

КЛЕТОЧНО-ПОТЕНЦИРОВАННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ СТРОМАЛЬНО-ВАСКУЛЯРНОЙ ФРАКЦИИ В ПЛАСТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ ЛИЦА

CELL-POTENTIATED TECHNOLOGIES WITH STROMAL VASCULAR FRACTION APPLICATION IN PLASTIC SURGERY OF THE FACE

V. Karpiuk
P. Lavreschin
T. Gayvoronskaya

Summary. To assess the opportunities of cell-potentiated surgical techniques, which include autologous stromal-vascular fraction (SVF) transplantation, treatment outcomes in 203 patients with local soft tissue deficiency of the face and 24 patients with defects and deformations of the facial skeleton were studied. It is determined that SVF-enriched fat tissue transplantation (control group, n=105) is safe. In comparison with traditional technique of lipofilling (main group, n=98) it is characterized by high efficiency one-time correction ($2,0 \pm 0,1$ and $1,4 \pm 0,1$ GAIS scores, groups respectively, $p \leq 0,01$), a decrease in multiplicity of interventions to achieve optimal results in the most difficult clinical cases ($1,7 \pm 0,1$ and $2,1 \pm 0,1$ operations on the one patient, groups respectively, $p \leq 0,01$). Reconstructive surgery of the facial skeleton, including the implantation of SVF-enriched biodegradable osteoplastic materials demonstrate high efficiency in patients with saddle nose deformity (dynamics of the FACE-Q scores: satisfaction with nose $41,4 \pm 3,2$ and $74,6 \pm 2,6$ ($p < 0,001$); psychological function $46,6 \pm 4,6$ and $79,5 \pm 2,9$ ($p < 0,001$); social function $45,5 \pm 2,3$ and $69,8 \pm 3,3$ ($p < 0,001$) before and after surgery respectively), congenital cleft of the upper jaw, post-traumatic chin deformation, orbital floor defect, combined dentoalveolar and facial anomalies.

Keywords: Cell-potentiated technologies, stromal vascular fraction, lipofilling, maxillo facial reconstruction.

Карпюк Владимир Борисович

К.м.н., соискатель, Ставропольский государственный
медицинский университет
vkarpyuk@mail.ru

Лаврешин Пётр Михайлович

Д.м.н., профессор, Ставропольский государственный
медицинский университет

Гайворонская Татьяна Владимировна

Д.м.н., профессор, Кубанский государственный
медицинский университет, г. Краснодар

Аннотация. С целью оценить возможности клеточно-потенцированных, включающих аутотрансплантацию стромально-васкулярной фракции (СВФ), хирургических методов изучены исходы лечения 203 пациентов с локальным дефицитом мягких тканей лица и 24 пациентов с дефектами и деформациями лицевого скелета. Установлено, что аутотрансплантации обогащенной СВФ жировой ткани (основная группа, n=105) безопасна и по сравнению с традиционной техникой липофилинга (контрольная группа, n=98) характеризуется повышенной эффективностью однократной коррекции ($2,0 \pm 0,1$ и $1,4 \pm 0,1$ баллов по шкале GAIS соответственно группам, $p \leq 0,01$), уменьшением кратности вмешательств для достижения оптимального результата в наиболее сложных клинических ситуациях ($1,7 \pm 0,1$ и $2,1 \pm 0,1$ операций на одного пациента соответственно группам, $p \leq 0,01$). Восстановительно-реконструктивные операции на лицевом скелете, включающие имплантацию обогащенных СВФ биodeградируемых костнопластических материалов, демонстрируют высокую эффективность при ринолордозе (динамика показателей в баллах по шкале FACE-Q: удовлетворенность видом носа $41,4 \pm 3,2$ и $74,6 \pm 2,6$ ($p < 0,001$); психологическое самочувствие $46,6 \pm 4,6$ и $79,5 \pm 2,9$ ($p < 0,001$); социальная активность $45,5 \pm 2,3$ и $69,8 \pm 3,3$ ($p < 0,001$) до и после лечения соответственно), врожденной расщелине альвеолярного отростка верхней челюсти, посттравматической деформации подбородочного отдела нижней челюсти, посттравматическом дефекте дна орбиты, сочетанной зубочелюстно-лицевой аномалии.

Ключевые слова: клеточно-потенцированные технологии, стромально-васкулярная фракция, липофилинг, челюстно-лицевая реконструкция.

Качественное восстановительное хирургическое лечение, включающее полную коррекцию анатомических, функциональных и эстетических дефектов лица, возникающих в результате заболеваний, травм, операций или носящих врожденный характер, остаётся актуальной медико-социальной проблемой. Применяющиеся сегодня в пластической хирургии методы, включая перемещение лоскутов, пересадку аутогенных и аллогенных тканей, имплантацию синтетических материалов, имеют определенные ограничения и часто испытывают недостаток в клинической предска-

зуемости результатов [1, 2, 4, 11]. Анализ причин низкой эффективности стандартных подходов свидетельствует о необходимости дальнейшего усовершенствования технологии хирургических вмешательств с учетом местных анатомо-физиологических особенностей и на основе фундаментальных закономерностей регенерации биологических тканей.

Одним из перспективных и широко обсуждаемых направлений развития пластической хирургии является применение клеточных биотехнологий. Ведется

активный поиск клинически приемлемых источников стволовых клеток для реализации клеточно-потенцированных хирургических технологий. Предварительные исследования подтверждают высокие регенераторные свойства и безопасность стромально-васкулярной клеточной фракции жировой ткани (СВКФ) [3, 7, 13]. Цель настоящей работы: оценить эффективность клеточно-потенцированных, включающих аутотрансплантацию СВКФ, методов восстановления мягкотканевого контура лица и опорных структур лицевого скелета.

Материалы и методы

Проведение работы одобрено советом по этике Ставропольской государственной медицинской академии (протокол № 6 от 17.12.2010). Все пациенты были обследованы, не имели сопутствующих соматических заболеваний, способных повлиять на результаты лечения, и подписали добровольное информированное согласие на операцию.

Контурную пластику мягких тканей лица выполняли с помощью микроаутотрансплантации жировой ткани (другие названия операции — липофилинг, фэтграфтинг, липотрансфер) 203 пациентам. Показаниями для операции служили локальные недостатки объема мягких тканей, возникшие вследствие перенесенных травм (49 случаев), операций (38 случаев), возрастных изменений (92 случая), идиопатической липоатрофии (3 случая), а также врожденные эстетические диспропорции размера и формы губ (19 случаев). В основной группе (ОГ) из 105 человек трансплантат обогащали СВКФ — на 1 часть фракции от 5 до 20 частей жира; в контрольной группе (КГ) из 98 человек пересаживали жировую ткань, подготовленную по общепринятой методике липофилинга.

24-м пациентам проводили восстановительно-реконструктивное хирургическое лечение по поводу дефектов и деформаций лицевого скелета. В 20 случаях выполнялась пластика опорных структур спинки носа при седловидной деформации — ринолордозе. По одному случаю составили наблюдения пациентов с врожденной расщелиной альвеолярного отростка верхней челюсти, посттравматической деформацией подбородочного отдела нижней челюсти, посттравматическим дефектом дна орбиты, сочетанной зубочелюстно-лицевой аномалией. Во всех случаях лечение включало аутотрансплантацию СВКФ в комбинации с аутокостью или с резорбируемым остеозамещающим материалом (на 1–2 части остеозамещающего материала 1 объемная часть концентрированной фракции).

Стромально-васкулярную фракцию выделяли из аспирата подкожной жировой ткани по методи-

ке ферментативной дигестии и центрифугирования. Комплекс исследований включал методы клинической и лучевой диагностики, фотографического анализа, анкетирования (шкалы GAIS и FACE-Q), морфологическую верификацию трансплантируемого материала и регенерировавших тканей. Контрольные сроки наблюдения: 6 месяцев после контурной пластики мягких тканей, от 1 года до 2-х лет после пластики структур лицевого скелета. Оценка эффективности проводилась путем сравнения показателей основной и контрольной групп, в динамике до и после лечения, а также при сопоставлении с данными из литературных источников. Статистическая обработка осуществлялась с помощью пакета программ Microsoft Excel 2007 и включала расчет средних величин и оценку уровня значимости различий по t-критерию Стьюдента.

Результаты

Ближайший послеоперационный период контурной пластики мягких тканей сопровождался умеренным отеком и незначительными внутритканевыми кровоизлияниями в донорской и реципиентной зонах. К социальной активности внешний вид позволял вернуться на 3–7 день после вмешательства. Пролонгированные отеки (более 1 месяца) служили причиной для беспокойства у 11 пациентов (10,5%) из ОГ и у 22 пациентов (22,4%) из КГ. Через 6 месяцев после операции у большинства пациентов отмечался выраженный клинический результат, заключающийся в приросте тканей в зонах введения, восстановлении макрорельефа проблемных зон и общих контуров лица. Случаев образования кист, гранулем, эрозий, некроза, инфекционных осложнений и аллергических реакций в течение периода наблюдения не отмечено.

Удовлетворенность пациентов результатами проведенного лечения (оценка по GAIS \geq 2) составила 72% в ОГ и 34% в КГ. Улучшение незначительным сочли 26% пациентов ОГ и 60% КГ, внешний вид без изменений расценили 2% и 6% соответственно. Средний балл по оценке результатов операции пациентами совпадает с таковым по оценке врачом — $2,0 \pm 0,1$ в ОГ и $1,4 \pm 0,1$ в КГ ($p \leq 0,01$).

Наилучшие результаты получены, когда выполнялась контурно-объемная пластика для коррекции возрастных изменений лица (средний балл по GAIS в ОГ $2,5 \pm 0,1$, в КГ $1,6 \pm 0,1$, $p \leq 0,01$). Причем в ОГ полученный однократным вмешательством объемный эффект был наиболее стойким, а сами пациентки часто отмечали улучшение качества кожи и цвета лица. Во всех случаях идиопатической липоатрофии в результате операции достигнуто выраженное улучшение внешнего вида по сравнению с исходным состоянием (оценка 2 балла по шкале GAIS). От дополнительной коррекции пациенты отказались.

Наиболее сложными для коррекции были случаи восстановления контуров мягких тканей лица после травм и операций (средний балл по GAIS в ОГ $1,4 \pm 0,1$, в КГ $1,2 \pm 0,1$, $p \geq 0,05$). У таких пациентов часто встречались неблагоприятные условия для приживления жировой ткани в области дефектов: малая емкость реципиентных зон, выраженные рубцовые изменения, плохое кровоснабжение. Иногда реципиентное ложе приходилось создавать искусственно, рассекая обширные кожно-мышечные спайки и проводя первичное однослойное введение жировых микротрансплантатов. В таких случаях на значительный клинический результат однократной процедуры рассчитывать не приходилось; преимущества использования обогащенного ВСКФ липографта проявились при оценке результатов повторного липофилинга (средний балл по GAIS в ОГ $2,3 \pm 0,1$, при $n=27$; в КГ $1,5 \pm 0,1$ при $n=32$; $p \leq 0,01$), а также за счет уменьшения кратности процедур для достижения оптимального результата (в среднем на одного пациента для коррекции посттравматических и послеоперационных дефектов мягких тканей лица проведено процедур: в ОГ $1,7 \pm 0,1$ ($n=48$), в КГ $2,1 \pm 0,1$ ($n=39$); $p \leq 0,01$).

При ринолордозе операция, как правило, выполнялась под местной анестезией, послеоперационный период проходил гладко, без каких-либо осложнений. На момент снятия швов и лонгеты (7–10 дней) нос выглядит уже достаточно эстетично без явных следов операции, спинка прямая, при осторожном её ощупывании безболезненная, стабильная. При контрольных осмотрах в сроки до 6 месяцев отмечается регресс локальной отёчности мягких тканей с тенденцией к уменьшению высоты спинки носа. В дальнейшем форма носа остается неизменной до конца периода наблюдения. Воспалений имплантированного материала, реакций кожного покрова над ним, нарушений микрорельефа спинки носа или других осложнений не было. В одном случае на этапе отработки технологии однократным вмешательством не удалось достичь удовлетворяющего пациентку эффекта, в связи с чем через год ей была выполнена повторная ринопластика. В результате операции количественно определяемый на профильных снимках уровень спинки носа нормализовался у большинства пациентов, независимо от этиологии и степени выраженности исходной деформации, и в среднем составил $0,5 \pm 0,1$ мм. В среднем по группе значительно возросла удовлетворенность общим видом лица (с $62,9 \pm 3,3$ до $79,0 \pm 2,6$; $p < 0,01$), а также видом носа (с $41,4 \pm 3,2$ до $74,6 \pm 2,6$; $p < 0,001$). Достоверно улучшились психологическое самочувствие (с $46,6 \pm 4,6$ до $79,5 \pm 2,9$; $p < 0,001$) и социальная активность (с $45,5 \pm 2,3$ до $69,8 \pm 3,3$; $p < 0,001$).

Коррекция врожденной расщелины альвеолярного отростка верхней челюсти выполнялась аутотранс-

плантатом из 1 мл ВСКФ и костной крошки (около 1 см куб), полученной из удалённого экзостоза носовой перегородки. В результате операции носовое дыхание восстановлено полностью, достигнуто улучшение позиции крыла и общего вида носа. По шкале FACE-Q: удовлетворенность общим видом лица — 63 балла (+8), удовлетворенность видом ноздрей — 63 балла (+45), психологическое самочувствие — 76 баллов (+21), социальная активность — 87 баллов (+9). Контрольные КТ подтверждают эффективность коррекции костной составляющей данной врожденной челюстно-лицевой деформации.

Коррекция тяжелых последствий травмы лица включала восстановление подбородочного выступа нижней челюсти имплантатом из 2 см куб гранул Bio-Oss, обогащенных 1 мл СВКФ, контурно-объемную пластику щеечно-скуловой области микроаутотрансплантацией 15 мл жировой ткани, обогащенной 0,5 мл СВКФ. Через 10 месяцев при контрольном осмотре последствия травмы лица менее заметны. Эффективность операции подтверждается результатами тестирования по шкале FACE-Q: удовлетворенность общим видом лица — 79 баллов (+40), удовлетворенность подбородком — 63 балла (+42), психологическое самочувствие — 60 баллов (+36), социальная активность — 58 баллов (+50).

В результате трансконъюнктивальной пластики нижней стенки орбиты имплантатом из 2 см куб гранулированного остеокондуктора Bio-Oss, витализированного 1,5 мл СВКФ, устранены гипо- и энтофтальм. По шкале FACE-Q: удовлетворенность общим видом лица — 60 баллов (+8); удовлетворенность глазами — 64 балла (+44), психологическое самочувствие — 63 балла (+27); социальная активность — 64 балла (+44).

Ортогнатическая операция при сочетанной зубочелюстно-лицевой аномалии — гипоплазии верхней челюсти, нижней макрогнатия с мезиальным прикусом III степени, выполнялась внутриротовым доступом и включала остеотомию верхней челюсти по Le Fort I, двустороннюю сагиттальную остеотомию нижней челюсти, перемещение и металлостеосинтез челюстных фрагментов в правильной позиции с трансплантацией СВКФ в область межфрагментарной щели. Через 6 месяцев после операции получена надёжная консолидация фрагментов с нейтральным соотношением челюстей и нормализацией лицевого контура. По результатам тестирования получены следующие психометрические показатели: удовлетворенность общим видом лица — 79 баллов (+49), удовлетворенность нижней частью лица и линией подбородка — 63 балла (+39), психологическое самочувствие — 72 балла (+42), социальная активность — 70 баллов (+48).

Обсуждение

В настоящее время вопрос безопасности является краеугольным камнем внедрения клеточных технологий. Мы не наблюдали каких-либо специфических осложнений в течение всего периода исследования, что свидетельствует об отсутствии дополнительных клинических рисков при реализации потенцированных аутотрансплантацией СВКФ методов липофилинга и реконструкции лицевого скелета. Применённые в работе технологии основаны на использовании свежeweделенного аутологичного клеточного материала, что полностью исключает недостатки, связанные с введением аллогенных клеток или культивированием собственных [5, 8, 12].

Точное измерение результатов пластических операций на лице полагается на использование стандартизованных и валидных инструментов оценки удовлетворенности пациента и качества жизни [9, 15]. На основании этих критериев мы отобрали и использовали в работе шкалы GAIS (Global Aesthetic Improvement Scale) и FACE-Q. Согласно опроснику, оценки «полностью удовлетворен результатом» и «удовлетворен результатом, но хотелось бы немного улучшить» более чем в 2 раза чаще выбирали пациенты в ОГ, чем в КГ. Средняя оценка исходов по шкале GAIS в 1,5 раза выше в ОГ, чем в КГ. В наиболее сложных клинических ситуациях, таких, как аугментация рубцовоизмененных мягких тканей, также продемонстрированы лучшие исходы с меньшей кратностью процедур в группе сравнения, где применяли обогащенный СВКФ липографт. Данные результаты свидетельствуют о значительно превосходящей эффективности предлагаемого нами подхода по сравнению с результативностью традиционного липофилинга.

Использование шкалы FACE-Q позволяет провести сравнение наших результатов с результатами других исследователей, применивших этот же инструмент оценки исходов ринопластики. Например, J.A. Schwitzer с соавт. (2015) оценивают успешной эстетическую ринопластику у 56 пациентов со следующей динамикой показателей FACE-Q: удовлетворенность общим видом лица +26,5 баллов (у нас +16,1), удовлетворенность видом носа +40,6 (у нас +33,2), психологическое самочувствие +15,7 (у нас +32,9), социальная активность +13,7 (у нас +24,3) [10]. Как видно из приведенных цифр, наши результаты несколько отстают в плане удовлетворенности видом лица и носа, но заметно выше в плане психологического самочувствия и социальной активности. На наш взгляд, это связано со спецификой наблюдаемых контингентов и свидетельствует о том, что ринолордоз остается наиболее сложной для коррекции деформацией, устранение которой, тем не менее,

оказывает значительное влияние на качество жизни человека.

При коррекции врожденной расщелины верхней челюсти способ клеточно-потенцированной остеопластики оказался достаточно эффективным и, в отличие от общепринятой практики, не был связан с травмой донорской зоны для взятия костного трансплантата. На примере коррекции сочетанной посттравматической деформации лица показана возможность одновременного гистотипичного восстановления утраченных мягких и опорных тканей. Источник регенераторных клеток един — СВКФ, носитель различен: для мягких тканей — свободные микролоскуты аспирированного жира; для опорных тканей — депротенинизированный костный матрикс Bio-Oss.

Продемонстрирована возможность применения имплантата на основе СВКФ для повышения эффективности и безопасности хирургического лечения посттравматического гипоптальма и энотальма. Кроме универсальных преимуществ предлагаемого подхода, таких, как отсутствие ущерба донорской зоне, биосовместимость и биобезопасность пластического материала, при данной патологии положительной стороной является возможность дробного порционного введения имплантата под контролем нового положения глазного яблока. Рыхло-эластическая консистенция позволяет хорошо моделировать его по форме дефекта, исключая возможность компрессии или травмирования внутриглазничного отрезка инфраорбитального нерва. Применяемый при этом трансконъюнктивальный доступ не оставляет видимых рубцов и, в отличие от доступа через разрез нижнего века, не сопряжен с риском ятрогенных осложнений в виде контракции или выворота века.

Использование клеточно-потенцированного подхода позволяет добиться стабильного результата при коррекции выраженной зубочелюстно-лицевой аномалии, несмотря на то, что рецидивы у таких пациентов, по данным литературы, составляют от 5 до 50% [6, 14]. Внесенная в область костного шва СВКФ служит остеогенным проводником и увеличивает контакт между фрагментами, тем самым повышая жесткость фиксации и вероятность надёжного сращения кости. Входящие в состав фракции мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки под воздействием высвобождающихся в костную рану естественных остеоиндукторов начинают каскад дифференцировок с трансформацией в остеоид, который перекрывает и стабилизирует межфрагментарную щель.

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о безопасности и высокой эффективности клеточно-потенцированных методов хирургии

ческого восстановления мягких и/или опорных тканей челюстно-лицевой области, включающих аутотрансплантацию СВКФ.

Выводы

1. Контурная пластика мягких лица с помощью инъекционной микроаутотрансплантации жировой ткани, обогащенной СВКФ, не имеет клинических рисков дополнительно к тем, что имеются при традиционном липофиллинге, отличается повышенной эффективностью однократной коррекции ($2,0 \pm 0,1$ и $1,4 \pm 0,1$ баллов по шкале GAIS соответственно, $p \leq 0,01$), уменьшением кратности вмешательств для достижения оптимального результата в наиболее сложных клинических ситуациях ($1,7 \pm 0,1$ и $2,1 \pm 0,1$ операций на одного пациента для кор-

рекции посттравматических и послеоперационных контурных дефектов, $p \leq 0,01$).

2. Восстановительно-реконструктивные операции, включающие имплантацию обогащенных СВКФ биодеградируемых костнопластических материалов, демонстрируют высокую эффективность при ринолордозе, врожденной расщелине альвеолярного отростка верхней челюсти, посттравматической деформации подбородочного отдела нижней челюсти, посттравматическом дефекте дна орбиты, сочетанной зубочелюстно-лицевой аномалии. При минимальном риске осложнений, отсутствии ущерба донорской зоне, значительном запасе пластического материала, данный подход является хорошей альтернативой традиционным методам ауто-, ксено- и аллопластики опорных тканей лицевого скелета.

ЛИТЕРАТУРА

- Белоусов, А. Е. Пластическая, реконструктивная и эстетическая хирургия / А. Е. Белоусов. — СПб.: Гиппократ, 1998. — 744 с.
- Васильев, С. А. Пластическая хирургия в онкологии: библиотека пластической хирургии: монография / С. А. Васильев; под ред. автора; ЧелГМА. — Челябинск, 2002. — 262 с.
- Волчков, С. Е. Определение оптимального источника ММСК для создания банка клеток / С. Е. Волчков, О. В. Тюмина, Л. Е. Волова // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. — 2010. — Т. 5, № 3. — С. 22.
- Восстановительная хирургия мягких тканей челюстно-лицевой области: руководство для врачей / П. З. Аржанцев [и др.]; под ред. А. И. Неробеева, Н. А. Плотникова. — М.: Медицина, 1997. — 288 с.
- Жукоцкий, А. В. Проблемы контроля качества продукции клеточных технологий / А. В. Жукоцкий, А. В. Мелерзанов // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. — 2010. — Т. 5, № 3. — С. 29.
- Туманян, С. М. Лечение больных с мезиальной окклюзией зубных рядов III степени: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. М. Туманян. — Краснодар, 2015. — 22 с.
- Экспериментальная модель реконструкции кости путем остеогенной трансформации аутотрансплантированных свежевыведенных стромальных клеток жировой ткани / В. Б. Карпюк [и др.] // *Анналы пласт., реконструктив. и эстет. хирургии* — 2007 — № 4 — С. 14–18.
- Aging of mesenchymal stem cell in vitro / M. M. Bonab [et al.] // *BMC Cell Biol.* — 2006. — Vol. 7. — P. 14.
- Alsarraf, R. Outcomes instruments in facial plastic surgery / R. Alsarraf // *Facial Plast. Surg.* — 2002. — Vol. 18, № 2. — P. 77–86.
- Assessing patient-reported satisfaction with appearance and quality of life following rhinoplasty using the FACE-Q appraisal scales / J. A. Schwitzer [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* — 2015. — Vol. 135, № 5. — P. 830e–837e
- Marthy, S. Human immunodeficiency virus activity in rib allografts / S. Marthy, M. Richter // *J. Oral. Maxillofac. Surg.* — 1998. — Vol. 56, № 4. — P. 474–476.
- Outgrowth of a transformed cell population derived from normal human BM mesenchymal stem cell culture / Y. Wang [et al.] // *Cytotherapy.* — 2005 — Vol. 7, № 6. — P. 509–519.
- Phenotypical and functional characterization of freshly isolated adipose tissue-derived stem cells / M. J. Varma [et al.] // *Stem Cell Dev.* — 2007. — Vol. 16, № 1. — P. 91–104.
- Relapse after SSRO for mandibular setback movement in relation to the amount of mandibular setback and intraoperative clockwise rotation of the proximal segment / J. J. Han [et al.] // *J. Craniomaxillofac. Surg.* — 2014. — Vol. 42, № 6. — P. 811–815.
- Rhee, J. S. Measuring outcomes in facial plastic surgery: a decade of progress / J. S. Rhee, B. T. Mc Mullin // *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 2008. — Vol. 16. — P. 387–393.