimicrobial products (biocides and antibiotics); Or acquired by various mechanisms (the resistance is called acquired) such as chromosomal mutations or acquisition of mobile extra-chromosomal DNA; They are transferable from one bacterium to another and / or to the offspring. The first line of defense against attacks of external chemicals is the stimulation of bacterial regulators triggering a barrier effect of the membrane. Two mechanisms are described in order to control the intracellular antimicrobial concentration: the decrease of the influx, reducing

the expression of active porins present at the level of the external membrane or modifying the structure of lipo-polysaccharides, proteins or lipids [18], constituting the bacterial wall [19]. Expression or overexpression of efflux pumps expelling toxic substances from bacteria. This last mechanism is most often described. These efflux pumps can be specific to one or more chemical substances (antimicrobial products, dyes, metals) such as MDR pumps for Multi Drug Resistance pumps [20]. It seems that several defense mechanisms can most often be used by a bacterium to defend against chemical stress that can be represented by the biocide [21]. Other mechanisms may include spontaneous mutations at the DNA level and the acquisition of mobile genetic elements (plasmids, transposons). These mobile genetic elements code for membrane transporters that will carry a single molecule or, more often, different molecules of varied chemical structure. They are transferred from one bacterium to another by one of the following three mechanisms: conjugation (conjugative plasmids), transformation (bare DNA) and transduction (phages). These horizontal transfers are generally more frequent than the mutation phenomena. More rarely, these genetic elements can also code for resistance factors such as enzymes that will alter or inactivate the biocide. With the exception of mutations, other mechanisms (efflux, permeability modification, enzymatic modification) may be involved in both natural and / or acquired resistance. Exposure to biocides may also lead to adaptations of bacteria to environmental changes resulting in changes in their phenotype allowing them to survive (changes in growth rate, small colonies, decreased invasiveness). This state of physiological adaptation is transient and disappears in the absence of contact with the biocide. The few mechanisms that play an important role in resistance are controlled by cascaded gene controls that share common regulators (SoxS, MarA) [22].

Resistance to antibiotics

Antibiotics used in humans and animals have been used to treat *P. putida* infections, including aminoglycosides, carbapenems, fluoroquinolones, piperacillin, ceftazidime, levofloxacin and ciprofloxacin [23]. However, resistance to carbapenems, cephalothin, ampicillin, chloramphenicol and carbenicillin has been observed in some isolates of *P. putida*. Environmental isolates have been shown to be resistant to penicillin, ampicillin, oxacillin, cephalothin, erythromycin, vancomycin and trimethoprim. Multidrug-resistant *P. putida* isolates have been found in the urine of intensive care patients with nosocomial infections [24]. These isolates contained conjugative and non-conjugative R plasmids encoding IMP and VIM-type metallo- β -lactamases which confer resistance

to high concentrations of carbapenems and other β -lactamines. In addition, new class 1 integrons, encoding multiresistance, were isolated from 12 strains of *P. putida* in southern China [25]. Clinical strains of *P. putida* may be a nosocomial reservoir of transferable resistance determinants. The TriRY strain of *P. putida* is resistant to triclosan antimicrobial and can use this substance as a carbon source. Health Canada scientists have verified the resistance of *P. putida* strains to antibiotics of different classes. Sensitivity profiles are similar to those reported in the literature for resistant strains. Overall, the most effective antibiotic is ciprofloxacin, while amoxicillin, amphotericin B, cefotaxime, erythromycin, nalidixic acid, trimethoprim and vancomycin are inactive against all isolated strains [26].

The choice of antibiotic treatment for *P. putida*

Strains of *Pseudomonas putida* that produce metallo-beta-lactamases (MBLs) are difficult to treat because effective antibiotics are lacking. Colistin, the traditional drug of last resort and the choice of antibiotic treatment for *P. putida* infections is thus limited. Combination therapy including arbekacin (ABK), an aminoglycoside antibiotic, has been reported to be effective against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa in vitro* [27]. Arbekacin is a broad-spectrum aminoglycoside antibiotic, effective in treating infections with a range of bacteria, from Gram-positive cocci to Gram-negative bacilli. This antibiotic is indicated for treatment of infections with methicillin-resistant *S. aureus* and has been reported to effectively kill *Pseudomonas* spp. ABK is a relatively new drug, and the pharmacokinetics and pharmacodynamics thereof remain not to be fully investigated. The optimal blood concentration of ABK has not yet been established. For aminoglycoside drugs, the ratio of peak blood concentration (C_{peak}) to the minimal inhibitory concentration has been reported to be related to the clinical efficacy. Thus, a $C_{\text{peak}}/\text{MIC}$ value greater than 8 was associated with a clinical efficacy of over 90% [28].

MATERIALS AND METHODS

46 groundwater samples were taken during the period from July 2016/ March 2017 at the level of 18 cities and 210 groundwater samples were taken during the period of January 2017 / October 2018 (32 cities in Algeria). Water was analyzed by the membrane filtration technique [29]. After incubation, the characteristic colonies are identified by biochemical tests based essentially on oxidase, orthonitrophenyl- β -galactoside, tri sugar iron: 15g casein peptones, 5g meat peptones, 3g meat extracts, 3g yeast peptides, 5g NaCl, 10g Lactose, 10 g sucrose, 1 g glucose, 0,5 g ammoniacal citrate of iron (III), 0,5 g sodium

thiosulphate, 0,024 g phenol red, 12 g agar. Urea-Indole, lysine decarboxylase, and identification by a 20 NE biochemical gallery containing 20 microtubes containing dehydrated substrates inoculated with a bacterial saline suspension, the reactions produced during the incubation period result in spontaneous colored turns or revealed by the addition of reagents [30].

RESULTS AND DISCUSSION

Microbiological quality of groundwater

The assessment of the bacteriological quality of the waters in the area was followed by the analysis of the water harvested at 18 and 32 cities during the period of July 2016/ March 2017 and January 2017 / October 2018.

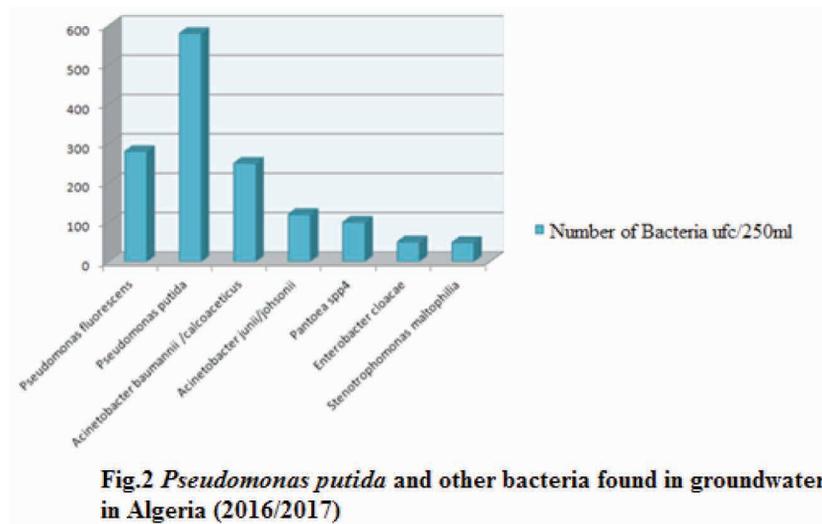


Fig.2 *Pseudomonas putida* and other bacteria found in groundwater in Algeria (2016/2017)

During the study period 2016/2017, the maximum value of *Pseudomonas putida* and *Pseudomonas oryzihabitans*, *Pseudomonas stutzeri* are close to 600 ufc / 250ml, while for the other bacteria: *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Pseudomonas luteola* *Acinetobacter baumannii / calcoaceticus*, *Acinetobacter junii / johsonii*, *Pantoea spp4* *Enterobacter cloacae*, *Stenotrophomonas maltophilia* their max values are respectively of the order of: 300,0,25,280,250,120,100,50,48 ufc/250ml. We saw an increase number of *Pseudomonas putida* in the last and current year, the value is almost 1100 ufc / 250ml. An increase that can be explained by an optimal temperature between 25 ° C and 30 ° C and an optimal pH which is between 4 to 8.

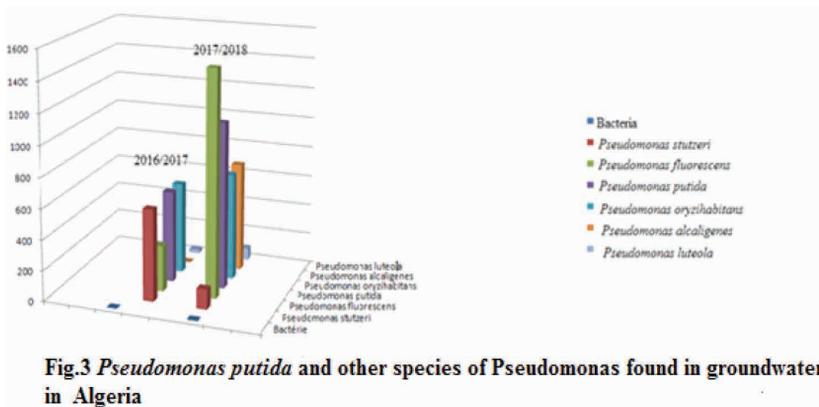


Fig.3 *Pseudomonas putida* and other species of *Pseudomonas* found in groundwater in Algeria

CONCLUSION

P. putida strains are not closely related to pathogenic microorganisms such as *P. aeruginosa* and that comparison of environmental data for *P. putida* strains allowed *P. putida* strains to be matched to *P. putida* and *P. fluorescens*: *P. putida* strains appear to be closely related to *P. fluorescens* and that molecular biology techniques must be used to properly identify these two types of bacteria and to construct a phylogenetic tree of strains.

P. putida strains have no negative effect on the environment or on biological diversity; or endanger the environment that is essential to life and human health. Exposed the strains of *P.putida* bacteria for a long time to biocides and antibiotics may constitute a battery of defense mechanisms regardless of their targets of action. The use of *P. putida* strains in industrial processes, commercial products or consumer products may explain the high number of these bacterial strains.

References

1. Espinosa-Urgel M., Salido A., Ramos J. "Genetic Analysis of Functions Involved in Adhesion of *Pseudomonas putida* to Seeds". Journal of Bacteriology. May 2000. Volume 182, pp. 2363–2369.
2. Kowalski H. "U.S. – German Research Consortium Sequences *Pseudomonas* Genome of Versatile Soil Microbe". J.Craig Venter Archive. December 2002.
3. Marcus A. "Versatile soil-dwelling microbe is mapped". Genome News Network. January 2003.
4. NCBI. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=genome&Cmd=Show-DetailView&TermToSearch=21068>

5. Reaney D., Gowland P., Slater J. "Genetic Interactions Among Communities". *Microbes in Their Natural Environments*. April 1983. Volume 34. P. 408.
6. Otenio M.H., Lopes da Silva M.T., Marques M., Roseiro J., Bidoia E. "Benzene, Toluene and Xylene Biodegradation by *Pseudomonas putida* CCM1 852". *Brazilian Journal of Microbiology*. Volume 36, pp. 258–261. <http://www.scielo.br/pdf/bjm/v36n3/arq10.pdf>
7. Romano J., Kolter R. "*Pseudomonas-Saccharomyces* Interactions: Influence of Fungal Metabolism on Bacterial Physiology and Survival". *Journal of Bacteriology*. February 2005. Volume 187. p.940-948. <http://jb.asm.org/cgi/content/full/187/3/940>
8. Espinosa-Urgel M., Salido A., Ramos J. "Genetic Analysis of Functions Involved in Adhesion of *Pseudomonas putida* to Seeds". *Journal of Bacteriology*. May 2000. Volume 182, pp. 2363–2369. <http://jb.asm.org/cgi/content/full/182/9/2363>
9. O'Connor K., Duetz W., Wind B., Dobson A.D.W. "The Effect of Nutrient Limitation of Styrene Metabolism in *Pseudomonas putida* CA-3". *Applied and Environmental Microbiology*. October 1996. Volume 62, pp. 3594–3599.
10. Boopathi E., Rao K.S. "A sideophore from *Pseudomonas putida* type A1: structural and biological characterization". November 1999. Volume 1435, pp. 30–40.
11. Lopez J.E., Henkels M.D. "Utilization of Heterologous Siderophores Enhances Levels of Iron Available to *Pseudomonas putida* in the Rhizosphere". *Applied and Environmental Microbiology*. December 1999. Volume 65, pp. 5357–5363.
12. Miller C.D., Kim Y.C., Anderson A.J. "Cloning and mutational analysis of the gene for the stationary-phase inducible catalase (catC) from *Pseudomonas putida*". *Journal of Bacteriology*. August 1997. Volume 179, pp. 5241–5245.
13. Härtig C., Löffhagen N., Harms H. "Formation of trans Fatty Acids Is Not Involved in Growth-Linked Membrane Adaptation of *Pseudomonas putida*". *Applied and Environmental Microbiology*. April 2005. Volume 71, pp. 1915–1922.
14. M. Vicente and J.L. Canovas. "Glucolysis in *Pseudomonas putida*: Physiological Role of Alternative Routes from the Analysis of Defective Mutants" *Journal of Bacteriology*, 1973. Volume 116, pp. 908–914.
15. Dervisoglu E., Dundar D.O., Yegenaga I., Willke A. "Peritonitis due to *Pseudomonas putida* in a Patient Receiving Automated Peritoneal Dialysis". *Infection*. 2007.
16. Otenio M.H., Da Silva M.T.L., Marques M.L.O., Roseiro J.C., Bidoia E.D. "Benzene, Toluene, and Xylene Biodegradation by *Pseudomonas putida* CCM1 852". *Brazilian Journal of Microbiology*. 2005, pp. 258–261.
17. Russell A.D. 2002. Antibiotic and biocide resistance in bacteria: introduction. *Journal of applied microbiology*, 1S-3S: 92.

18. Guerin-Mechin L., Dubois-Brissonnet F., Heyd B. et Leveau J.Y., 1999. Specific variations of fatty acid composition of *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442 induced by quaternary ammonium compounds and relation to bactericidal activity *Journal of applied microbiology* 87: 735–742.
19. Tattawasart U., Maillard J.Y., Furr J.R. et Russell A.D., 1999. Development of resistance to chlorhexidine diacetate and cetylpyridinium chloride in *Pseudomonas stutzeri* and changes in antibiotic susceptibility. *Journal of Hospital Infection*, 42: 219–29.
20. Hansen L.H., Jensen L.B., Sorensen H.I. et Sorensen S.J., 2007. Substrate specificity of the OqxAB multidrug resistance pump in *Escherichia coli* and selected enteric bacteria. *J Antimicrob Chemother*, 60: 145–7.
21. Bailey A.M., Constantinidou C., Ivens A., Garvey M.I., Webber M.A., Coldham N., Hobman J.L., Wain J., Woodward M.J. et Piddock L.J., 2009. Exposure of *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* serovar Typhimurium to triclosan induces a species-specific response, including drug detoxification. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 64: 973–985.
22. Grkovic S., Brown M.H. et Skurray R.A., 2002. Regulation of bacterial drug export systems. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 66: 671–701.
23. Chen G.Q., Wu Q., 2005. The application of polyhydroxyalkanoates as tissue engineering materials. *Biomaterials* 26, 6565–6578.
24. Lombardi G., Luzzaro F., Docquier J.D., Riccio M.L., Perilli M., Coli A., Amicosante G., Rossolini G.M., Toniolo A. Nosocomial Infections Caused by Multidrug-Resistant Isolates of *Pseudomonas Putida* Producing VIM-1 Metallo- β -Lactamase. *J Clin Microbiol* 40 (11).2002, pp. 4051–4055.
25. Wu, H. Yue, J. Lu, C. Li. Characterization of rhizobacterial strain Rs-2 with ACC deaminase activity and its performance in promoting cotton growth under salinity stress world. *J. Microbiol. Biotechnol.*, 28 (2012), pp. 2383–2393.
26. Environnement Canada. <http://www.ec.gc.ca/ese-ees/F16CFAE3-F496-4550-9227-A130A74D2D03/FSAR-P-putida-FR.pdf>
27. Araoka H., Baba M., Tateda K., Ishii Y., Oguri T., Okuzumi K., Oishi T., Mori S., Mitsuda T., Moriya K., Nakamori Y., Ohmagari N., Yamaguchi K., Yoneyama A. ABX Combination Therapy Study Group In vitro combination effects of aztreonam and aminoglycoside against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Japan. *Jpn J Infect Dis*. 2012;65:84–87. [PubMed]
28. Moore R.D., Lietman P.S., Smith C.R. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis*. 1987; 155:93–99. doi: 10.1093/infdis/155.1.93. [PubMed]
29. Meyer A et al. Cours de microbiologie générale avec problèmes et exercices corrigés Broché//Doin France. 2004. P. 430.

30. <http://guillaumegaouyer.emonsite.com/medias/files/20130711200101098.pdf>.
Biomérieux, REF 20 050 07615 J –FR 2006/02.Système d'identification des
bacilles à gram négatif non entérobactéries et non fastidieux.

DATA ABOUT THE AUTHORS

Haffaressas Yacine, PhD Student in Microbiology

Pasteur Institute of Algeria

yacinechabani@yandex.ru

Ayad Nassime, Doctor in Pharmacy

Pasteur Institute of Algeria

Boussayoud Rachida, Engineer in Biology

Pasteur Institute of Algeria

Mouffok Fawzia, Chief, Head of Laboratory Bacteriology of Water and Food,
Environment

Pasteur Institute of Algeria

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

(<http://discover-journal.ru/guidelines.html>)

В журнале публикуются статьи, научные обзоры и сообщения проблемного и научно-практического характера, представляющие собой результаты завершенных исследований о важнейших достижениях в основных разделах фундаментальных и прикладных исследований, обладающие новизной и представляющие интерес для широкого круга читателей журнала, а также передовой опыт в области клинической, профилактической медицины, биологии и сельского хозяйства.

Требования к оформлению статей

Объем рукописи	7-24 страницы формата А4, включая таблицы, иллюстрации, список литературы; для аспирантов и соискателей ученой степени кандидата наук – 7-10.
Поля	все поля – по 20 мм
Шрифт основного текста	Times New Roman
Размер шрифта основного текста	14 пт
Межстрочный интервал	полutorный
Отступ первой строки абзаца	1,25 см
Выравнивание текста	по ширине
Автоматическая расстановка переносов	включена
Нумерация страниц	не ведется
Формулы	в редакторе формул MS Equation 3.0
Рисунки	по тексту
Ссылки на формулу	(1)
Ссылки на литературу	[2, с.5], цитируемая литература приводится общим списком в конце статьи в порядке упоминания

**ЗАПРЕЩАЕТСЯ ИСПОЛЬЗОВАТЬ
ССЫЛКИ-СНОСКИ ДЛЯ УКАЗА-
НИЯ ИСТОЧНИКОВ**

Обязательная структура статьи

УДК

ЗАГЛАВИЕ (на русском языке)

Автор(ы): фамилия и инициалы (на русском языке)

Аннотация (на русском языке)

Ключевые слова: отделяются друг от друга точкой с запятой
(на русском языке)

ЗАГЛАВИЕ (на английском языке)

Автор(ы): фамилия и инициалы (на английском языке)

Аннотация (на английском языке)

Ключевые слова: отделяются друг от друга точкой с запятой
(на английском языке)

Текст статьи (на русском языке)

1. Введение.
2. Цель работы.
3. Материалы и методы исследования.
4. Результаты исследования и их обсуждение.
5. Заключение.
6. Информация о конфликте интересов.
7. Информация о спонсорстве.
8. Благодарности.

Список литературы

Библиографический список по ГОСТ Р 7.05-2008

References

Библиографическое описание согласно требованиям журнала

ДАННЫЕ ОБ АВТОРАХ

Фамилия, имя, отчество полностью, должность, ученая степень, ученое звание

Полное название организации – место работы (учебы) в именительном падеже без составных частей названий организаций, полный юридический адрес организации в следующей последовательности: улица, дом, город, индекс, страна (на русском языке)

Электронный адрес

SPIN-код в SCIENCE INDEX:

DATA ABOUT THE AUTHORS

Фамилия, имя, отчество полностью, должность, ученая степень, ученое звание

Полное название организации – место работы (учебы) в именительном падеже без составных частей названий организаций, полный юридический адрес организации в следующей последовательности: дом, улица, город, индекс, страна (на английском языке)

Электронный адрес

AUTHOR GUIDELINES

(<http://discover-journal.ru/en/guidelines.html>)

In the World of Scientific Discoveries publishes papers of problematic nature, as well as scientific reviews that reflect the most important achievements in the main fields of both the fundamental and applied research in medicine, biology and agricultural sciences.

Requirements for the articles to be published

Volume of the manuscript	7-24 pages A4 format, including tables, figures, references; for post-graduates pursuing degrees of candidate and doctor of sciences – 7–10.
Margins	all margins –20 mm each
Main text font	Times New Roman
Main text size	14 pt
Line spacing	1.5 interval
First line indent	1,25 cm
Text align	justify
Automatic hyphenation	turned on
Page numbering	turned off
Formulas	in formula processor MS Equation 3.0
Figures	in the text
References to a formula	(1)
References to the sources	[2, p. 5], references are given in a single list at the end of the manuscript in the order in which they appear in the text

DO NOT USE FOOTNOTES
AS REFERENCES

Article structure requirements

TITLE (in English)

Author(s): surname and initials (in English)

Abstract (in English)

Keywords: separated with semicolon (in English)

Text of the article (in English)

1. Introduction.

2. Objective.

3. Materials and methods.

4. Results of the research and Discussion.

5. Conclusion.

6. Conflict of interest information.

7. Sponsorship information.

8. Acknowledgments.

References

References text type should be Chicago Manual of Style

DATA ABOUT THE AUTHORS

Surname, first name (and patronymic) in full, job title, academic degree, academic title

Full name of the organization – place of employment (or study) without compound parts of the organizations' names, full registered address of the organization in the following sequence: street, building, city, postcode, country

E-mail address

SPIN-code in SCIENCE INDEX:

СОДЕРЖАНИЕ

ОСТЕОСИНТЕЗ НИЖНЕЧЕЛЮСТНЫХ ПЕРЕЛОМОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОНСТРУКЦИЙ ИЗ НИКЕЛИДА ТИТАНА Радкевич А.А., Гюнтер В.Э., Синюк И.В., Левенец А.А., Стынке Г.М., Мамедов Р.Х., Подгорный В.Ю., Гантимуров А.А., Журавлева Т.Б.	12
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ МОЗГОВОГО ЧЕРЕПА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТОНКОПРОФИЛЬНОГО НИКЕЛИДА ТИТАНА Радкевич А.А., Гюнтер В.Э., Каспаров Э.В., Пуликов А.С., Перетяцько О.В., Мамедов Р.Х., Синюк И.В., Кауниетис С.М., Подгорный В.Ю., Журавлева Т.Б.	28
НАЧАЛЬНЫЙ ЭТАП ТЕСТИРОВАНИЯ РАЗРАБАТЫВАЕМОГО АППАРАТА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МЕЖДУНАРОДНОГО НОРМАЛИЗОВАННОГО ОТНОШЕНИЯ Аксютинна Н.В., Шульман В.А., Зограф Ф.Г., Мордовский В.С., Маринушкин П.С., Гавриленко М.И., Кусаев В.В., Кононов Е.Н., Петров С.С., Семенов Э.В., Князева И.С.	46
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МНОГОЛЕТНЕЙ ЭПИЗООТИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО ОРТОХАНТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ПОПУЛЯЦИЯХ ARODEMUS AGRARIUS И MICROTUS FORTIS В ПРИРОДНЫХ ОЧАГАХ ЮГА ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА РОССИИ Компанец Г.Г., Иунихина О.В.	62
МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТОЩЕЙ И ПОДВЗДОШНОЙ КИШКИ ЦЫПЛЯТ-БРОЙЛЕРОВ КРОССА РОСС 308 ЧЕРЕЗ 30 И 40 СУТОК ПОСТНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА В НОРМЕ И ПРИ ДОБАВЛЕНИИ В РАЦИОН ПОСЛЕСПИРТОВОЙ СУХОЙ БАРДЫ Понкратова Т.Ю., Мелешков С.Ф., Сидорова Д.Г.	74

СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ РАННЕЙ И ОТЛОЖЕННОЙ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТА: МЕТА- АНАЛИЗ ПРОСПЕКТИВНЫХ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ Манзюк А.В.	88
ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ИЛ-6 (IL-6-174G/C; IL-6-572G/C) У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЮ СЕРДЦА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) Смирнова О.В., Каблуков В.С.	108
СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ И ОПЫТ БОРЬБЫ С ЛЕЙКОЗОМ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА Зубова Т.В., Плешков В.А., Миронов А.Н.	119
OPPORTUNISTIC BACTERIA: <i>PSEUDOMONAS PUTIDA</i> Haffaressas Y., Ayad N., Boussayoud R., Mouffok F.	132
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	144

CONTENTS

OSTEOSYNTHESIS OF MANDIBULAR FRACTURES USING CONSTRUCTIONS MADE OF TITANIUM NICKELIDE Radkevich A.A., Gyunter V.E., Sinuk I.V., Levenets A.A., Stinca G.M., Mamedov R.H., Podgorniy V.Yu., Gantimurov A.A., Zhuravleva T.B. .. 12	
EXPERIMENTAL REPLACEMENT OF BONE DEFECTS OF CEREBRAL CRANIUM WITH FINE PROFILE TITANIUM NICKELIDE Radkevich A.A., Gunter V.E., Kasparov E.W., Pulikov A.S., Peretyatko O.V., Mamedov R.Kh., Sinyuk I.V., Kaunietis S.M., Podgorniy V.Y., Zhuravleva T.B. 28	
THE INITIAL STAGE OF TESTING THE DEVELOPED APPARATUS TO DETERMINE THE INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO Aksyutina N.V., Shulman V.A., Zograf F.G. Mordovskiy V.S., Minushkin P.S., Gavrilenko M.I., Kusaev V.V., Kononov E.N., Petrov S.S., Semenov E.V., Knyazeva I.S. 46	
COMPARATIVE ANALYSIS OF MULTI-YEAR EPIZOOTIC SITUATION ON ORTHOHANTAVIRUS INFECTION IN THE POPULATION OF APODEMUS AGRARIUS AND MICROTUS FORTIS IN THE NATURAL FOCI OF THE SOUTH OF FAR EAST OF RUSSIA Kompanets G.G., Iunikhina O.V. 62	
MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF THE DUODENUM OF BROILER CHICKENS ROSS 308 AFTER 30 AND 40 DAYS OF POSTNATAL ONTOGENESIS IN NORM AND WHEN YOU ADD IN THE DIET OF DRY GRAIN DISTILLERY STILLAGE Ponkratova T.Yu., Meleshkov S.F., Sidorova D.G. 74	
COMPARISON OF RESULTS OF EARLY AND DELAYED LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY FOR TREATMENT OF ACUTE CHOLECYSTITIS: META-ANALYSIS OF PROSPECTIVE RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS Manziuk A.V. 88	

FEATURES OF GENE POLYMORPHISMS OF IL-6 (IL-6-174G/C IL-6-572G/C) IN PATIENTS OF DIFFERENT ETHNIC GROUPS WITH CORONARY HEART DISEASE (LITERATURE REVIEW) Smirnova O.V., Kablukov V.S.	108
MODERN METHODS AND EXPERIENCE OF STRUGGLE AGAINST LEUKEMIA OF CATTLE Zubova T.V., Pleshkov V.A., Mironov A.N.	119
OPPORTUNISTIC BACTERIA: <i>PSEUDOMONAS PUTIDA</i> Haffaressas Y., Ayad N., Boussayoud R., Mouffok F.	132
RULES FOR AUTHORS	144

Подписано в печать 21.12.2018. Дата выхода в свет 21.12.2018. Формат 60x84/16. Усл. печ. л. 10,83. Тираж 5000 экз. Свободная цена. Заказ ВМНО105/018. Отпечатано с готового оригинал-макета в типографии «Издательство «Авторская Мастерская». Адрес типографии: ул. Пресненский Вал, д. 27 стр. 24, г. Москва, 123557 Россия.