

ISSN 2413-4864

---

---

# Acta medica Eurasica

Медицинский вестник Евразии

---

---

№ 4 2024

*Научный журнал*

Основан в июле 2015 г.

Учредитель:  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»

*Главный редактор*

**Диомидова Валентина Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

*Заместитель главного редактора*

**Голубцова Наталья Николаевна**, доктор биологических наук, профессор (Россия, Чебоксары)

*Члены редакционной коллегии*

**Алексеева Ольга Поликарповна**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Нижний Новгород)

**Атдуев Вагиф Ахмедович**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Нижний Новгород)

**Балькова Лариса Александровна**, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Саранск)

**Волков Владимир Егорович**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

**Гиляева Виктория Викторовна**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

**Голенков Андрей Васильевич**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

**Гунин Андрей Германович**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

**Денисова Тамара Геннадьевна**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

**Енкоян Константин Борисович**, доктор биологических наук, профессор (Армения, Ереван)

**Иванова Ирина Евгеньевна**, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)

**Карзакова Луиза Михайловна**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

**Козлов Вадим Авернирович**, доктор биологических наук, кандидат медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)

**Лазебник Леонид Борисович**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Москва)

**Московский Александр Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

**Мухамеджанова Любовь Рустемовна**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Казань)

**Николаев Николай Станиславович**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

**Павлов Алексей Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Ярославль)

**Павлова Светлана Ивановна**, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)

**Паштаев Николай Петрович**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

**Пыков Михаил Иванович**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Москва)

**Родионов Владимир Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

**Сенча Александр Николаевич**, доктор медицинских наук (Россия, Москва)

**Сергеев Валерий Николаевич**, доктор медицинских наук (Россия, Москва)

**Стручко Глеб Юрьевич**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

**Тарасова Лариса Владимировна**, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)

**Трухан Дмитрий Иванович**, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Омск)

**Тухбатуллин Мунир Габдулфатович**, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Казань)

**Фазылов Акрам Акмалович**, доктор медицинских наук, профессор (Узбекистан, Ташкент)

**Фанарджян Рубен Викторович**, доктор медицинских наук, профессор (Армения, Ереван)

**Фомина Елена Евгеньевна**, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Казань)

*Адрес редакции:* 428015, Чебоксары, Московский пр., 15,  
тел. (8352) 45-20-96, 58-33-63 (доб. 2030)  
e-mail: [vestnik210@mail.ru](mailto:vestnik210@mail.ru)  
<http://acta-medica-eurasica.ru>

В.Н. ДИОМИДОВА, О.А. ЕФИМОВА

### РЕДКИЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ТИПЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЖЕЛУДКА: ОСОБЕННОСТИ ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ И ВИЗУАЛЬНОЙ СТРУКТУРЫ

**Ключевые слова:** злокачественные новообразования, желудок, гистология, морфология, компьютерная томография, ультразвуковая диагностика.

Диагностика редких гистологических типов злокачественных новообразований желудка вызывает затруднение в связи с характером роста опухоли, отсутствием четкой клеточной дифференцировки, крайне редкой частотой встречаемости.

**Цель исследования** – повысить точность диагностики редких типов злокачественных новообразований желудка при использовании современных методов лучевой диагностики в зависимости от их гистологической характеристики.

**Материалы и методы.** Изучены данные пациентов со злокачественными новообразованиями желудка эпителиального (N1, n = 385) и неэпителиального происхождения – гастроинтестинальной стромальной опухоли желудка (N2, n = 27), которые прошли диагностику и (или) лечение в БУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии и БУ «Городская клиническая больница № 1» Минздрава Чувашии в 2022–2023 гг. Контрольная группа – N3 (n = 40). Проведен сравнительный анализ данных инструментальных методов диагностики (компьютерная томография, ультразвуковое исследование) с гистоморфологическим описанием.

**Результаты.** Выявлены редкие гистологические типы злокачественных новообразований желудка: гастроинтестинальная стромальная опухоль – 6,6% (n = 27), нейроэндокринные неоплазии – 3,6% (n = 15), недифференцированный рак – 3,4% (n = 14), плоскоклеточный рак кардиального отдела желудка – 2,4% (n = 10). В теле желудка преимущественно встречались гастроинтестинальная стромальная опухоль, нейроэндокринные неоплазии и недифференцированный рак (70,4%, 73,3% и 35,7% соответственно). Плоскоклеточный рак был обнаружен исключительно в области кардиального отдела желудка, вовлекая кардиоэзофагеальный переход (ниже зубчатой линии на 2 см). Гастроинтестинальная стромальная опухоль в 55,5% случаев диагностирована с низким риском прогрессирования болезни. Нейроэндокринные неоплазии желудка в 60% случаев были с низкой степенью злокачественности опухоли, плоскоклеточный рак кардиального отдела желудка в 60% случаев – с промежуточной степенью злокачественности. При недифференцированном раке желудка клеточная дифференцировка опухоли была утрачена. Совместное использование лучевых методов диагностики повысило их информативность в выявлении редких гистологических типов злокачественных новообразований желудка: чувствительность – 95,5%, специфичность – 98,5%, точность – 98,1%.

**Выводы.** Комплексное использование лучевых методов исследования повысило точность диагностики редких гистологических типов злокачественных новообразований желудка.

Гистологические типы злокачественных новообразований (ЗНО) желудка обладают большим разнообразием морфологического строения [25]. По данным различных авторов, основная доля среди всех гистологических типов ЗНО желудка принадлежит аденокарциноме (до 90%), несколько меньшая доля (до 20–54%) занята перстневидноклеточным раком (ПКР) [4, 5, 12, 16]. Исследованиями многочисленных авторов установлено, что другие гистологические типы ЗНО желудка встречаются значительно реже аденокарциномы и перстневидноклеточного рака [1, 3, 8, 9, 17, 21].

Широкое разнообразие эпителиальных ЗНО желудка редкой гистологической структуры представлено в соответствии с международной гистологической классификацией опухолей желудка в клинических рекомендациях по раку желудка [12].

Среди редко встречаемых эпителиальных ЗНО желудка выделены: плоскоклеточный рак (8070/3 – код международной классификации болезней (МКБ)), железисто-плоскоклеточный рак (8560/3), недифференцированный рак (НДР) без дополнительного уточнения (БДУ) (8020/3), крупноклеточный с рабдоидным фенотипом (8014/3), плеоморфный (8022/3), саркоматоидный (8033/3), рак с остеокластоподобными гигантскими клетками (8035/3), гистобластома (8976/3), нейроэндокринная опухоль разной степени дифференцировки (8240/3 – БДУ, G1 и 8249/3 – G2, G3), гастринома БДУ (8153/3), соматостатинома БДУ (8156/3), ЕС (enterochromaffin – энтерохромаффинноклеточный) карциноид (8241/3), ECL-клеточный (enterochromaffin like – энтерохромаффиноподобный) карциноид (8242/3), нейроэндокринный рак БДУ (8246/3), крупноклеточный (8013/3) и мелкоклеточный (8041/3) нейроэндокринный рак, смешанное нейроэндокринно-нейроэндокринное новообразование (MiNEN) (8154/3) [3, 11, 25].

При этом нейроэндокринные опухоли, нейроэндокринный рак и смешанное нейроэндокринно-нейроэндокринное новообразование объединены понятием нейроэндокринные неоплазии (НЭН) [8, 10].

К неэпителиальным гистологическим типам ЗНО желудка относят: гастроинтестинальную стромальную опухоль (ГИСО) желудка, лимфому, лейомиосаркому, плексиформную фибросаркому, синовиальную саркому, саркому Капоши [1, 6, 7, 26].

Термин «карцинома кардиоэзофагеального перехода» в последнем переосмотре ВОЗ гистологических типов ЗНО желудочно-кишечного тракта от 2019 г. был исключен [25]. ЗНО, у которых эпицентр роста опухолевой структуры расположен дистальнее 2 см от кардиоэзофагеального перехода (Z-линии), классифицируют и стадируют как рак желудка (РЖ), в остальных случаях – как рак пищевода [13, 15].

**Целью исследования** было повысить точность диагностики редких типов ЗНО желудка при использовании современных методов лучевой диагностики в зависимости от их гистологической характеристики.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный и проспективный анализ по выявляемости редких гистологических типов ЗНО желудка в структуре всех ЗНО желудка за последние два года наблюдения (2022–2023 гг.). Все пациенты прошли диагностику и (или) лечение в БУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии и БУ «Городская клиническая больница № 1» Минздрава Чувашии.

В алгоритме исследования пациентов были обязательными ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), фиброгастроудоденоскопия (ФГДС) и гистологическое исследование желудка при подозрении на его опухолевое поражение.

В исследование включены пациенты с подозрением на эпителиальные ЗНО желудка разных гистологических типов ( $n = 385$ ), неэпителиальные ЗНО желудка – ГИСО ( $n = 27$ ). Все случаи ГИСО составили 6,5% от общего числа всех пациентов с ЗНО желудка ( $n = 412$ ). В связи с этим все случаи ГИСО отнесены к редким ЗНО желудка неэпителиального происхождения.

Из всех случаев эпителиальных ЗНО желудка 89,9% составили такие часто встречаемые опухоли эпителиального происхождения, как аденокарцинома и ПКР ( $n = 297$  и  $n = 49$  соответственно). Эпителиальные ЗНО желудка составили 93,4% от общего числа всех ЗНО желудка ( $n = 412$ ).

В то же время такие гистологические типы, как нейроэндокринные неоплазии (НЭН), НДР и плоскоклеточный рак (ПлКР) кардиального отдела желудка, составили 10,1% от общего числа эпителиальных ЗНО желудка, ввиду чего отнесены к редким эпителиальным гистологическим типам ЗНО желудка.

Таким образом, в группу N1 включены ЗНО эпителиального происхождения ( $n = 385$ ), N2 – неэпителиального происхождения ( $n = 27$ ). В контрольную группу (N3) вошли 40 человек.

Критериями включения в группы N1, N2 были подозрение на наличие опухолевого поражения желудка по клиническим данным и/или по заключению одного из инструментальных методов исследования желудка, возраст более 18 лет.

Критериями исключения были доброкачественные новообразования желудка, поражение желудка при заболеваниях крови и лимфатической системы, детский возраст, беременность.

Для дальнейшего изучения гистологической структуры ЗНО желудка проведен сравнительный анализ визуальной картины, полученной с помощью инструментальных методов диагностики, с гистологическим описанием. Это позволило подразделить группу N1 на подгруппы: N1a ( $n = 346$ ) – часто встречаемые эпителиальные ЗНО желудка (аденокарцинома и ПКР) и N1b ( $n = 39$ ) – редко встречаемые эпителиальные ЗНО желудка (нейроэндокринный, НДР и ПлКР кардиального отдела желудка с поражением кардиоэзофагеального перехода).

Использованы инструментальные методы диагностики:

- КТ с последующей трехмерной реконструкцией (Light Speed VEX Plus 4, GE, США и Light Speed RT 16, GE, США);
- УЗИ с использованием конвексного и линейного датчиков при трансабдоминальном сканировании (Aixplorer Supersonic Imagine, Франция; Mindray Resona 7, Китай);
- ФГДС с помощью видеогастроскопа (Olympus GIF-H185, Olympus GIF-H190, Olympus EVIS EXERA III CV-190 Plus).

Изучены также результаты гистологического исследования послеоперационных и аутопсийных материалов (окраска гематоксилином и эозином, микроскоп – Olympus CX41, Япония).

Для статистического анализа проведены общепринятые методы подсчета медицинской статистики в программе «Microsoft Excel 2007» ( $p < 0,05$ ).

**Результаты исследования.** Чаще всего из числа всех ЗНО желудка были установлены гистологические типы: аденокарцинома у 279 человек (67,7%) и ПКР у 49 человек (11,9%) и среди мужчин, и среди женщин.

К редким гистологическим типам ЗНО желудка по результатам исследования были отнесены: ГИСО – 27 (6,6%) случаев, НЭН – 15 (3,6%), НДР – 14 (3,4%), ПлКР кардиального отдела желудка с вовлечением кардиоэзофагеального перехода – 10 (2,4%).

Редкие гистологические типы ЗНО желудка встречались одинаково часто как среди мужчин, так и среди женщин. В то же время НДР обнаруживался в 2,5 раза чаще у мужчин, чем женщин, а ПлКР кардиального отдела желудка установлен только у мужчин. Напротив, НЭН и ГИСО диагностированы чаще у женщин, чем у мужчин (в 2 и 2,4 раза соответственно).

Редкие гистологические типы ЗНО желудка чаще диагностировались у пациентов возрастной категории 61–70 лет ( $n = 24$ , 36,4%), чем среди пациентов остальных возрастных групп. Отмечен один случай НЭН у девушки 19 лет. У пациентов старше 60 лет наиболее часто был установлен ПлКР кардиального отдела желудка, чем остальные редкие гистологические типы ЗНО желудка (табл. 1).

Таблица 1

**Распределение пациентов с редкими гистологическими типами ЗНО желудка по полу и возрасту ( $n = 66$ )**

Тип ЗНО желудка	Пол				Возраст	
	мужской		женский		медиана	95-й процентиль
	абс.	%	абс.	%		
ГИСО ( $n = 27$ )	8	29,6%	19	70,4%	62	35,0–80,5
НЭН ( $n = 15$ )	5	33,3%	10	66,7%	61	24,6–78,0
НДР ( $n = 14$ )	10	71,4%	4	28,6%	59	34,0–82,1
ПлКР ( $n = 10$ )	10	100%	–	–	70,5	63,0–86,4

Анализ частоты встречаемости редких гистологических типов ЗНО желудка по отделам желудка показал следующее. Гистологическая структура опухолей, локализованных в теле желудка, соответствовала ГИСО, НЭН и НДР (70,4%, 73,3% и 35,7% из числа соответствующих редких гистологических типов ЗНО желудка). ПлКР выявлен исключительно в области кардиального отдела желудка, вовлекая кардиоэзофагеальный переход, с максимальным расположением опухолевой массы в кардиальном отделе желудка (ниже зубчатой линии на 2 см) (табл. 2).

Таблица 2

**Локализация поражений желудка ЗНО редких гистологических типов**

Отделы желудка	Тип ЗНО желудка ( $n = 66$ )			
	ГИСО ( $n = 27$ )	НЭН ( $n = 15$ )	НДР ( $n = 14$ )	ПлКР ( $n = 10$ )
Кардиальный ( $n = 13$ )	1	-	2	10
Дно ( $n = 1$ )	1	-	-	-
Тело ( $n = 35$ )	19	11	5	-
Антральный ( $n = 9$ )	5	2	2	-
Привратник ( $n = 3$ )	-	1	2	-
Субтотальное/ тотальное поражение ( $n = 5$ ) (поражение желудка, выходящее за пределы вышеуказанных областей)	1	1	3	-

Установлены клинические стадии редких ЗНО желудка. ГИСО и НЭН желудка у большинства пациентов диагностировались на ранних (I, II) клинических стадиях опухолевого процесса (85,2% и 80% соответственно). НДР желудка и ПлКР кардиального отдела желудка с вовлечением кардиоэзофагеального перехода чаще были выявлены на III, IV клинических стадиях, чем на ранних (85,7% и 90% соответственно) (табл. 3).

ГИСО и НЭН в большинстве случаев диагностировались на стадиях T1 и T2 по классификации ЗНО Tumor Nodus Metastasis (TNM) желудка (51,9% и 73,3% соответственно).

НДР преимущественно был обнаружен при глубоком проникновении первичной опухоли желудка в стенку органа (T3, T4 стадии по системе TNM) (85,7%). ПлКР кардиального отдела желудка с вовлечением кардиоэзофагеального перехода был выявлен исключительно на поздних стадиях T3 и T4 (табл. 4).

опухоли G2 (60% случаев, в 1,5 раза чаще остальных G). Степень злокачественности ПлКР кардиального отдела желудка установлена на основании подсчета клеток с экстрацеллюлярным ороговением.

Были установлены типы роста опухоли эпителиальных ЗНО желудка: инфильтративно-эрозивный, инфильтративно-язвенный, язвенно-инфильтративный, диффузный, эндогастральный, экзогастральный и смешанный экзоэндогастральный тип (табл. 6).

Таблица 6

Распределение редких гистологических типов ЗНО желудка по типам роста опухоли (n = 66)

Тип роста опухоли	Всего случаев	Из них			
		ГИСО (n = 27)	НЭН (n = 15)	НДР (n = 14)	ПлКР (n = 10)
Эндогастральный	15	5	10	–	–
Экзогастральный	15	15	–	–	–
Инфильтративно-язвенный	14	–	2	4	8
Язвенно-инфильтративный	11	2	1	7	1
Смешанный экзоэндогастральный	6	5	1	–	–
Инфильтративно-эрозивный	4	–	1	2	1
Диффузный	1	–	–	1	–

Редкие гистологические типы ЗНО желудка эпителиального происхождения преимущественно диагностированы с инфильтративно-язвенным, эндогастральным и язвенно-инфильтративным типом роста опухоли (14 человек (35,9%), 10 человек (25,6%) и 9 человек (23,1%) от общего числа пациентов группы N1b соответственно).

Редкий гистологический тип ЗНО желудка неэпителиального происхождения (ГИСО) преимущественно выявлен с экзогастральным типом роста опухоли желудка (15 человек – 55,5% от общего числа пациентов группы N2).

При этом эндогастральный тип роста опухоли установлен преимущественно при НЭН желудка (в 2 раза чаще остальных редких гистологических типов ЗНО желудка).

Инфильтративно-язвенный тип роста опухоли желудка в большинстве случаев был диагностирован при ПлКР кардиального отдела желудка с вовлечением кардиоэзофагеального перехода (в 1,3 раза чаще, чем остальные редкие гистологические типы ЗНО желудка).

Язвенно-инфильтративный тип роста опухоли преимущественно выявлен при НДР (в 1,75 раза чаще, чем остальные редкие гистологические типы ЗНО желудка).

Кроме того, был установлен единственный случай диффузного типа роста опухоли при НДР желудка.

Лучевые методы диагностики позволили произвести качественную и количественную оценку первичной опухоли редких эпителиальных ЗНО желудка в виде определения типа роста опухоли, толщины опухоли в желудочной стенке и протяженности опухолевого процесса.

По данным КТ среднее значение протяженности поражения опухолевого процесса редкими эпителиальными ЗНО желудка по стенке органа составило  $55,1 \pm 10,6$  мм (в диапазоне от 7 до 190 мм). При этом среднее значение толщины опухоли в стенке желудка было  $28,2 \pm 6,0$  мм (в диапазоне от 4 до 150 мм).

Установлено, что по КТ в 8 случаях первичные опухоли редких эпителиальных ЗНО обнаружены не были, при этом среднее значение размера макроскопического материала составило  $5,9 \pm 2,2$  мм (по данным УЗИ –  $5,2 \pm 4,6$  мм).

По результатам УЗИ желудка среднее значение протяженности поражения опухолевых масс по стенке желудка составило  $55,3 \pm 9,6$  мм (в диапазоне от 7 мм до 167 мм), среднее значение толщины поражения желудочной стенки первичной опухолью редких эпителиальных ЗНО желудка –  $27,3 \pm 6,0$  мм (в диапазоне от 3 мм до 140 мм).

Отмечено, что по данным УЗИ в 3 случаях первичные опухоли редких эпителиальных ЗНО обнаружены не были, при этом среднее значение размера макроскопического материала составило  $4,3 \pm 1,2$  мм.

Провели корреляционный анализ морфологической структуры редких ЗНО желудка.

Анализ зависимости риска прогрессирования редких гистологических типов ЗНО желудка от толщины и протяженности опухоли желудка показал прямую корреляционную связь (табл. 7). Выявлена сильная прямая корреляционная связь между риском прогрессирования ГИСО желудка и максимальным размером опухоли желудка. Установлена средней силы прямая корреляционная связь между риском прогрессирования ЗНО желудка эпителиального происхождения и размерами опухоли желудка.

Таблица 7

Корреляционная связь риска прогрессирования редких гистологических типов ЗНО желудка с толщиной и протяженностью опухолевого процесса ( $p < 0,01$ )

Параметры опухоли	Метод оценки	Эпителиальные ЗНО желудка*		Неэпителиальные ЗНО желудка (ГИСО)**	
		t-критерий Стьюдента	коэффициент корреляции	t-критерий Стьюдента	коэффициент корреляции
Толщина	КТ	7,11	0,60	7,6	0,66
	УЗИ	7,03	0,51	7,41	0,66
	Макропрепарат	7,98	0,54	7,5	0,67
Длина	КТ	6,99	0,59	6,92	0,72
	УЗИ	7,71	0,66	7,49	0,71
	Макропрепарат	7,62	0,67	6,67	0,73

*Примечания.* \* – риск прогрессирования ЗНО желудка эпителиального происхождения определяли по степени злокачественности эпителиальных ЗНО желудка [12]; \*\* – риск прогрессирования ГИСО желудка определяли по классификации степени риска прогрессирования заболевания после хирургического лечения пациентов с резектабельными ГИСО, предложенной Н. Joensuu в 2008 г. [1].

Зависимости типа роста опухоли редких гистологических типов ЗНО желудка от толщины опухоли в желудочной стенке и протяженности опухолевого процесса по данным лучевых методов исследования и макропрепарата нет.

Анализ степени риска прогрессирования редких ЗНО желудка эпителиального и неэпителиального происхождения в зависимости от типа роста опухоли на основании данных КТ, УЗИ и макропрепарата показал отсутствие взаимосвязи.

**Обсуждение результатов.** Результаты исследования продемонстрировали разнообразие гистологических типов ЗНО желудка, в том числе таких редких ЗНО желудка эпителиального происхождения, как НДР (3,4% от общего числа всех ЗНО желудка), НЭН (3,6% от общего числа всех ЗНО желудка) и ПлКР кардиального отдела желудка с вовлечением кардиоэзофагеального перехода (2,4% от общего числа всех ЗНО желудка), а также такого редкого

гистологического типа ЗНО желудка неэпителиального происхождения, как ГИСО (6,6% от общего числа ЗНО желудка).

В данной работе была использована рентгенологическая номенклатура желудка, в которой выделяют: кардиальный отдел, дно, тело, антральный (включая предпривратниковый отдел) и пилорический отдел (привратник), малую и большую кривизну [22]. Вышеперечисленные отделы желудка обозначены в Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, соответствующими кодами С16.0, С16.1, С16.2, С16.3, С16.4, С16.5, С16.6 [12].

Использованная в ходе исследования рентгенологическая классификация отделов желудка отличается от анатомической выделением антрального отдела как отдельной части желудка [18]. Рак кардиального отдела желудка обозначен в клинических рекомендациях рака пищевода и кардии (2020) с особенностями стадирования в зависимости от расположения относительно кардиоэзофагеального перехода [13].

В ходе исследования были выявлены ЗНО кардиального отдела желудка с вовлечением кардиоэзофагеального перехода у 70 (17,1%) человек из числа всех пациентов с ЗНО желудка. При этом среди пациентов с ЗНО кардиального отдела желудка с вовлечением кардиоэзофагеального перехода преобладала аденокарцинома – 49 (70%) человек. Плоскоклеточный гистологический тип ЗНО кардиального отдела желудка составил 10 (14,3%) человек.

М.Е. Salem et al. указывает на преобладание аденокарциномы над ПлКР при локализации патологического процесса в области кардиоэзофагеального перехода, а также на геномную гетерогенность этих гистологических типов рака независимо от локализации опухоли [24].

Первичный ПлКР (8070/3) желудка встречается крайне редко, в 0,04–0,07% случаев ЗНО желудка, с преимущественным поражением проксимального отдела органа [11]. Морфологическая верификация первичного ПлКР желудка указывает на наличие участков экстрацеллюлярного ороговения и межклеточных мостиков, что говорит о высокой дифференцированности опухолевых клеток [6, 19].

Железисто-плоскоклеточный (8560/3) гистологический тип РЖ диагностируется в 0,25% случаев эпителиальных ЗНО желудка, поражает преимущественно дистальный отдел желудка, встречается чаще у мужчин, чем у женщин [3]. Морфологическая структура железисто-плоскоклеточного РЖ состоит из железистого и плоскоклеточного эпителия [25].

НДР желудка состоит из клеток, потерявших гистологические характеристики, чье происхождение невозможно установить. НДР желудка обладает высокой летальностью на первом году жизни с момента установления диагноза. В морфологической структуре опухоли в основном определяются разнокалиберные клетки с выраженной анаплазией, многоядерные клетки [14].

В публикации Н.В. Даниловой с соавт. (2020) отмечено, что для НДР желудка более характерен экзофитный рост опухоли или крупное язвенное поражение желудка [3].

Все нейроэндокринные новообразования желудка объединены в единую группу НЭН желудка и могут быть представлены разными гистологическими типами с высокой дифференцировкой эпителиальных клеток (нейроэндокринные опухоли) и низкой дифференцировкой эпителиальных клеток (нейроэндокринный рак) [25].

Таблица 3

Распределение редких гистологических типов ЗНО желудка по клиническим стадиям (n = 66)

Стадия ЗНО желудка	Всего случаев	Из них			
		ГИСО (n = 27)	НЭН (n = 15)	НДР (n = 14)	ПлКР (n = 10)
I	25	14	11	–	–
II	14	9	1	2	1
III	15	3	1	3	8
IV	13	1	2	9	1

Таблица 4

Распределение редких гистологических типов ЗНО желудка по стадиям распространенности первичной опухоли (Т-критерий первичной опухоли желудка по классификации TNM) (n = 66)

Т-стадии	Всего случаев	Из них			
		ГИСО (n = 27)	НЭН (n = 15)	НДР (n = 14)	ПлКР (n = 10)
T1	11	2	9	-	-
T2	16	12	2	2	-
T3	21	9	4	3	5
T4	18	4	-	9	5

Анализ гистологической структуры редких ЗНО желудка установил, что ГИСО преимущественно диагностированы с низким риском прогрессирования болезни после хирургического вмешательства (55,5% – в 1,25 раза чаще). Риск прогрессирования ГИСО желудка после хирургического вмешательства у пациентов с резектабельной опухолью вычислялся на основании определения размеров первичной опухоли, митотического индекса и разрыва капсулы опухоли (табл. 5).

Таблица 5

Распределение редких гистологических типов ЗНО желудка по степеням дифференцировки ЗНО желудка (n = 66)

Степень дифференцировки	Всего случаев	Из них			
		ГИСО (n = 27)	НЭН (n = 15)	НДР (n = 14)	ПлКР (n = 10)
G1	25	15	9	-	1
G2	12	5	1	-	6
G3	15	7	5	-	3
G4	14	-	-	14	-

НЭН желудка диагностирована преимущественно с высокой клеточной дифференцировкой опухолей, что соответствует низкой степени злокачественности опухоли grade-1 (G1) (в 60% случаев среди всех НЭН желудка, в 1,8 раз чаще остальных G). Степень злокачественности НЭН желудка установлена на основании подсчета митозов и индекса Ki-67 (белок опухолевой клетки, ответственный за пролиферативную активность, выражается в %).

Во всех случаях НДР желудка клеточная дифференцировка опухоли была утрачена (G4).

ПлКР кардиального отдела желудка с вовлечением кардиоэзофагеального перехода диагностирован преимущественно с умеренной клеточной дифференцировкой, что соответствует промежуточной степени злокачественности

В исследовании I.D. Nagtegaal et al. (2020) установлено, что крупноклеточный и мелкоклеточный нейроэндокринный РЖ являются низкодифференцированными, обладают высокой степенью злокачественности G3, имеют мутации в гене TP-53 и RB-1 [23].

Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли желудка, преимущественно нефункционирующие, обладают медленным ростом и низкой степенью метастазирования, сопровождаются экспрессией соматостатиновых рецепторов [2].

Смешанные нейроэндокринные-ненейроэндокринные опухоли (MiNEN) представляют собой сочетание разных по морфологии эпителиальных опухолей, чаще это аденокарцинома или ПлКР с низкодифференцированным нейроэндокринным раком [10].

Гастробластома встречается крайне редко, в нашем исследовании не обнаружено ни одного случая. Данный гистологический тип ЗНО желудка образован одинаковыми по форме веретеновидными клетками и эпителием, формирующими плотные конгломераты [3, 6]. Патогенез гастробластомы связывают с появлением гена ALAT-1-GL-11 [20].

ГИСО желудка – редкое ЗНО желудка, состоящее из интерстициальных клеток Кахаля [1]. ГИСО желудка образована веретеновидными клетками разной плотности с гиперхромией ядер. Патогенез связан с мутацией в гене KIT и PDGFRA [6].

Применение лучевых методов диагностики редких гистологических типов ЗНО желудка позволило установить, что УЗИ обладало большей чувствительностью и точностью в выявлении инфильтративного роста первичной опухоли редких гистологических типов ЗНО и язвенных дефектов слизистой в зоне поражения, чем КТ (96,4% и 93,9% против 89,3% и 90,9% соответственно).

Установлено, что КТ имела большую чувствительность и точность в выявлении экзогастрального роста первичной опухоли редких гистологических типов ЗНО желудка, чем УЗИ (93,7% и 96,9% против 81,2% и 93,9% соответственно).

Совместное использование лучевых методов диагностики (КТ и УЗИ) повысило их информативность в выявлении редких гистологических типов ЗНО желудка: чувствительность – 95,5%, специфичность – 98,5%, точность – 98,1%.

Редкие гистологические типы злокачественных новообразований желудка вызывают затруднение в их диагностике. Это может быть связано с типом роста первичной опухоли, отсутствием клеточной дифференцировки, крайне редкими гистологическими типами ЗНО желудка, вызывающими трудности диагностики даже у опытных гистологов.

Так, редкий гистологический тип ЗНО желудка неэпителиального происхождения, представленный в данной работе ГИСО, обладает преимущественно экзогастральным типом роста без инвазии в слизистую оболочку. Это обуславливает ложноотрицательные результаты гистологических исследований биопсийного материала, так как при ФГДС ткань берется поверхностно.

Такой редкий гистологический тип ЗНО желудка эпителиального происхождения, как НДР желудка, обладает преимущественно язвенно-инфильтративным типом роста опухоли с наличием детрита и налета фибрина, что может потребовать повторного инвазивного метода диагностики (ФГДС). К тому же гистологическая структура ткани опухоли НДР желудка представлена отсутствием четкой клеточной дифференцировки.

**Выводы.** Применение современных методов лучевой диагностики (КТ и УЗИ желудка) позволило повысить точность диагностики редких типов ЗНО в зависимости от их гистологической характеристики.

Так, редкие ЗНО желудка неэпителиального происхождения (ГИСО) имели преимущественно экзогастральный тип роста опухоли, который лучше диагностировался при КТ, чем при УЗИ желудка.

Редкие ЗНО желудка эпителиального происхождения (НДР и ПлКР кардиального отдела желудка с вовлечением кардиоэзофагеального перехода) имели преимущественно инфильтративно-язвенный и язвенно-инфильтративный рост опухоли, который лучше выявлялся при УЗИ желудка, чем при КТ.

#### Литература

1. Гастроинтестинальные стромальные опухоли: клинические рекомендации / Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России». М., 2020. 45 с.
2. Гуревич Л.Е. Основные принципы новой классификации нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и гепатопанкреатической системы (ВОЗ, 2019) // Новости клинической цитологии России. 2019. Т. 23, №4. С. 27–35. DOI: 10.24411/1562-4943-2019-10405.
3. Данилова Н.В., Олейникова Н.А., Мальков П.Г. Классификация эпителиальных опухолей желудка ВОЗ 2019 года, 5-е изд. // Архив патологии. 2020. Т. 4, № 82. С. 58–69. DOI: 10.17116/patol20208204158.
4. Диомидова В.Н. Возможности трансабдоминальной эхографии в диагностике рака желудка // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2007. № 2. С. 14–24.
5. Диомидова В.Н. Ультрасонография в диагностике опухолей желудка: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 1999. 22 с.
6. Кононов А.В., Мозговой С.И., Шиманская А.Г. Руководство для врачей. Прижизненная патологоанатомическая диагностика болезней органов пищеварительной системы (Класс XI МКБ-10). М.: Практическая медицина, 2019. 191 с.
7. Лимфома маргинальной зоны: клинические рекомендации / Ассоциация онкологов России, Национальное гематологическое общество, Общество онкогематологов. М., 2020. 55 с.
8. Нейроэндокринные опухоли: клинические рекомендации / Российское общество клинической онкологии, Российская ассоциация эндокринологов, Медицинское общество по лечению нейроэндокринных опухолей. М., 2020. 87 с.
9. Первые результаты многоцентрового исследования «РАДИУС» (Ранняя диагностика рака желудка при диспепсии) / Л.Б. Лазебник, Е.А. Лялюкова, И.В. Долгалев и др. // Клиническая гастроэнтерология. 2020. № 5. С. 8–20. DOI: 10.31146/1682-8658-escg-177-5-8-20.
10. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных неоплазий желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы / Н.Ф. Орел, Е.В. Артамонова, В.А. Горбунова и др. // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2022. Т. 12, № 3. С. 562–578. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-562-578.
11. Рак желудка. Клинические рекомендации / Н.С. Бесова, А.Е. Калинин, С.Н. Неред и др. // Современная онкология. 2021. Т. 4, № 23. С. 541–571. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201239.
12. Рак желудка: клинические рекомендации / Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии. М., 2023. 61 с.
13. Рак пищевода и кардии: клинические рекомендации / Российское общество онкопатологов, Российское общество клинической онкологии, Ассоциация онкологов России. М., 2021. 70 с.
14. Agaimy A., Daum O., Markl B. et al. SWI/SNF complex deficient undifferentiated/rhabdoid carcinomas of the gastrointestinal tract: A series of 13 cases highlighting mutually exclusive loss of SMARCA4 and SMARCA2 and frequent Co-inactivation of SMARCB1 and SMARCA2. *Am J Surg Pathol*, 2016, vol. 40(4), pp. 544–553. DOI: 10.1097/pas.0000000000000554.
15. Ajani J.A., D'Amico T.A., Bentrem D.J. et al. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2022, vol. 2. pp. 167–192. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0008.
16. Ajani J.A., D'Amico T.A., Bentrem D.J. et al. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 2. 2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, 2023, vol. 21(4), pp. 393–422. DOI: 10.6004/jnccn.2023.0019.
17. Deng W., Jin L., Zhuo H. et al. Alcohol consumption and risk of stomach cancer: A meta-analysis. *Chem Biol Interact*, 2021, vol. 336(109365), November 10, 2024, Amsterdam. DOI: 10.1016/j.cbi.2021.109365. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009279721000016>.

18. Engevik A.C., Kaji I., Goldenring J.R. The Physiology of the Gastric Parietal Cell. *Physiol Rev.* 2020, vol. 100(2), pp. 573–602. DOI: 10.1152/physrev.00016.2019.
19. Gao S., Chen D., Huang L. et al. Primary squamous cell carcinoma of the stomach: a case report and literature review. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, vol. 8(8), pp. 9667–9671.
20. Graham R.P., Nair A.A., Davila J.I. et al. Gastroblastoma harbors a recurrent somatic MALAT1-GLI1 fusion gene. *Mod Pathol*, 2017, vol. 30(10), pp. 1443–1452. DOI: 10.1038/modpathol.2017.68.
21. Ilic M., Ilic I. Epidemiology of stomach cancer. *World J Gastroenterol*, 2022, vol. 28(12), pp. 1187–1203. DOI: 10.3748/wjg.v28.i12.1187.
22. Mackintosh C.E., Kreef L. Anatomy and radiology of the areae gastricae. *Gut.*, 1977, vol. 18(11), pp. 855–864. DOI: 10.1136/gut.18.11.855.
23. Nagtegaal I.D., Odze R.D., Klimstra D. et al. WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*, 2020, vol. 76(2), pp. 182–188. DOI: 10.1111/his.13975.
24. Salem M.E., Puccini A., Xiu J. et al. Comparative Molecular Analyses of Esophageal Squamous Cell Carcinoma, Esophageal Adenocarcinoma, and Gastric Adenocarcinoma. *Oncologist*, 2018, vol. 23(11), pp. 1319–1327. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0143.
25. The WHO Classification of tumours editorial board. Digestive system tumors. WHO classification of tumors vol. 1. 5<sup>th</sup> ed. Lyon, France, IARC, 2019, 635 p.
26. The WHO Classification of tumours, soft tissue and bone tumours. WHO classification of tumors. 5<sup>th</sup> ed. Lyon, France, IARC, 2020, 635 p.

---

**ДИОМИДОВА ВАЛЕНТИНА НИКОЛАЕВНА** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, Чувашский государственный университет; заведующая отделением ультразвуковой диагностики, Городская клиническая больница № 1, Россия, Чебоксары (diomidovavn@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3627-7971>).

**ЕФИМОВА ОКСАНА АЛЕКСЕЕВНА** – врач-рентгенолог, Республиканский клинический онкологический диспансер; старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (oksanalekseevna.e@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0624-4992>).

---

Valentina N. DIOMIDOVA, Oksana A. EFIMOVA

#### RARE HISTOLOGICAL TYPES OF MALIGNANT GASTRIC NEOPLASMS: FEATURES OF HISTOMORPHOLOGICAL AND VISUAL STRUCTURE

**Key words:** malignant neoplasms, stomach, histology, morphology, computed tomography, ultrasound diagnostics.

*Diagnosing rare histological types of malignant gastric neoplasms causes difficulty due to the nature of tumor growth, the lack of clear cellular differentiation and an extremely rare incidence.*

**The aim of the study** is to increase the accuracy of diagnosing rare types of malignant gastric neoplasms using modern methods of radiation diagnosis, depending on their histological characteristics.

**Materials and methods.** The authors examined the data of patients with malignant gastric neoplasms of epithelial (N1, n = 385) and non-epithelial origin – gastrointestinal stromal tumor of the stomach (N2, n = 27), who were diagnosed and (or) treated at the BI «Republican Clinical Oncological Dispensary» under the Health Ministry of Chuvashia and the BI «City Clinical Hospital No. 1» under the Health Ministry of Chuvashia in 2022-2023. The control group is N3 (n = 40). A comparative analysis of data obtained by instrumental diagnostic methods (computed tomography, ultrasound) with a histomorphological description was carried out.

**Results.** Rare histological types of gastric malignancies were identified: gastrointestinal stromal tumor in 6.6% (n = 27), neuroendocrine neoplasias in 3.6% (n = 15), undifferentiated cancer in 3.4% (n = 14), squamous cell carcinoma of the gastric cardia made 2.4% (n = 10). Gastrointestinal stromal tumor, neuroendocrine neoplasias and undifferentiated cancer were predominantly found in the body of the stomach (70.4%, 73.3% and 35.7%, respectively). Squamous cell carcinoma was found exclusively in the gastric cardia, involving the cardioesophageal junction (below the Z-line by 2 cm). Gastrointestinal stromal tumor in 55.5% of cases was diagnosed as having a low risk of the disease progression. Neuroendocrine gastric neoplasias in 60% of cases had a low degree of tumor malignancy, and squamous-cell carcinoma of gastric cardia in 60% of cases had an intermediate degree of malignancy.

*In undifferentiated gastric cancer, cellular differentiation of the tumor was lost. A combined use of radiation diagnostic methods increased their informative value in identifying rare histological types of gastric malignancies: sensitivity – 95.5%, specificity – 98.5%, accuracy – 98.1%.*

**Conclusions.** A complex use of radiation examination methods increased the diagnostic accuracy of rare histological types of malignant gastric neoplasms.

#### References

1. *Gastrointestinal'nye stromal'nye opukholi: klinicheskie rekomendatsii* [Gastrointestinal stromal tumors: clinical recommendations]. Moscow, 2020, 45 p.
2. Gurevich L.E. *Osnovnye printsipy novoi klassifikatsii neuroendokrinnyykh opukholei zheludochno-kishechnogo trakta i gepatopankreaticheskoi sistemy (VOZ, 2019 g.)* [Basic principles of the new classification of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and hepatopancreatic system (WHO, 2019)]. *Novosti klinicheskoi tsitologii* [Russia], 2019, vol. 23, no. 4, pp. 27–35. DOI: 10.24411/1562-4943-2019-10405.
3. Danilova N.V., Oleinikova N.A., Mal'kov P.G. *Klassifikatsiya epitelial'nykh opukholei zheludka VOZ 2019 goda, 5-e izdanie* [Classification of epithelial tumors of the stomach WHO 2019, 5<sup>th</sup> ed.]. *Arkhiv patologii*, 2020, vol. 4, no. 82, pp. 58–69. DOI: 10.17116/patol20208204158.
4. Diomidova V.N. *Vozmozhnosti transabdominal'noi ekhografii v diagnostike raka zheludka* [Possibilities of transabdominal echography in the diagnosis of gastric cancer]. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*, 2007, no. 2, pp. 14–24.
5. Diomidova V.N. *Ul'trasonografiya v diagnostike opukholei zheludka: avtoref. dis. ... kand. med. nauk* [Ultrasonography in the diagnosis of gastric tumors: Abstract of Cand. Diss.]. Kazan, 1999. 22 p.
6. Kononov A.V., Mozgovoi S.I., Shimanskaya A.G. *Rukovodstvo dlya vrachei. Prizhiznennaya patologo-anatomicheskaya diagnostika boleznei organov pishchevaritel'noi sistemy (Klass XI MKB-10)* [Manual for doctors. Lifetime pathological and anatomical diagnostics of diseases of the digestive system (Class XI ICD-10)]. Moscow, Prakticheskaya meditsina Publ., 2019, 191 p.
7. *Limfoma marginal'noi zony: klinicheskie rekomendatsii* [Marginal zone lymphoma: clinical recommendations]. Moscow, 2020, 55 p.
8. *Neuroendokrinnyye opukholi: klinicheskie rekomendatsii* [Neuroendocrine tumors: clinical recommendations]. Moscow, 2020, 87 p.
9. Lazebnik L.B., Lyalyukova E.A., Dolgalev I.V. et al. *Pervye rezul'taty mnogotsentrovogo isledovaniya «RADIUS» (Rannaya diagnostika raka zheludka pri dispepsii)* [The first results of the multicenter study "RADIUS" (Early diagnosis of gastric cancer in dyspepsia)]. *Klinicheskaya gastroenterologiya*, 2020, no. 5, pp. 8–20. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-177-5-8-20.
10. Orel N.F., Artamonova E.V., Gorbunova V.A. et al. *Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniyu neuroendokrinnyykh neoplazii zheludochno-kishechnogo trakta i podzheludochnoi zhelezy* [Practical recommendations for the drug treatment of neuroendocrine neoplasia of the gastrointestinal tract and pancreas]. *Zlokachestvennyye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO*, 2022, vol. 12, no. 3, pp. 562–578. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-562-578.
11. Besova N.S., Kalinin A.E., Nered S.N. et al. *Rak zheludka. Klinicheskie rekomendatsii* [Stomach cancer. Clinical recommendations]. *Soremennaya onkologiya*, 2021, vol. 4, no. 23, pp. 541–571. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201239.
12. *Rak zheludka: klinicheskie rekomendatsii* [Stomach cancer: clinical recommendations]. Moscow, 2023, 61 p.
13. *Rak pishchevoda i kardii: klinicheskie rekomendatsii* [Cancer of the esophagus and cardia: clinical recommendations]. Moscow, 2021, 70 p.
14. Agaimy A., Daum O., Markl B. et al. *SWI/SNF complex deficient undifferentiated/rhabdoid carcinomas of the gastrointestinal tract: A series of 13 cases highlighting mutually exclusive loss of SMARCA4 and SMARCA2 and frequent Co-inactivation of SMARCB1 and SMARCA2*. *Am J Surg Pathol*, 2016, vol. 40(4), pp. 544–553. DOI: 10.1097/pas.0000000000000554.
15. Ajani J.A., D'Amico T.A., Bentrem D.J. et al. *Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2022, vol. 2, pp. 167–192. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0008.
16. Ajani J.A., D'Amico T.A., Bentrem D.J., et al. *Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 2. 2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. *J Natl Compr Canc Netw*, 2023, vol. 21(4), pp. 393–422. DOI: 10.6004/jnccn.2023.0019.
17. Deng W., Jin L., Zhuo H. et al. *Alcohol consumption and risk of stomach cancer: A meta-analysis*. *Chem Biol Interact*, 2021, vol. 336(109365), November 10, 2024, Amsterdam. DOI: 10.1016/j.cbi.2021.109365. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009279721000016>.
18. Engevik A.C., Kaji I., Goldenring J.R. *The Physiology of the Gastric Parietal Cell*. *Physiol Rev*, 2020, vol. 100(2), pp. 573–602. DOI: 10.1152/physrev.00016.2019.
19. Gao S., Chen D., Huang L. et al. *Primary squamous cell carcinoma of the stomach: a case report and literature review*. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, vol. 8(8), pp. 9667–9671.

20. Graham R.P., Nair A.A., Davila J.I. et al. Gastroblastoma harbors a recurrent somatic MALAT1-GLI1 fusion gene. *Mod Pathol*, 2017, vol. 30(10), pp. 1443–1452. DOI: 10.1038/modpathol.2017.68.
21. Ilic M., Ilic I. Epidemiology of stomach cancer. *World J Gastroenterol*, 2022, vol. 28(12), pp. 1187–1203. DOI: 10.3748/wjg.v28.i12.1187.
22. Mackintosh C.E., Kreef L. Anatomy and radiology of the areae gastricae. *Gut*. 1977, vol. 18(11), pp. 855–864. DOI: 10.1136/gut.18.11.855.
23. Nagtegaal I.D., Odze R.D., Klimstra D. et al. WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*, 2020, vol. 76(2), pp. 182–188. DOI: 10.1111/his.13975.
24. Salem M.E., Puccini A., Xiu J. et al. Comparative Molecular Analyses of Esophageal Squamous Cell Carcinoma, Esophageal Adenocarcinoma, and Gastric Adenocarcinoma. *Oncologist*, 2018, vol. 23(11), pp. 1319–1327. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0143.
25. The WHO Classification of tumours editorial board. Digestive system tumors. WHO classification of tumors vol. 1. 5<sup>th</sup> ed. Lyon, France, IARC, 2019, 635 p.
26. The WHO Classification of tumours, soft tissue and bone tumours. WHO classification of tumors. 5<sup>th</sup> ed. Lyon, France, IARC, 2020, 635 p.

---

**VALENTINA N. DIOMIDOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Radiation Diagnostics, Chuvash State University; Head of the Department of Ultrasound Diagnostics, City Clinical Hospital № 1, Russia, Cheboksary (diomidovavn@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3627-7971>).**

**OKSANA A. EFIMOVA – Radiologist, Republican Oncology Dispensary; Senior Lecturer, Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Radiation Diagnostics, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (oksanalekseevna.e@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0624-4992>).**

---

**Формат цитирования:** Диомидова В.Н., Ефимова О.А. Редкие гистологические типы злокачественных новообразований желудка: особенности гистоморфологической и визуальной структуры [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica*. 2024. № 4. С. 1–13. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/4/1>. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-4-1-13.

## ОБОСНОВАНИЕ ВЫПОЛНЕНИЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ПОЧЕК ПАЦИЕНТАМ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

**Ключевые слова:** диффузионно-взвешенные изображения, ASL-перфузия, магнитно-резонансная томография, острое повреждение почек, острая почечная недостаточность.

Острое повреждение почек является серьезной проблемой интенсивной терапии и здравоохранения в целом.

**Цель исследования** – определить возможности и обосновать целесообразность выполнения диффузионно-взвешенных изображений и ASL-перфузии в оценке морфофункциональных нарушений почек у пациентов в критических состояниях.

**Материал и методы.** 101 пациенту с диагнозом «Острое повреждение почек» на базе ОГБУЗ «Городская клиническая больница № 1» (г. Смоленск) проведена магнитно-резонансная томография почек и органов забрюшинного пространства с применением диффузионно-взвешенных изображений и ASL-перфузии. Данные аутопсийного материала почек умерших пациентов ( $n = 32$ ) сравнивались с прижизненными показателями диффузионно-взвешенных изображений и ASL-перфузии. Группу контроля составили 54 добровольца без патологии мочеполовой системы.

**Результаты.** Все пациенты по результатам магнитно-резонансной томографии были распределены на три группы. В 1-ю группу ( $n = 48$ ) включены пациенты, у которых получены следующие результаты: качественно нет ограничения диффузии, измеряемый коэффициент диффузии =  $1,89-2,1 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ , ASL-перфузия  $\leq 469 \text{ мл}/100\text{г}/\text{мин}$ . Во 2-й группе ( $n = 31$ ) получены результаты: качественно – нет ограничения диффузии, измеряемый коэффициент диффузии =  $1,89-2,1 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ , ASL-перфузия  $\geq 470 \text{ мл}/100\text{г}/\text{мин}$ . В 3-й группе ( $n = 22$ ) отмечалось наличие ограничения диффузии, измеряемый коэффициент диффузии  $< 1,79 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ . Проведение ASL-перфузии в данной группе пациентов не требовалось, результаты были ложноположительными.

**Выводы.** Магнитно-резонансная томография почек с применением диффузионно-взвешенных изображений и ASL-перфузии позволяет определить морфофункциональные нарушения почек без применения инвазивных методик, а также прогнозировать исход в каждой группе пациентов.

**Введение.** Острое повреждение почек (ОПП) остается глобальной проблемой неотложной медицины, сопровождается высокой летальностью, особенно в группе пациентов, нуждающихся в заместительной почечной терапии, нередко приводит к развитию хронической болезни почек и неблагоприятным отдаленным результатам; лечение требует значительных финансовых затрат [6, 9]. По данным многонационального исследования АКI-EPI, в отделениях реанимации и интенсивной терапии ОПП развивается в 57,3% случаев, с госпитальной летальностью – 26,9%, с формированием хронической болезни почек (ХБП) – 47,7% [9, 10]. С каждым годом наблюдается тенденция к росту летальности ввиду ряда причин, таких как несвоевременная диагностика, поздно начатое лечение и трудности в дифференцировке причинного фактора формирования ОПП [4, 9]. Несвоевременная диагностика связана с некоторыми недостатками имеющегося диагностического минимума. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) является единственным общедоступным лабораторным маркером почечной дисфункции, но ее трудно измерить, и поэтому расчет производится по эндогенным маркерам фильтрации в сыворотке крови и чаще всего по креатинину [6]. При этом необходимо отметить, что оценка тяжести

почечной патологии исключительно по значению уровня креатинина в сыворотке недостаточна, так как концентрация этого метаболита зависит не только от СКФ, но и от других независимых факторов, в частности таких, как возраст, пол, раса, размер тела, диета и метод определения креатинина. Также общеизвестно, что креатинин в сыворотке крови начинает увеличиваться значительно позже уже имеющегося факта острого повреждения [3]. Инструментальные методы, например доплерографическое исследование почек, также имеют свои недостатки: ввиду физиологических особенностей, специфики укладки пациента в функциональной кровати (прон-позиция), могут быть трудности визуализации в условиях реанимации. Биопсия почки является золотым стандартом диагностики острого и хронического повреждения почек, но ввиду инвазивности метода и высокого риска осложнений при проведении манипуляции все больше пациентов либо их законных представителей отказываются от данной процедуры [1]. Поэтому необходимо найти такой альтернативный неинвазивный диагностический метод, который бы позволил оценить гистологическую картину органа, дал оценку функциональных характеристик с возможностью своевременной коррекции лечения.

**Цель исследования** – определить значимость диффузионно-взвешенных изображений и ASL-перфузии в оценке морфофункциональных нарушений почек у пациентов в критических состояниях.

**Материалы и методы.** На базе ОГБУЗ «Городская клиническая больница № 1» города Смоленска в отделениях реанимации и интенсивной терапии исследован 101 пациент с установленным диагнозом «Острое повреждение почек». Всем пациентам проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) на аппарате Toshiba, Vantage Titan, 1,5 Тл с 16-канальной абдоминальной катушкой, с последующим ее размещением на переднюю брюшную стенку, в месте проекции почек, при горизонтальном положении больного на спине. При диффузионно-взвешенных изображениях (ДВИ) оценивался b-фактор 1000, при ASL-перфузии поле обзора охватывало зону обеих почек с применением импульсных последовательностей: 3D-ASL T1 1800, 3D ASL T1 2600 с последующим постпроцессинговым изучением результатов. Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование мочеполовой системы, оценивалась скорость клубочковой фильтрации. Данные аутопсийного материала почек умерших пациентов ( $n = 32$ ) сравнивались с прижизненными показателями ДВИ и ASL-перфузии в каждой исследуемой группе, если МРТ было проведено не позднее 48 ч до момента наступления смерти (на основании минимального времени нарастания уровня эндогенного креатинина по критериям KDIGO) [5]. Интервал более двух суток между проведением последнего исследования МРТ и гистологическими данными не применялся ввиду недостоверности сравниваемых критериев ( $r = 0,218$ ). На основании полученных результатов МРТ все пациенты были распределены на три группы. С целью стандартизации изучаемых критериев исследовано 54 здоровых добровольца, включенных в группу контроля. Стандартное гистологическое исследование проводилось с помощью алгоритма для оценки нефробиоптата. Оценивались клубочковый аппарат и тубулоинтерстициальная зона. Материал фиксировали 10%-м нейтральным формалином, обезвоживали в ацетон-ксилоловой батарее и заливали в парафин. Депарафинизированные срезы толщиной 3–5 мкм окрашивали гематоксилин-эозином, пикрофуксиновой смесью. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета прикладных программ Jamovi 2.3.3 (официальный сайт разработчиков [www.jamovi.org](http://www.jamovi.org)). Проверка соответствия

распределения количественных признаков нормальному распределению проводилась с помощью равенства генеральных совокупностей F-критерия Фишера. Для всех показателей в исследуемых группах также вычисляли медиану (Me), моду (Mo), минимум и максимум значений, межквартильный размах. Нулевую гипотезу отвергали в случае  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** В группе здоровых добровольцев получены следующие результаты: по ДВИ качественно – нет ограничения диффузии, измеряемый коэффициент диффузии (ИКД)  $> 1,89 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с, ASL-перфузия  $> 469$  мл/100г/мин. В 1-й группе ( $n = 48$ ): нет ограничения диффузии, ИКД –  $1,89–2,1 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с, ASL-перфузия  $\leq 469$  мл/100г/мин. Во 2-й группе ( $n = 31$ ): нет ограничения диффузии, ИКД –  $1,89–2,1 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с, ASL-перфузия  $\geq 470$  мл/100г/мин. В 3-й группе ( $n = 22$ ): есть ограничение диффузии, ИКД  $< 1,79 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с, ASL-перфузия не проводилась (в данной группе пациентов были получены ложноположительные результаты). Был проанализирован макро- и микроморфологический материал почек умерших пациентов. На рис. 1 продемонстрированы результаты аутопсийного материала пациентов с ОПГ.

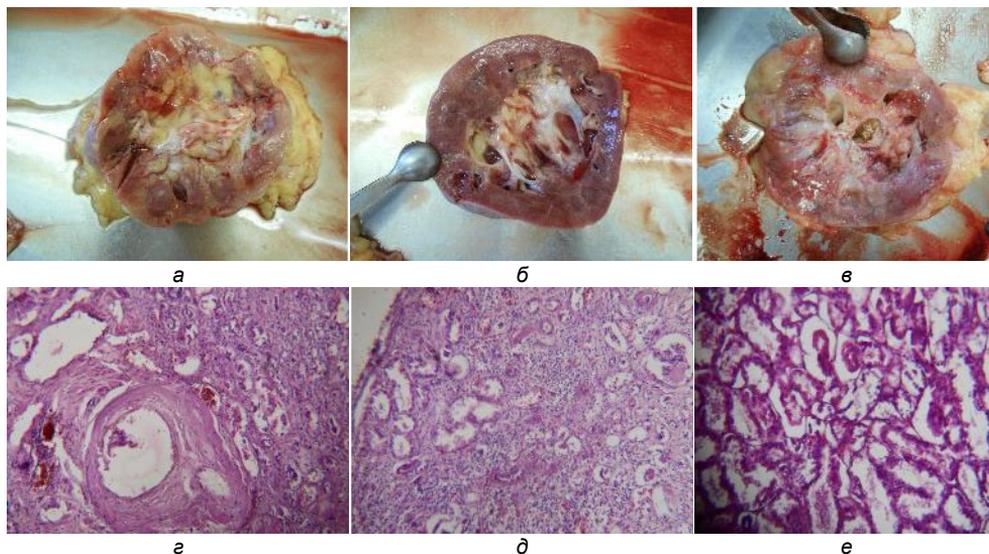


Рис. 1. Макро- и микроморфологический материал почек умерших пациентов:  
 а, г – некротический нефроз, артериолосклероз; единичные сосудистые клубочки, гистологический материал, окраска гематоксилин-эозином, результирующее увеличение микроскопа:  $\times 200$ ;  
 б, д – четкая дифференциация коркового и мозгового слоя; лимфоидная инфильтрация, расширенные полнокровные сосуды, окраска гематоксилин-эозином, результирующее увеличение микроскопа:  $\times 200$ ;  
 в, е – некротические процессы в мозговом слое, микрокровоизлияния в корковом слое, признаки ишемизации, некроз эпителия канальцев почек, гистологический материал, окраска гематоксилин-эозином, результирующее увеличение микроскопа:  $\times 200$

На рис. 2 представлены результаты МРТ и данных аутопсийного материала почек у пациента 3-й группы. Ввиду наличия истинного ограничения диффузии и низких показателей ИКД необходимости в проведении ASL-перфузии не было.

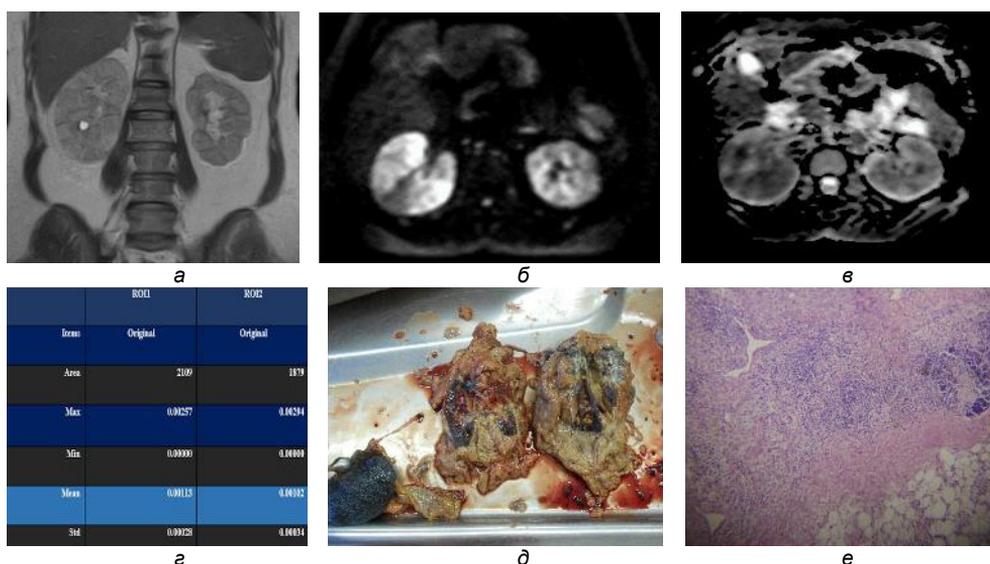


Рис. 2. Клинический пример. Пациент, 44 года, отравление наркотическими веществами:  
 а – МРТ, корональный срез, T2 ВИ: правая почка: увеличена, ЧЛС деформирована, не расширена, контуры ровные, левая почка: увеличена, ЧЛС деформирована, расширена, контуры ровные;  
 б, в – ДВИ, ИКД, качественная характеристика – признаки истинного ограничения диффузии;  
 г – ИКД (mean), количественно – правая почка (ROI1): ИКД =  $1,1 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с, левая почка (ROI2): ИКД =  $1,2 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с;  
 д – макроморфологический материал почек: некроз паренхимы, жировая инволюция;  
 е – микроморфологический материал почек: некроз эпителия канальцев почек, перилюксаночное воспаление жировой клетчатки, гистологический материал, окраска гематоксилин-эозин, увеличение  $\times 200$

На рис. 3 представлены показатели МРТ почек пациента, поступившего с диагнозом «Ишемический инсульт в вертебробазилярном бассейне, перифокальный отек, геморрагическая трансформация». Пациенту проводилась осмодиуретическая терапия, за время госпитализации показатели креатинина сыворотки крови, скорость клубочковой фильтрации были в пределах нормы. Смерть наступила от прогрессирования основной патологии.

В динамическом наблюдении за пациентами реанимационного отделения были установлены пороговые прогностические лучевые маркеры, которые позволили врачу-реаниматологу корректировать тактику ведения пациентов, устанавливать риск развития ОПП (таблица).

Характер полученных данных аутопсийного материала погибших пациентов говорит о том, что у выживших в исследуемых группах морфофункциональные процессы соответствовали результатам аутопсии ( $r = 0,984$ ), что позволило своевременно корректировать проводимую терапию. Например, пациентам 3-й группы требовалось проведение гемодиализации, поскольку выраженное снижение клубочковой фильтрации, некроз канальцев резистентны к медикаментозной терапии, а объемная инфузия только усилит процесс некротизации за счет перегрузки объемом, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

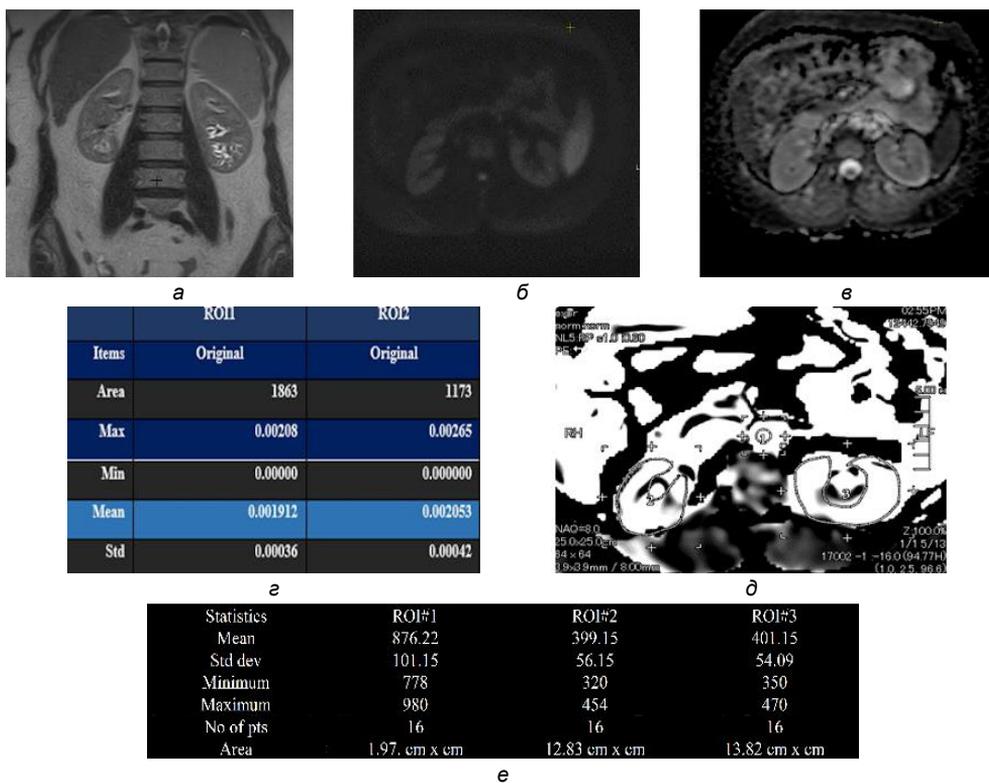


Рис. 3. Данные МРТ почек пациента 1960 г.р., основной диагноз – острое нарушение мозгового кровообращения в вертебробазиллярном бассейне:  
 а – МРТ, корональный срез, T2 ВИ: правая почка: не увеличена, чашечно-лоханочная система деформирована, не расширена, контуры ровные, левая почка: не увеличена, ЧЛС деформирована, расширена, контуры ровные;  
 б, в – ДВИ, ИКД, качественная характеристика – нет ограничения диффузии;  
 г – ИКД, количественная характеристика: правая почка (ROI1): ИКД =  $1,91 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ; левая почка (ROI2): ИКД =  $2,1 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ; д – серошкаливая карта ASL-перфузии почек при МРТ (ROI1 – аорта, ROI2 – правая почка, ROI3 – левая почка);  
 е – количественная карта ASL-перфузии, где правая почка – ROI2 = 399 мл/100г/мин, левая почка – ROI3 = 401мл/100г/мин

**Прогностические лучевые маркеры риска развития ОПП у пациентов реанимационного отделения с возможной тактикой ведения и наблюдения**

Группа пациентов	Лабораторные критерии	Исход	Мониторинг	Лечение
1-я	СКФ – норма. Креатинин сыворотки – норма	Будет ОПП	Каждые 12 ч	Улучшение кровоснабжения почек, улучшение сердечного выброса за счет восполнения объема циркулирующей крови
2-я	СКФ – норма или <60 мл/мин. Креатинин сыворотки – норма или повышен	Не будет ОПП	Каждые 24 ч	Поддержание баланса жидкости, электролитов
3-я	СКФ – норма или < 60 мл/мин. Креатинин сыворотки – норма или повышен	Будет ОПП, или есть ОПП, или летальный исход (в 3% случаев)	Каждые 6 ч	Консультация нефролога в первые часы пребывания в отделении реанимации/ улучшение кровоснабжения почек, поддержание баланса жидкости и электролитов, адекватное питание, лечение инфекции/уремии

Спустя 6–12 месяцев в динамическом наблюдении у 33 (47,1%) пациентов 1-й и 3-й групп была установлена ХБП.

Применение МРТ почек позволяет диагностировать острое повреждение почек с оценкой морфофункциональных характеристик органа без проведения биопсии. В литературе имеется небольшое количество исследований морфологии, базирующихся на лучевых методах [8]. Работа об ультразвуковой оценке морфофункциональных характеристик почек у пациентов с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом является более близкой к изучаемой нами проблеме. Но данное исследование применимо только для одной патологии [2]. Также имеются данные об изучении моделей прогнозирования, ориентированных на диагностику ОПП в послеоперационный период, при септических состояниях и в различных опытах [5, 7, 11, 12]. В данном случае необходим расширенный спектр лабораторных показателей, включающих как креатинин, мочевую кислоту, общий холестерин и триглицериды, так и уровень иммуноглобулинов, что для многих лечебных учреждений может быть недоступно. В нашем же исследовании статистический анализ показал универсальность применения МРТ для диагностики различных нозологий почечной патологии без необходимости применения дополнительных критериев.

**Выводы.** 1. Комплексная оценка ДВИ и ASL-перфузии позволяет оценить морфофункциональные нарушения почек без применения инвазивных методов исследования ( $r = 0,988$ ). 2. Результаты ДВИ и ASL-перфузии почек определяют сроки динамического наблюдения и тактику лечения пациентов с ОПП в отделении реанимации. 3. Полученные результаты исследования МРТ почек способствуют прогнозированию развития, прогрессирования ОПП и формирования ХБП.

#### Литература

1. Арапова О.И., Родионов В.В., Шутков А.М. Проблема ранней диагностики острого повреждения почек у онкологических больных // Ульяновский медико-биологический журнал. 2014. № 1. С. 24–30.
2. Пат. 2231298 РФ, МПК А61В8/00. Неинвазивный способ прогнозирования разрывов почек при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Евсеев А.Н.; заявитель и патентообладатель. Дальневосточ. гос. мед. ун-т. № 2007139182/02; заявл. 09.04.2003; опубл. 27.06.2004, Бюл. № 18. 11 с.
3. Шанин В.Ю. Патофизиология критических состояний. 3-е изд. СПб.: ИП Маков М.Ю., 2021. 440 с.
4. Carol A., Shneider M., Friedli I. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging to assess diffuse renal pathology: a systematic review and statement paper. *Nephrol Dial Transplant*, 2018. vol. 33, pp. 29–40. DOI: 10.1093/ndt/gfy163.
5. Hueper K., Rong S., Gutberlet M. et al. T2 relaxation time and apparent diffusion coefficient for noninvasive assessment of renal pathology after acute kidney injury in mice: comparison with histopathology. *Invest Radiol.*, 2013, vol. 12, pp. 834–842. DOI: 10.1097/RLI.0b013e31829d0414.
6. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group*, *Kidney inter*, 2012, 138 p.
7. Łagosz P., Biegus J., Urban S., Zymiński R. Renal Assessment in Acute Cardiorenal Syndrome. *Biomolecules*, 2023, vol. 2. DOI: 10.3390/biom13020239.
8. Mukherjee S, Bhaduri S, Harwood R, Murray P. et al. Multiparametric MRI based assessment of kidney injury in a mouse model of ischemia reperfusion injury. *Sci Rep.*, 2024. vol. 14, p. 19922. DOI: 10.1038/s41598-024-70401-x.
9. Srisavat N., Hoste E., Kellum J. Modern classification of acute kidney injury. *Blood purification*, 2010, vol. 29, pp. 300–307. DOI: 10.1159/000280099.
10. Susantitaphong P., Cruz DN., Cerda J. et al. Acute Kidney Injury Advisory Group of the American Society of Nephrology. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.*, 2013, vol. 8, pp. 1482–1493. DOI: 10.2215/CJN.00710113.

11. Wilson FP., Shashaty M., Testani J. et al. Automated electronic alerts for acute kidney injury: a single-blind, parallel-group, randomized controlled trial. *Lancet*, 2015. vol. 385, pp. 1966–1974. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60266-5.

12. Zhiyan F., Jiamei J., Chen X. et al. Construction and validation of prognostic models in critically ill patients with sepsis-associated acute kidney injury: interpretable machine learning approach. *Journal of Translational Medicine*, 2023. vol. 21. DOI: 10.1186/s12967-023-04205-4.

---

ШКУРАТОВА ЮЛИЯ ЮРЬЕВНА – аспирантка кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом ДПО, Смоленский государственный медицинский университет, Россия, Смоленск (juliyamilosh@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0153-6040>).

МОРОЗОВА ТАТЬЯНА ГЕННАДЬЕВНА – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом ДПО, Смоленский государственный медицинский университет, Россия, Смоленск, Россия (t.g.morozova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4983-5300>).

---

Yuliya Yu. SHKURATOVA, Tatiana G. MOROZOVA

### JUSTIFICATION OF PERFORMING MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF THE KIDNEYS IN PATIENTS IN CRITICAL CONDITIONS

**Key words:** diffusion-weighted images, ASL perfusion, magnetic resonance imaging, acute kidney injury, acute renal failure.

Acute kidney injury is a serious problem in intensive care and healthcare in general.

**The aim of the study** is to determine the opportunities and justify the expediency of performing diffusion-weighted images and ASL-perfusion in assessing morphofunctional renal disorders in patients in critical conditions.

**Material and methods.** 101 patients diagnosed with acute kidney injury on the basis of the RSFHF «City Clinical Hospital № 1» (the town of Smolensk) had magnetic resonance imaging of the kidneys and retroperitoneal organs performed using diffusion-weighted images and ASL-perfusion. The data obtained from the autopsy kidney material of deceased patients (n = 32) were compared with the lifetime indicators of diffusion-weighted images and ASL-perfusion. The control group consisted of 54 volunteers without pathology of the genitourinary system.

**Results.** According to the results of magnetic resonance imaging, all patients were divided into three groups. Group 1 (n = 48) included patients with the following results: there was no qualitative restriction of diffusion, the measured diffusion coefficient was  $= 1.89-2.1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , ASL-perfusion was  $\leq 469 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ . In the 2<sup>nd</sup> group (n = 31), the following results were obtained: qualitatively – there was no restriction of diffusion, the measured diffusion coefficient was  $= 1.89-2.1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , ASL-perfusion was  $\geq 470 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ . In the 3<sup>rd</sup> group (n = 22), the presence of diffusion restriction was noted, the measured diffusion coefficient was  $< 1.79 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ . ASL-perfusion was not required in this group of patients, the results were false positive.

**Conclusions.** Magnetic resonance imaging of the kidneys using diffusion-weighted images and ASL-perfusion makes it possible to determine morphofunctional renal disorders without the use of invasive techniques, as well as to predict the outcome in each group of patients.

### References

1. Arapova O.V., Rodionov V.V., Shutov A.M. *Problema rannei diagnostiki ostrogo povrejdeniya pochek u onkologicheskikh bolnyh* [The problem of early diagnosis of acute kidney injury in cancer patients]. *Ulyanovsky meditsynsky i biologicheskyy jurnal*, 2014, no. 1, pp. 24–30.

2. Evseev A.N. *Patent na izobretenie RU 2 231 298. Neinvazivnyy sposob prognozirovaniya razryvov pochek pri gemorragicheskoi lihoradke s pochechnym sindromom* [Non-invasive method for predicting renal ruptures in hemorrhagic fever with renal syndrome]. Patent RF, no. 2 231298, 2004.

3. Shanin V. Y. *Patofiziologiya kriticheskoyh sostoyaniy* [The pathophysiology of critical illness]. 3<sup>rd</sup> ed. St. Petersburg, 2021, 440 p.

4. Carol A., Shneider M., Friedli I. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging to assess diffuse renal pathology: a systematic review and statement paper. *Nephrol Dial Transplant*, 2018. vol. 33, pp. 29–40. DOI: 10.1093/ndt/gfy163.

5. Hueper K., Rong S., Gutberlet M. et al. T2 relaxation time and apparent diffusion coefficient for noninvasive assessment of renal pathology after acute kidney injury in mice: comparison with histopathology. *Invest Radiol.*, 2013, vol. 12, pp. 834–842. DOI: 10.1097/RLI.0b013e31829d0414.

6. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group, *Kidney inter*, 2012, 138 p.
7. Łagosz P., Biegus J., Urban S., Zymliński R. Renal Assessment in Acute Cardiorenal Syndrome. *Biomolecules*, 2023, vol. 2. DOI: 10.3390/biom13020239.
8. Mukherjee S., Bhaduri S., Harwood R., Murray P. et al. Multiparametric MRI based assessment of kidney injury in a mouse model of ischemia reperfusion injury. *Sci Rep.*, 2024. vol. 14, p. 19922. DOI: 10.1038/s41598-024-70401-x.
9. Srisavat N., Hoste E., Kellum J. Modern classification of acute kidney injury. *Blood purification*, 2010, vol. 29, pp. 300–307. DOI: 10.1159/000280099.
10. Susantitaphong P., Cruz DN., Cerda J. et al. Acute Kidney Injury Advisory Group of the American Society of Nephrology. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.*, 2013, vol. 8, pp. 1482–1493. DOI: 10.2215/CJN.00710113.
11. Wilson FP., Shashaty M., Testani J. et al. Automated electronic alerts for acute kidney injury: a single-blind, parallel-group, randomized controlled trial. *Lancet*, 2015. vol. 385, pp. 1966–1974. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60266-5.
12. Zhiyan F., Jiamei J., Chen X. et al. Construction and validation of prognostic models in critically ill patients with sepsis-associated acute kidney injury: interpretable machine learning approach. *Journal of Translational Medicine*, 2023. vol. 21. DOI: 10.1186/s12967-023-04205-4.

---

**YULIYA Yu. SHKURATOVA – Post-Graduate Student, Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy with a course of Additional Professional Education, Smolensk State Medical University, Russia, Smolensk (juliyamilosh@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0153-6040>).**

**TATIANA G. MOROZOVA – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy with a course of Additional Professional Education, Smolensk State Medical University, Russia, Smolensk (t.g.morozova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4983-5300>).**

---

**Формат цитирования:** Шкуратова Ю.Ю., Морозова Т.Г. Обоснование выполнения магнитно-резонансной томографии почек пациентам в критических состояниях [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica*. 2024. № 4. С. 14–21. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/4/2>. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-4-14-21.

И.А. БАРЫШНИКОВ, Ю.Д. УДАЛОВ, П.В. СЫЧЕВ,  
Е.В. МАЯКОВА, Т.Ю. МАЛЬЦЕВА, А.А. АКРАМОВА

### АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИМПОРТОЗАМЕЩЕННОГО РАДИОФАРМПРЕПАРАТА 18F-ПСМА ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ\*

**Ключевые слова:** отечественные радиофармпрепараты, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, рак предстательной железы, 18F-ПСМА.

Одним из самых распространенных видов радионуклидных исследований, играющих все большую роль в онкологии, является позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией. Самым значимым и перспективным радиофармпрепаратом в радионуклидной диагностике рака предстательной железы является 18F-ПСМА. Высокая чувствительность и специфичность данного радиофармпрепарата для рака простаты обусловлены простатспецифическим мембранным антигеном, который является вторым типом трансмембранного гликопротеида, имеющим высокую экспрессию в эндотелиальных клетках при неоангиогенезе.

**Цель** – разработка отечественного импортозамещенного радиофармпрепарата 18F-ПСМА, изготовленного в системе Федерального медико-биологического агентства России с использованием отечественных субстанций и вспомогательных веществ.

**Материалы и методы.** Синтезы проведены на модуле Fastlab GE Healthcare. Данный модуль неоднократно использовался для изготовления радиофармпрепарата 18F-ПСМА-1007 с помощью оригинальных кассет АВХ. Набор реактивов состоял из флакона с прекурсором 18F-ПСМА-1007, флакона с диметилсульфоксидом для растворения прекурсора, флакона с раствором тетрабутиламмония в этаноле. Дополнительные флаконы, используемые вне кассеты и подключаемые с помощью соединительных трубок с иглами, содержали растворы этанола с концентрациями 5 и 30%, фосфатный буферный раствор. Для выделения фтора-18 использовался картридж QMA (четвертичный метиламмоний). Для выделения и очистки конечного продукта использовались последовательно подключаемые экстракционные картриджи PS-H<sup>+</sup> и C18. Расходные материалы включали «скелет» с поворотными клапанами, корпус, трехгорлую колбу-реактор, стеклянные флаконы, соединительные трубки, переходники.

**Результаты.** Процесс синтеза радиофармпрепарата на отечественных реактивах проходил аналогично оригинальному. Были проведены сравнительный анализ графиков протекания синтезов, сравнительный анализ активности и выхода радиофармацевтических лекарственных препаратов, изготовленных из отечественных и импортных реагентов, оценка радиохимической чистоты. Физиологическое и патологическое распределение отечественного радиофармпрепарата, а также его сравнение с оригинальным препаратом проведены в клинической части исследования, в ходе которого побочных действий и нежелательных явлений у пациентов не отмечалось.

**Выводы.** Радиофармацевтический лекарственный препарат, изготовленный из отечественных реактивов с применением адаптированной технологии для оригинальной кассеты, по всем показателям качества идентичен оригинальному и соответствует утвержденным нормативным значениям.

**Введение.** Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), совмещенная с компьютерной томографией (КТ), – один из самых часто используемых методов радионуклидной диагностики, который приобретает все большее значение в онкологии [13, 14, 18].

\* Работа выполнена в рамках государственного задания ФМБА России, регистрационный № НИОКТР 1022111100008-5-3.2.21.

Широкое применение ПЭТ/КТ в современной клинической медицине позволяет неинвазивно выявлять патологические процессы на ранней стадии, стадировать их и оценивать эффективность лечения [11].

Современное развитие методов радионуклидной диагностики тесно связано с разработкой новых селективных радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП), а также усовершенствованием техники регистрации излучения и последующего постпроцессинга полученных данных. Новейшие методики сопоставления диагностических изображений (fusion) позволяют одновременно оценивать биохимические (метаболические) процессы, которые отличаются в нормальных и патологических тканях, с морфологической картиной, полученной в ходе КТ или магнитно-резонансной томографии (МРТ), причем зачастую морфологические изменения видны позже метаболических [9, 15, 17].

Потенциал ПЭТ в значительной степени определяется арсеналом доступных радиофармпрепаратов. Именно селективные РФЛП с избирательной точкой приложения позволяют изучать такие различные процессы, как клеточный метаболизм, лиганд-рецепторные взаимодействия, экспрессия генов и т.д. [2, 5, 16].

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин и занимает 2-е место (после рака легкого), а его доля составляет 13,5%. Численность больных РПЖ в мире, состоявших на учете 5 лет, достигла 3,7 млн чел. (96,7 на 100 тыс. населения) [1, 8].

На начальных этапах диагностики РПЖ применяются пальцевое ректальное исследование, анализ уровня простатспецифического антигена в сыворотке крови и трансректальное ультразвуковое исследование. Для подтверждения диагноза и определения дальнейшей тактики лечения проводится биопсия с забором 12 биоптатов из разных анатомических областей предстательной железы. Для оценки местной распространенности опухолевого процесса используется мультипараметрическая МРТ. Это обусловлено высокой разрешающей способностью метода, наилучшим межтканевым контрастом и широким набором импульсных последовательностей. Несмотря на применение перечисленных диагностических методов, около трети случаев клинически значимых форм РПЖ остаются невыявленными [2]. Кроме того, для выявления отдаленных метастазов метод МРТ не всегда применим за счет большого времени сканирования и сложности оценки некоторых анатомических областей (например, легких) [10].

Одним из самых значимых и перспективных РФЛП в ПЭТ/КТ-диагностике РПЖ является <sup>18</sup>F-ПСМА. Высокая чувствительность и специфичность данного РФЛП именно для рака простаты обусловлены простатспецифическим мембранным антигеном (ПСМА), который является вторым типом трансмембранного гликопротеида, имеющим высокую экспрессию в эндотелиальных клетках при неоангиогенезе. Использование ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ПСМА позволяет выявлять даже опухоли и метастазы небольших размеров при уровне сывороточного простатспецифического антигена < 1,5 нг/мл [7].

Преимуществом <sup>18</sup>F-ПСМА перед другими РФЛП на основе ПСМА (например, <sup>68</sup>Ga-ПСМА) является его меньшая экскреция почками, более выраженный метаболизм в печени, за счет чего снижается количество выявлений ложноположительных участков гиперфиксации по ходу мочевыделительной системы, что является критически важным при местных рецидивах. Кроме различной экскреции <sup>18</sup>F-ПСМА, при сравнении с <sup>68</sup>Ga-ПСМА, имеет почти вдвое больший период

полураспада (109 и 68 мин соответственно), что, несомненно, имеет решающее значение с утилитарной точки зрения [6, 12, 19].

В последние годы также возрастает интерес к изучению практических аспектов использования  $^{18}\text{F}$ -ПСМА в диагностике других злокачественных новообразований, например рака почки, так как почечно-клеточная карцинома также имеет высокую экспрессию второго типа трансмембранного гликопротеида [20].

Принимая во внимание сказанное, очевидно, что в современных реалиях разработка, изготовление и внедрение в клиническую медицину эффективных и безопасных отечественных РФЛП является приоритетной задачей, решение которой позволит своевременно и достоверно диагностировать злокачественные новообразования у населения, что в дальнейшем сохранит его здоровье и предотвратит экономические потери от раннего прекращения их трудовой деятельности [3–4].

**Цель** – анализ клинического применения отечественного импортозамещенного диагностического РФЛП  $^{18}\text{F}$ -ПСМА, изготовленного в системе Федерального медико-биологического агентства России с использованием отечественных субстанций и вспомогательных веществ. Для ее достижения были поставлены следующие задачи: изготовить отечественный аналог  $^{18}\text{F}$ -ПСМА, оценить его эффективность и безопасность, сравнить с оригинальным препаратом, изучить свойства и клинические характеристики.

**Материалы и методы.** Использование одноразовых кассет обеспечивает чистые и воспроизводимые операции на протяжении всего синтеза. Синтезы проведены на модуле Fastlab GE Healthcare. Данный модуль неоднократно использовался для изготовления РФЛП  $^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007 с помощью оригинальных кассет АВХ. В процессе разработки подобран набор реактивов, аналогичных зарубежным, синтез проведен по той же схеме реакции, что и для оригинальной кассеты (рис. 1).

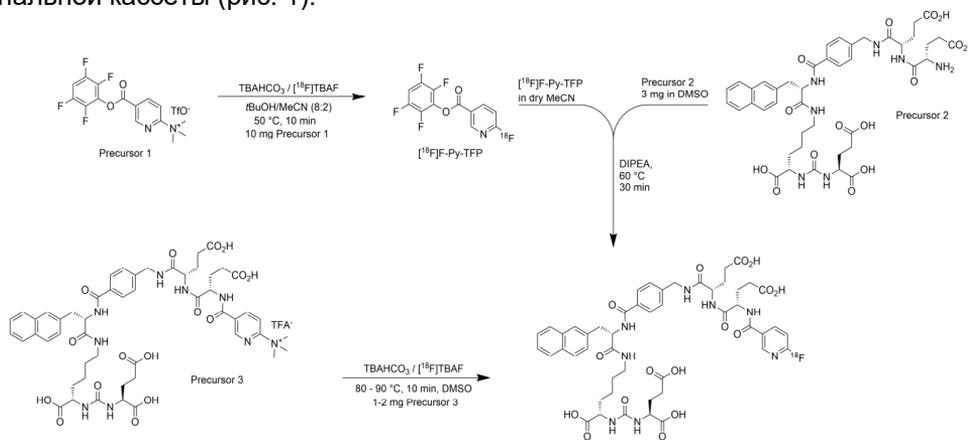


Рис. 1. Последовательность синтеза  $^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007 и реактивы (ТВА-НСО<sub>3</sub>: Tetrabutylammoniumhydrogencarbonate. TBAF: Tetrabutylammoniumfluoride. tBuOH: tert-butanol. MeCN: Acetonitril. F-Py-TFP: 6-Fluoropyridine-3-carboxylic acid 2,3,5,6-tetrafluorophenyl ester. DIPEA: Diisopropylethylamine. DMSO: Dimethylsulfoxide)

Набор реактивов состоял из флакона с прекурсором  $^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007, флакона с диметилсульфоксидом для растворения прекурсора, флакона с раствором тетрабутиламмония в этаноле. Дополнительные флаконы, используемые вне кассеты и подключаемые с помощью соединительных трубок с иглами, содержали растворы этанола с концентрациями 5 и 30%, фосфатный

буферный раствор. Для выделения фтора-18 использовался картридж QMA (четвертичный метиламмоний). Для выделения и очистки конечного продукта использовались последовательно подключенные экстракционные картриджи PS-H<sup>+</sup> и C18.

Расходные материалы включали «скелет» с поворотными клапанами, корпус, трехгорлую колбу-реактор, стеклянные флаконы, соединительные трубки, переходники.

Контроль качества изготовленного препарата проводили по методикам, разработанным для РФЛП на основе зарубежной кассеты.

Показатели качества, которые проверялись для экспериментального препарата, изготовленного из отечественных реактивов, включали:

- описание;
- объемную активность;
- радионуклидную чистоту и подлинность по радионуклиду;
- радиохимическую чистоту;
- подлинность по химической структуре и химические примеси;
- водородный показатель (рН);
- остаточные органические растворители.

Следующим этапом, после проверки и контроля качества, полученного отечественного РФЛП, стал анализ клинического применения на 21 пациенте для оценки физиологического и патологического распределения препарата. Осуществлен сравнительный анализ с оригинальным зарубежным препаратом. Клиническое применение проходило в соответствии с требованиями приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации №1218н от 12 ноября 2020 г. Всеми пациентами было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Применение препарата проведено в соответствии с инструкцией в рекомендуемых дозах; побочных эффектов не отмечалось.

**Результаты и их обсуждение.** Процесс синтеза РФЛП на отечественных реактивах проходил аналогично оригинальному, не было замечено никаких отклонений и нарушений технологического процесса. Был проведен сравнительный анализ графиков протекания синтезов с использованием оригинальной кассеты и отечественного набора реактивов (рис. 2 и 3).

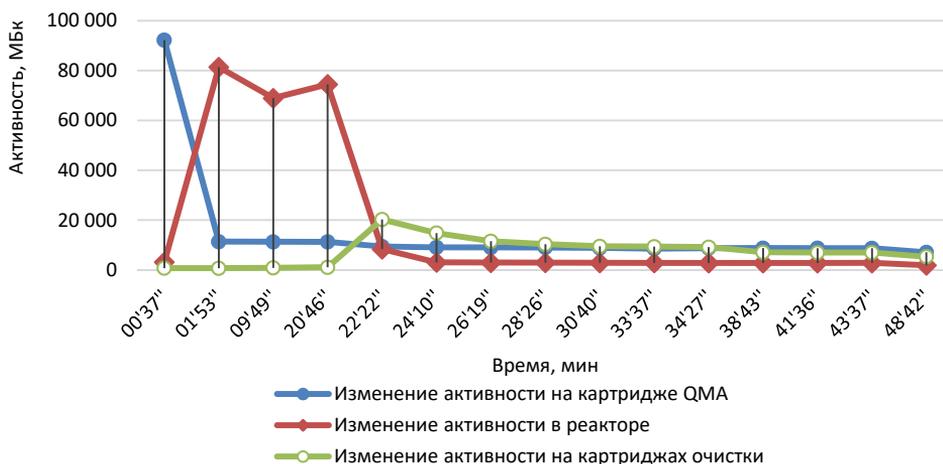


Рис. 2. График процесса синтеза на кассете ABX



Рис. 3. График процесса синтеза с использованием отечественного набора реактивов

Графики подтвердили практически полное сходство результатов экспериментальных синтезов с оригинальными.

Активность и выход для двух серий экспериментальных синтезов с отечественными реактивами представлен в табл. 1.

Таблица 1

Активность и выход РФЛП

Показатель	Серия РФЛП	
	20230614	20230818
Активность на начало синтеза, МБк	79 500	87 200
Активность на конец синтеза, МБк	37 150	25 200
Выход, %	47	29

Время выхода отечественного РФЛП идентично времени выхода стандартного образца F-ПСМА-1007 и времени выхода РФЛП, изготовленного с помощью оригинальной кассеты.

Радиохимическая чистота для препарата серии 20230614 составила 92,4% (рис. 4).

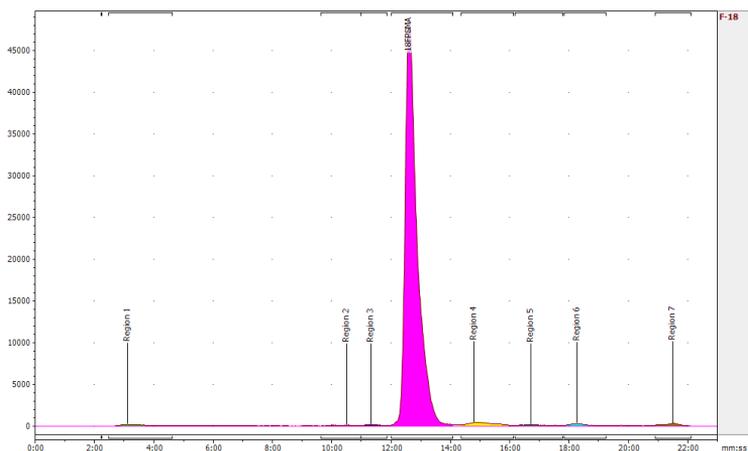


Рис. 4. Радиохимическая чистота для препарата серии 20230614 (Region – «область» примесей)

Требования по нормативной документации к радиохимической чистоте не менее 91%.

Выход для трех серий экспериментальных синтезов с отечественными реактивами, в сравнении с выходом на оригинальных кассетах, представлен в табл. 2. При использовании зарубежных кассет было отмечено, что на выход синтеза влияет количество входящей активности: при больших значениях на начало синтеза выход уменьшается. Для кассет на отечественных реактивах также прослеживается данная закономерность.

Таблица 2

**Сравнительный анализ активности и выхода РФЛП, изготовленных из отечественных и импортных реагентов**

Показатель	Серия РФЛП					
	на отечественных реактивах			на кассетах АВХ		
	20230614	20230505	20230830	20220304/1	20220709	20220429
Активность на начало синтеза, МБк	79 500	114 500	143 800	100 400	139 500	92 100
Активность на конец синтеза, МБк	37 150	42 700	55 200	39 800	65 300	51 200
Выход, %	47	37,3	38	39,6	46,8	55,6

Средний выход синтеза на кассетах с отечественными реактивами составляет 35–50%, из чего можно сделать вывод о сходимости и повторяемости выхода изготовления РФЛП на модуле синтеза Fastlab между оригинальными кассетами и кассетами собственной сборки на отечественных реактивах.

Для подтверждения идентичности синтезов РФЛП из отечественных и импортных реагентов необходимо четкое соблюдение технологического процесса и условий синтеза.

Протокол контроля качества на примере серии 20230614 представлен в табл. 3.

Таблица 3

**Протокол исследования № 45**

«18F-ПСМА-1007»			
Серия №20230614		Время изготовления: 14 ч 25 мин	
		Дата изготовления: 14 июня 2023 г.	
Показатель	Метод	Норма	Фактическое значение
Описание	Визуальный	Прозрачный, бесцветный или слегка желтоватый раствор	Прозрачная, бесцветная жидкость
Подлинность	А. Гамма-спектрометрия. Б. Радиометрия	Гамма спектр имеет линию 0,511±0,02 Мэв. Активность F-18 уменьшается с периодом полураспада 105–115 мин	Гамма спектр имеет линию 0,510 Мэв. Активность уменьшается с периодом полураспада 110,4 мин
Объемная активность	Радиометрия	От 100 до 3000 МБк/мл	367
pH	Потенциометрия	От 4,5 до 8,5 ед. pH	7,65
Радиохимическая чистота	Радиометрия, ВЭЖХ	≥ 91,0 %	92,4
ТВА	ТСХ	≤ 2,6 мг/мл	Не обнаружен
Содержание этанола	Газовая хроматография	≤ 10% или ≤ 2,5 г/дозу	0,9
Содержание DMSO	Газовая хроматография	≤ 5000 мкг/мл	1,7

Окончание табл. 3

Показатель	Метод	Норма	Фактическое значение
Стерильность	Инструкция по стерилизации и контролю стерильности радиофармацевтических препаратов для внутривенного введения, радиоизотопных генераторов и нерадиоактивных реагентов для получения радиофармацевтических препаратов, утвержденная МЗ СССР 01.03.1990	Стерильный	Стерилизовано
Упаковка		Препарат порциями с активностью от 100 до 3000 МБк на установленную дату и время изготовления помещают в стерильные флаконы для лекарственных средств вместимостью 15 мл, закупоренные пробками резиновыми медицинскими типа 1-1, обжатые колпачками алюминиевыми. На флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной. Флаконы помещают в защитный контейнер для радиоактивных веществ. К флакону прилагают паспорт	Упаковано. Соответствует
Срок годности		12 ч с даты и времени изготовления	Соответствует
Заключение: «18F-ПСМА-1007», серия № 20230614 требованиям соответствует			

Физиологическое и патологическое распределение отечественного РФЛП, а также его сравнение с оригинальным препаратом проведены в клинической части исследования и в данной статье продемонстрированы на двух клинических случаях.

**Клинический случай № 1.** Оценка физиологического распределения отечественного РФЛП (рис. 5). Пациент Т., 61 г. Диагноз: С61 Рак предстательной железы T3aN0M0, III ст. Проведена дистанционная лучевая терапия (ДЛТ, протонная терапия) в декабре 2021 г., андрогендепривационная терапия. Стабилизация онкопроцесса. 3 кл. гр.

Из рис. 5 видно, что в обоих случаях происходит аналогичное физиологическое распределение 18F-ПСМА-1007 в слюнных и слезных железах, почках, печени, а также умеренная гиперфиксация в селезенке, почках и тонкой кишке, без явной визуальной разницы между зарубежным и отечественным препаратами.

На рис. 6 представлены совмещенные ПЭТ/КТ результаты обследования указанного пациента с использованием зарубежного и отечественного препаратов.

Как видно из рис. 6, количественные показатели (SUV) в печени и селезенке в сопоставимых областях интереса у отечественного и зарубежного препаратов практически идентичны.

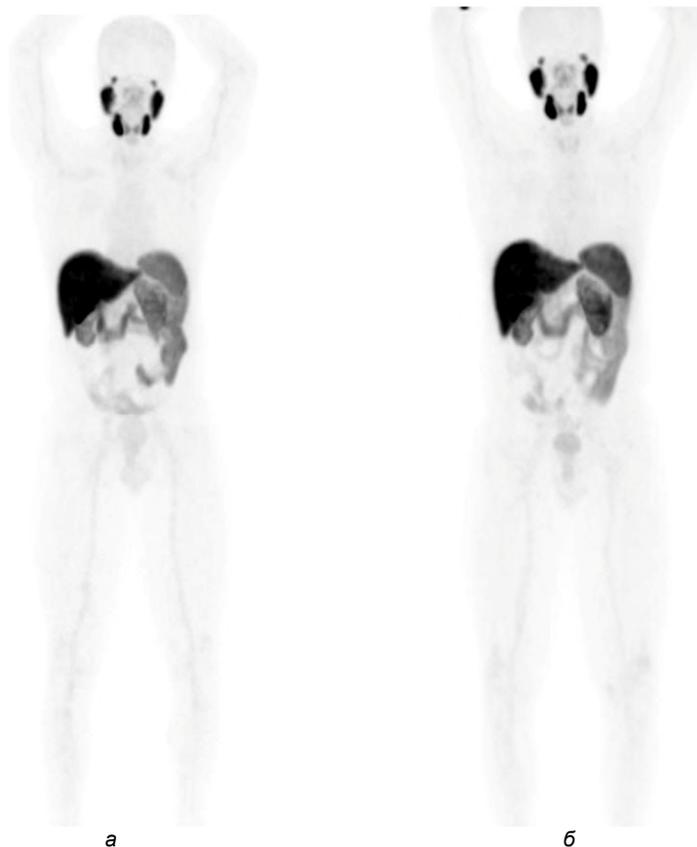


Рис. 5. Реконструированные суммирующие изображения ПЭТ во фронтальной плоскости в проекции максимальной интенсивности (MIP); сканограммы всего тела с захватом нижних конечностей и головы: а – зарубежный препарат; б – отечественный препарат

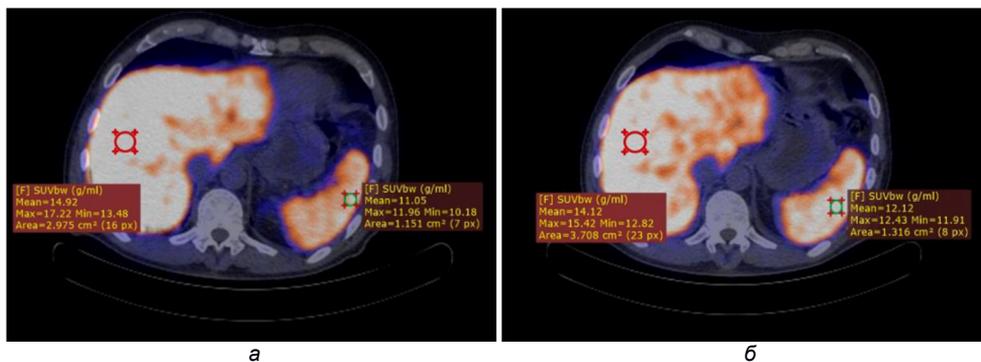


Рис. 6. ПЭТ/КТ в аксиальной плоскости на уровне верхнего этажа брюшной полости: а – зарубежный препарат; б – отечественный препарат

**Клинический случай № 2.** Оценка патологического распределения отечественного РФЛП. Пациент С. 70 лет. Диагноз: С61 Рак предстательной железы. Каstrationно-резистентный рак предстательной железы pT4NoM0, IV стадия с прорастанием в стенку таза справа. Двухсторонняя орхэпидидимэктомия проведена 05.09.2019. В процессе гормонотерапии (Бикалутамид) пациент находится с 2019 г. Стабилизация зафиксирована в январе 2024 г. Состояние после курса протонной лучевой терапии СОД 70Гр.

В 2022 г. этому пациенту было выполнено исследование МРТ органов малого таза и ПЭТ/КТ 18F-ПСМА-1007 (зарубежным препаратом) (рис. 7).

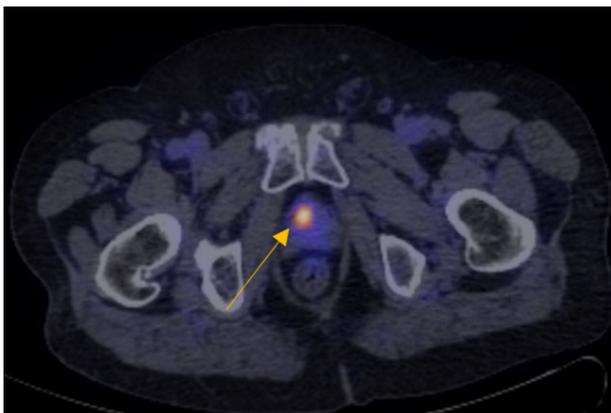


Рис. 7. ПЭТ/КТ в аксиальной плоскости (зарубежный препарат). Определяется зона гиперфиксации РФЛП, соответствующая ранее выявленной на МРТ зоне с патологическим сигналом (отмечено стрелкой)

На МРТ (рис. 8) определяется гипоинтенсивная зона на T2-взвешенных изображениях, расположенная в правых отделах простаты, с патологическим ограничением диффузии в данной области (PI-RADS 5, v2.1).

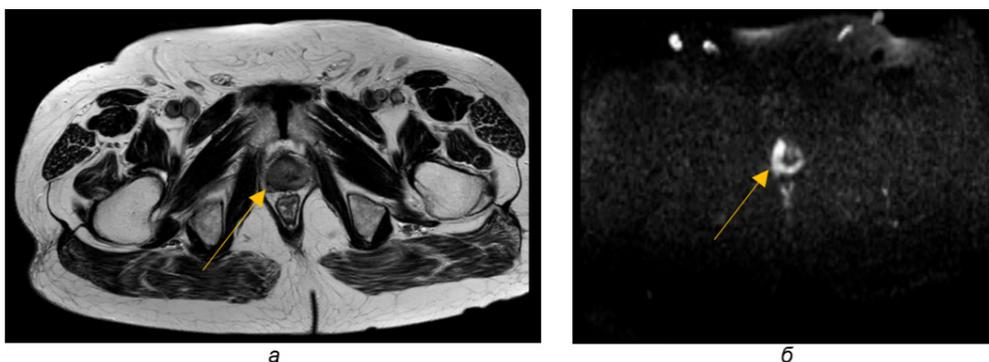


Рис. 8. МРТ в аксиальной проекции, T2-ВИ (а) и DWI (б) (2022 г.). Определяется объемное образование с патологической рестрикцией диффузии, расположенное преимущественно в правых отделах (отмечено стрелками)

В 2024 г. данному пациенту были проведены повторные исследования МРТ и ПЭТ/КТ. Снимки представлены на рис. 9 и 10.



Рис. 9. МРТ в аксиальной проекции, T2-ВИ (а) и DWI (б) (2024 г.).  
Сохраняется объемное образование с патологической рестрикцией диффузии (отмечено стрелками)

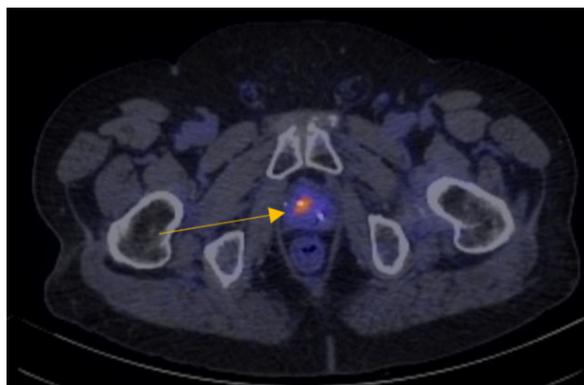


Рис. 10. ПЭТ/КТ в аксиальной плоскости (отечественный препарат).  
Сохраняется зона гиперфиксации РФЛП, соответствующая ранее выявленной на МРТ и ПЭТ/КТ зоне с патологическим сигналом и гиперэкспрессией ПСМА (отмечено стрелкой)

На рис. 9 и 10 отчетливо видно, что гиперэкспрессия РФЛП в ткани опухоли простаты без существенных различий между отечественным и зарубежным препаратами.

**Выводы.** 1. РФЛП, изготовленный из отечественных реактивов с применением адаптированной технологии для оригинальной кассеты, по всем показателям качества идентичен оригинальному и соответствует утвержденным нормативным значениям.

2. При проведении анализа клинического применения во всех случаях определялось идентичное физиологическое и патологическое распределение отечественного и зарубежного РФЛП.

3. При применении препарата в соответствии с рекомендациями по проведению исследований ПЭТ/КТ побочных действий и нежелательных явлений у пациентов не отмечалось.

#### Литература

1. Аксель Е.М., Матвеев В.Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР // Онкоурология. 2019. Т. 15, № 2. С. 15–24. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24.

2. Зуков Р.А., Вязьмин В.В., Чанчикова Н.Г. Диагностические возможности ПЭТ/КТ с 18F-ПСМА у пациентов с подозрением на рак предстательной железы // Эффективная фармакотерапия. 2022. Т. 18, № 13. С. 6–10. DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-13-6-10.
3. Кодина Г.Е., Малышева А.О. Контроль качества радиофармацевтических препаратов в медицинских организациях // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017. № 1(18). С. 88–92.
4. Оценка точности определения радиохимической чистоты радиофармпрепаратов с использованием сканера хроматограмм / Н.С. Божко, С.Ю. Антропов, С.В. Коростин и др. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2014. Т. 59, № 4. С. 58–66.
5. ПЭТ/КТ-визуализация рака предстательной железы. Современные варианты радиофармпрепаратов / Долбов А.Л., Станжевский А.А., Майстренко Д.Н. и др. // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2021. Т. 4, № 2. С. 23–36. DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-2-23-36.
6. Румянцев П.О. Возрастающая роль методов функциональной визуализации для навигации дистанционной радиотерапии и брахитерапии на примере рака предстательной железы // Digital Diagnostics. 2021. Т. 2, № 4. С. 488–497. DOI: 10.17816/DD96197.
7. Современные возможности ПЭТ/КТ в диагностике рака предстательной железы / В.В. Вязьмин, Р.А. Зуков, Н.Г. Чанчикова и др. // Сибирский онкологический журнал. 2021. Т. 20, № 5. С. 115–122. DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-115-122.
8. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2022. 239 с.
9. Сцинтиграфия скелета при оценке ответа метастазов рака предстательной железы на андрогенную депривационную терапию / С.П. Миронов, Е.И. Василенко, П.М. Чолак и др. // Вестник рентгенологии и радиологии. 2021. Т. 102, № 4. С. 232–239. DOI: 10.20862/0042-4676-2021-102-4-232-239.
10. Abdulla R., Ahmed M. MRI Limitations: the Main Aspects and reSolving Techniques. In: Indian Journal of Applied Research, 2020, vol. 10(9), pp. 71–73.
11. Anand S.S., Singh H., Dash A.K. Clinical Applications of PET and PET-CT. *Med J Armed Forces India*, 2009, vol. 65(4), pp. 353–358. DOI: 10.1016/S0377-1237(09)80099-3.
12. Chandekar K.R., Singh H., Kumar R. et al. Comparison of 18 F-PSMA-1007 PET/CT With 68 Ga-PSMA-11 PET/CT for Initial Staging in Intermediate- and High-Risk Prostate Cancer. *Clin Nucl Med.*, 2023, vol. 48(1), pp. e1–e8. DOI: 10.1097/RLU.0000000000004430.
13. Gallach M., Mikhail Lette M., Abdel-Wahab M. et al. Addressing Global Inequities in Positron Emission Tomography-Computed Tomography (PET-CT) for Cancer Management: A Statistical Model to Guide Strategic Planning. *Med Sci Monit.*, 2020, vol. 26, e926544. DOI: 10.12659/MSM.926544.
14. International Association of Cancer Registries (GLOBOCAN). Available at: [http://www.iacr.com/fr/index.php?option=com\\_content&view=article&id=101&Itemid=578](http://www.iacr.com/fr/index.php?option=com_content&view=article&id=101&Itemid=578).
15. Kostakoglu L., Coleman M., Leonard J.P. PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J Nucl Med.*, 2002, vol. 43(8), pp. 1018–1027.
16. Krarup M.M.K., Fischer B.M., Christensen T.N. New PET Tracers: Current Knowledge and Perspectives in Lung Cancer. *Semin Nucl Med.*, 2022, vol. 52(6), pp. 781–796. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2022.05.002.
17. Mountz J.M., Liu H.G., Deutch G. Neuroimaging in cerebrovascular disorders: measurement of cerebral physiology after stroke and assessment of recovery. *Semin Nucl Med.*, 2003, vol. 33, pp. 56–60.
18. Perini E.A., Skopchenko M., Hong T.T. et al. Pre-feasibility Study for Establishing Radioisotope and Radiopharmaceutical Production Facilities in Developing Countries. *Curr Radiopharm.*, 2019, vol. 12(3), pp. 187–200. DOI: 10.2174/1874471012666190328164253.
19. Rowe S.P., Drzezga A., Neumaier B. et al. Prostate-Specific Membrane Antigen-Targeted Radiohalogenated PET and Therapeutic Agents for Prostate Cancer. *J Nucl Med.*, 2016 Oct, vol. 57(Suppl. 3), pp. 90S–96S. DOI: 10.2967/jnumed.115.170175.
20. Sadaghiani M.S., Baskaran S., Gorin M.A. et al. Utility of PSMA PET/CT in Staging and Re-staging of Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Nucl Med.*, 2024, vol. 65(7), pp. 1007–1012. DOI: 10.2967/jnumed.124.267417.

---

**БАРЫШНИКОВ ИВАН АНАТОЛЬЕВИЧ** – кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог блока топометрической подготовки протонного и фотонного центра, Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии, Россия, Димитровград (baryshnikovia@fnkcr.io.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8903-6012>).

**УДАЛОВ ЮРИЙ ДМИТРИЕВИЧ** – доктор медицинских наук, генеральный директор, Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии, Россия, Димитровград; профессор кафедры онкологии и лучевой диагностики, Ульяновский государственный университет, Россия, Ульяновск (Vmp@fvcmrmail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9739-8478>).

**СЫЧЕВ ПЕТР ВЛАДИМИРОВИЧ** – начальник центра ядерной медицины, врач-радиолог, Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии, Россия, Димитровград (sychevpetr@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3965-4661>).

**МАЯКОВА ЕЛЕНА ВИКТОРОВНА** – заместитель генерального директора по медицинской части, главный врач, Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии, Россия, Димитровград (mayakovaev@fvcmrfmba.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5551-818X>).

**МАЛЬЦЕВА ТАТЬЯНА ЮРЬЕВНА** – начальник отдела контроля и обеспечения качества радиоизотопной продукции центра ядерной медицины, Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии, Россия, Димитровград (maltsevata@fvcmrfmba.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6809-5961>).

**АКРАМОВА АННА АНДРЕЕВНА** – врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики центра ядерной медицины, Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии, Россия, Димитровград (akramova.an@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6632-0723>).

Ivan A. BARYSHNIKOV, Yuri D. UDALOV, Petr V. SYCHEV,  
Elena V. MAYAKOVA, Tatyana Yu. MALTSEVA, Anna A. AKRAMOVA

#### ASPECTS OF THE CLINICAL USE OF THE IMPORT-SUBSTITUTED RADIOPHARMACEUTICAL AGENT 18F-PSMA IN PROSTATE CANCER

**Key words:** domestic radiopharmaceutical agents, positron emission tomography combined with computed tomography, prostate cancer, 18F-PSMA.

One of the most common types of radionuclide studies, which are gaining traction in oncology, is positron emission tomography combined with computed tomography. The most significant and promising radiopharmaceutical agent in the radionuclide diagnosis of prostate cancer is 18F-PSMA. A high sensitivity and specificity of this radiopharmaceutical agent for prostate cancer are due to the prostate-specific membrane antigen, which is the second type of transmembrane glycoprotein with a high expression in endothelial cells during neoangiogenesis.

**The purpose** is to develop a domestic import-substituted radiopharmaceutical agent 18F-PSMA, manufactured in the system of the Federal Medical and Biological Agency of Russia using domestic substances and excipients.

**Materials and methods.** The syntheses were carried out on the Fastlab GE Healthcare module. This module has been repeatedly used to manufacture the radiopharmaceutical agent 18F-PSMA-1007 using original ABX cassettes. The reagent kit consisted of a vial with the precursor 18F-PSMA-1007, a vial with dimethyl sulfoxide for dissolving the precursor, and a vial with a solution of tetrabutylammonium in ethanol. Additional vials used outside the cassette and connected by connecting tubes with needles contained ethanol solutions with concentrations of 5 and 30%, a phosphate buffer solution. A QMA (quaternary methylammonium) cartridge was used to isolate fluorine-18. Sequentially connected PS-H<sup>+</sup> and C18 extraction cartridges were used to isolate and purify the final product. Consumables included a «skeleton» with rotary valves, a housing, a three-necked reactor flask, glass vials, connecting tubes and adapters.

**Results.** The process of synthesizing a radiopharmaceutical agent using domestic reagents was similar to the original one. A comparative analysis of the synthesis charts, a comparative analysis of the activity and yield of RFP made from domestic and imported reagents, and an assessment of radiochemical purity were carried out. The physiological and pathological distribution of the domestic radiopharmaceutical agent, as well as its comparison to the original drug, were carried out in the clinical part of the study, during which no side effects and adverse events were noted in patients.

**Conclusions.** The radiopharmaceutical preparation made from domestic reagents using adapted technology for the original cassette is identical to the original in all quality indicators and corresponds to approved regulatory values.

#### References

1. Aksel' E.M., Matveev V.B. *Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy mochevykh i muzhskikh polovykh organov v Rossii i stranakh byvshego SSSR* [Statistics of malignant neoplasms of the urinary and male genital organs in Russia and the countries of the former USSR]. *Onkourologiya*, 2019, vol. 15, no. 2, pp. 15–24. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24.

2. Zukov R.A., Vyaz'min V.V., Chanchikova N.G. *Diagnosticheskie vozmozhnosti PET/CT s 18B-PSMA u patsientov s podozreniem na rak predstatei'noi zhelezy* [Diagnostic capabilities of PET/CT with 18B-PSMA in patients with suspected prostate cancer]. *Effektivnaya farmakoterapiya*, 2022, vol. 18, no. 13, pp. 6–10. DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-13-6-10.
3. Kodina G.E., Malysheva A.O. *Kontrol' kachestva radiofarmatsevticheskikh preparatov v meditsinskikh organizatsiyakh* [Quality control of radiopharmaceuticals in medical organizations]. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*, 2017, no. 1(18), pp. 88–92.
4. Bozhko N.S., Antropov C.Yu., Korostin S.V. et al. *Otsenka tochnosti opredeleniya radiokhimicheskoi chistoty radiofarmpreparatov s ispol'zovaniem skanera khromatogramm* [Assessment of the accuracy of determining the radiochemical purity of radiopharmaceuticals using a chromatogram scanner]. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'*, 2014, vol. 59, no. 4, pp. 58–66.
5. Dolbov A.L., Stanzhevskii A.A., Maistrenko D.N. et al. *PET/CT-vizualizatsiya raka predstatei'noi zhelezy. Sovremennyye varianty radiofarmpreparatov* [PET/CT imaging of prostate cancer. Modern versions of radiopharmaceuticals]. *Onkologicheskii zhurnal: lucheovaya diagnostika, lucheovaya terapiya*, 2021, vol. 4, no. 2, pp. 23–36. DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-2-23-36.
6. Rumyantsev P.O. *Vozrastayushchaya rol' metodov funktsional'noi vizualizatsii dlya navigatsii distantsionnoi radioterapii i brakhiterapii na primere raka predstatei'noi zhelezy* [The increasing role of functional imaging methods for navigation of external beam radiotherapy and brachytherapy using the example of prostate cancer]. *Digital Diagnostics*, 2021, vol. 2, no. 4, pp. 488–497. DOI: 10.17816/DD96197.
7. Vyaz'min V.V., Zukov R.A., Chanchikova N.G. et al. *Sovremennyye vozmozhnosti PET/CT v diagnostike raka predstatei'noi zhelezy* [Modern capabilities of PET/CT in the diagnosis of prostate cancer]. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*, 2021, vol. 20, no. 5, pp. 115–122. DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-115-122.
8. Kaprin A.D., Starinskii V.V., Shakhzadova A.O., eds. *Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi nasele niyu Rossii v 2021 godu* [The state of cancer care for the population of Russia in 2021]. Moscow, 2022, 239 p.
9. Mironov S.P., Vasilenko E.I., Cholak P.M. et al. *Stsintigrafiya skeleta pri otsenke otveta metastazov raka predstatei'noi zhelezy na androgennuyu deprivatsionnuyu terapiyu* [Skeletal scintigraphy in assessing the response of prostate cancer metastases to androgen deprivation therapy]. *Vestnik rentgenologii i radiologii*, 2021, vol. 102, no. 4, pp. 232–239. DOI: 10.20862/0042-4676-2021-102-4-232-239.
10. Abdulla R., Ahmed M. MRI Limitations: the Main Aspects and reSolving Techniques. *Indian Journal of Applied Research*, 2020, vol. 10(9), pp. 71–73.
11. Anand S.S., Singh H., Dash A.K. Clinical Applications of PET and PET-CT. *Med J Armed Forces India*, 2009, vol. 65(4), pp. 353–358. DOI: 10.1016/S0377-1237(09)80099-3.
12. Chandekar K.R., Singh H., Kumar R. et al. Comparison of 18 F-PSMA-1007 PET/CT With 68 Ga-PSMA-11 PET/CT for Initial Staging in Intermediate- and High-Risk Prostate Cancer. *Clin Nucl Med.*, 2023, vol. 48(1), pp. e1–e8. DOI: 10.1097/RLU.00000000000004430.
13. Gallach M., Mikhail Lette M., Abdel-Wahab M. et al. Addressing Global Inequities in Positron Emission Tomography-Computed Tomography (PET-CT) for Cancer Management: A Statistical Model to Guide Strategic Planning. *Med Sci Monit.*, 2020, vol. 26, e926544. DOI: 10.12659/MSM.926544.
14. International Association of Cancer Registries (GLOBOCAN). Available at: [http://www.iacr.com/fr/index.php?option=com\\_content&view=article&id=101&Itemid=578](http://www.iacr.com/fr/index.php?option=com_content&view=article&id=101&Itemid=578).
15. Kostakoglu L., Coleman M., Leonard J.P. PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J Nucl Med.*, 2002, vol. 43(8), pp. 1018–1027.
16. Krarup M.M.K., Fischer B.M., Christensen T.N. New PET Tracers: Current Knowledge and Perspectives in Lung Cancer. *Semin Nucl Med.*, 2022, vol. 52(6), pp. 781–796. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2022.05.002.
17. Mountz J.M., Liu H.G., Deutch G. Neuroimaging in cerebrovascular disorders: measurement of cerebral physiology after stroke and assessment of recovery. *Semin Nucl Med.*, 2003, vol. 33, pp. 56–60.
18. Perini E.A., Skopchenko M., Hong T.T. et al. Pre-feasibility Study for Establishing Radioisotope and Radiopharmaceutical Production Facilities in Developing Countries. *Curr Radiopharm.*, 2019, vol. 12(3), pp. 187–200. DOI: 10.2174/1874471012666190328164253.
19. Rowe S.P., Drzezga A., Neumaier B. et al. Prostate-Specific Membrane Antigen-Targeted Radiohalogenated PET and Therapeutic Agents for Prostate Cancer. *J Nucl Med.*, 2016 Oct, vol. 57(Suppl 3), pp. 90S–96S. DOI: 10.2967/jnumed.115.170175.
20. Sadaghiani M.S., Baskaran S., Gorin M.A. et al. Utility of PSMA PET/CT in Staging and Re-staging of Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Nucl Med.*, 2024, vol. 65(7), pp. 1007–1012. DOI: 10.2967/jnumed.124.267417.

---

**IVAN A. BARYSHNIKOV** – Candidate of Medical Sciences, Radiologist, Topometric Preparation Unit, Proton and Photon Center, Federal Scientific Clinical Center for Medical Radiology and Oncology, Russia, Dimitrovgrad (baryshnikov@fnkcrio.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8903-6012>).

**YURI D. UDALOV** – Doctor of Medical Sciences, Director General, Federal Scientific Clinical Center for Medical Radiology and Oncology, Russia, Dimitrovgrad; Professor, Department of Oncology and Radiation Diagnostics, Ulyanovsk State University, Russia, Ulyanovsk (Vmp@fvcmr-mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9739-8478>).

**PETR V. SYCHEV** – Head of the Nuclear Medicine Center, Radiologist, Federal Scientific Clinical Center for Medical Radiology and Oncology, Russia, Dimitrovgrad (sychevpetr@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3965-4661>).

**ELENA V. MAYAKOVA** – Deputy Director General for Medical Affairs, Chief Physician, Federal Scientific Clinical Center for Medical Radiology and Oncology, Russia, Dimitrovgrad (mayakovaev@fvcmrmba.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5551-818X>).

**TATYANA Yu. MALTSEVA** – Head of the Department for Quality Control and Assurance of Radioisotope Products of the Nuclear Medicine Center, Federal Scientific Clinical Center for Medical Radiology and Oncology, Russia, Dimitrovgrad (maltsevajt@fvcmrmba.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6809-5961>).

**ANNA A. AKRAMOVA** – Radiologist, Department of Radionuclide Diagnostics of the Center for Nuclear Medicine, Federal Scientific Clinical Center for Medical Radiology and Oncology, Russia, Dimitrovgrad (akramova.an@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6632-0723>).

**Формат цитирования:** Аспекты клинического применения импортозамещенного радиофармпрепарата <sup>18</sup>F-ПСМА при раке предстательной железы [Электронный ресурс] / И.А. Барышников, Ю.Д. Удалов, П.В. Сычев и др. // Acta medica Eurasica. 2024. № 4. С. 22–35. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/4/3>. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-4-22-35.

## МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОНКОЙ КИШКИ МЫШИ ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ОБЛУЧЕНИЯ С РАЗЛИЧНЫМИ ПОГЛОЩЕННЫМИ ДОЗАМИ

**Ключевые слова:** облучение, слизистая оболочка, тонкая кишка, ворсинка, крипта, энтероциты, клетки Панета.

Радиационно-индуцированное повреждение кишечника – типичное осложнение при облучении, может быть вызвано различными источниками излучения. Клиническое лечение на сегодняшний день заключается в симптоматической поддерживающей терапии, так как специфические стратегии лечения отсутствуют. Основной мишенью лучевого поражения являются эпителиальные клетки слизистой оболочки тонкой кишки. Изучение морфологических изменений и механизмов повреждения эпителиоцитов необходимо при разработке модели радиационного повреждения кишечника для дальнейшей оценки степени выраженности фармакологической коррекции. **Цель работы** – дать морфологическую оценку состояния эпителиальной ткани слизистой оболочки тонкой кишки мыши на 9-е сутки после однократного воздействия рентгеновского облучения при различных поглощенных дозах (6,5, 7 и 7,8 Гр).

**Материалы и методы.** Исследование проводили на половозрелых беспородных белых мышках-самцах массой тела 18–22 г ( $n = 50$ ). Острую лучевую болезнь моделировали при помощи рентгенотерапевтической установки РУМ-17. Животные трех опытных групп ( $n = 15$  каждая) получали одноразовое рентгеновское облучение с различными поглощенными дозами 6,5, 7 и 7,8 Гр соответственно. На 9-е сутки после облучения материал фиксировали по рутинной методике для трансмиссионной электронной микроскопии. Анализ поперечных срезов проводили с помощью светового микроскопа Score A1c камерой AxioCam ERc 5s и использованием морфометрической программы ZEN 2.3 с дальнейшей обработкой с помощью Microsoft Office Excel 2013.

**Результаты.** При воздействии облучения с различными поглощенными дозами на слизистую оболочку тонкой кишки мышей выявлены общие морфологические черты: снижение высоты и деформация ворсинок слизистой оболочки; снижение высоты энтероцитов от  $32,03 \pm 2,21 \mu\text{m}$  у интактных животных до  $22,86 \pm 0,51 \mu\text{m}$  (при 7 Гр); в криптах высота эпителиоцитов была без значимых изменений; единичные делящиеся клетки были расположены по всей глубине крипт; выявлено увеличение длины микроворсинок щеточной каемки на апикальной поверхности энтероцитов от  $0,89 \pm 0,01 \mu\text{m}$  до  $1,46 \pm 0,03 \mu\text{m}$  (при 7,8 Гр). Для сублетальной и летальной доз характерно незначительное расширение базальных частей крипт с профилями активно синтезирующих бокаловидных клеток, при поглощенной дозе 6,5 Гр аналогичные изменения более выражены. У всех животных опытных групп рыхлая соединительная ткань собственной пластинки слизистой оболочки обильно инфильтрирована лейкоцитами. На апикальных поверхностях ворсинок зоны экстррузии эпителиоцитов слабо выражены. Выявлено резкое снижение количества клеток Панета.

**Выводы.** На 9-е сутки после однократного воздействия рентгеновского облучения при поглощенных дозах 6,5, 7 и 7,8 Гр реактивные изменения эпителиальной ткани слизистой оболочки тонкой кишки носят неспецифический характер. Наиболее выраженные из них отмечены при поглощенной дозе 6,5 Гр. Снижение площади всасывающей поверхности слизистой оболочки приводит к нарушениям ее основной функции.

Лучевая терапия остается одним из эффективных способов лечения злокачественных опухолей, но нельзя игнорировать ее побочные эффекты на окружающие ткани. У 50% пациентов, прошедших лучевую терапию брюшной/тазовой области, наблюдается лучевой энтерит, при котором происходит хроническая дисфункция кишечника различной степени тяжести, что приводит к потере веса, обезвоживанию, диарее и инфекции [11]. Похожие симптомы наблюдали

у экспериментальных животных, которые являются моделями для изучения радиорезистентности тканей и апробации возможных радиопротекторов для клинической медицины и обеспечения безопасности военного труда [2, 5].

Эпителий тонкой кишки особенно чувствителен к радиации, так как содержит большое количество делящихся клеток и относится к обновляющимся клеточным популяциям [3]. Поэтому морфологические изменения слизистой оболочки тонкой кишки необходимо учитывать при экспериментальной оценке действия различных препаратов и при создании и детализации программ расчета эквивалентных доз при лучевой диагностике и терапии.

Структурно-функциональной единицей слизистой оболочки является комплекс крипта–ворсинка [3]. Стволовые клетки, расположенные в криптах, считаются источником всех типов клеток однослойного кишечного эпителия. Они дифференцируются в различные клеточные диффероны во время миграции по оси ворсинок. Стволовые клетки делятся и производят транзиторные амплифицирующие клетки, которые затем дифференцируются в клетки Панета, бокаловидные экзокриноциты, эндокринные клетки и каемчатые эпителиоциты кишечника [3, 16]. Каемчатые эпителиоциты поглощают питательные вещества, контактируют с микроорганизмами, функционируют как барьер и помогают координировать иммунные реакции, взаимодействуя с эндотелиоцитами сосудов. Плотные контакты эпителиальных клеток слизистой оболочки защищают ткани внутренней среды от потенциальных кишечных патогенов. Облучение нарушает целостность эпителия и других тканей слизистой оболочки, способствуя высвобождению воды, белков и электролитов в полость кишечника, а также увеличивает вероятность контакта с патогенными микроорганизмами. В слизистой оболочке тонкой кишки после облучения наблюдали гибель эпителиальных клеток, снижение количества крипт, укорочение ворсинок [4, 17, 18], большее количество бактериальных колоний в мезентериальных лимфатических узлах и более высокие концентрации FITC-декстрана в сыворотке крови и бактериального белка 16S в печени, что указывает на нарушение тканевого барьера и дисфункцию органа [10, 15, 19]. Все эти признаки также указывают на «старение» кишечника [19].

На дне крипт тощей и подвздошной кишки расположены клетки Панета. Их гранулы нейтрализуют соляную кислоту, расщепляют дипептиды до аминокислот и осуществляют антимикробную функцию [3, 9]. Обнаружено, что дифференцированные клетки Панета могут повторно войти в клеточный цикл после радиационного повреждения и стать источником регенерации энтероцитов, увеличив количество меченных клеток в течение 3-5 дней [6].

Степень воздействия проникающей радиации находится в прямой зависимости от количества поглощенной дозы и индивидуальных особенностей организма [1]. Поэтому важно ориентироваться в картине морфологических изменений, которые происходят в органе при различных поглощенных дозах.

**Цель исследования** – дать морфологическую оценку состояния эпителиальной ткани слизистой оболочки тонкой кишки мыши на 9-е сутки после однократного воздействия рентгеновского облучения при различных поглощенных дозах (6,5, 7 и 7,8 Гр).

**Материалы и методы исследования.** Половозрелые беспородные белые мыши-самцы массой тела 18–22 г ( $n = 50$ ) из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область) в течение двухнедельного карантина и на всем протяжении экспериментов содержались в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и пище. Все необходимые манипуляции с животными проводили с соблюдением принципов гуманного

обращения с животными в соответствии с международными стандартами по охране животных, используемых в научных целях. Исследование одобрено Этическим комитетом при Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, протокол № 267 от 19.07.2022 г. Животные были распределены на интактную ( $n = 5$ ) и три опытные группы ( $n = 15$  каждая), которые получили одноразовое рентгеновское облучение с различными поглощенными дозами 6,5, 7 и 7,8 Гр с помощью рентгенотерапевтической установки РУМ-17. Параметры облучения: направление – спина – грудь; облучение равномерное – благодаря вращению контейнеров, закрепленных на кимографе, с помещенными в них мышцами со скоростью 2 об./мин; кожно-фокусное расстояние – 50 см, напряжение – 180 кВ, сила тока – 14 мА, фильтр – 0,5 мм Cu + 1 мм Al, мощность дозы – 0,328 Гр/мин. Дозиметрический контроль осуществляли с помощью индивидуального дозиметра ИД-11. Животных облучали в первой половине дня.

Для морфологического анализа фрагменты тощей кишки фиксировали в 2,5%-м растворе глутарового альдегида на 1%-м фосфатном буфере с постфиксацией в 4%-м растворе тетраоксида осмия на 10%-м параформальдегиде на 9-е сутки после рентгеновского облучения с последующей заливкой в смесь эпоксидных смол Эпон-Аралдит по рутинной методике для трансмиссионной электронной микроскопии. Полутонкие срезы толщиной 1  $\mu\text{m}$  изготовлены на приборе Ultramicrotome РТ-РС (RMC Boeckeler, США) и окрашены 1%-м толудиновым синим. Фотографирование срезов и морфометрический анализ осуществляли с помощью светового микроскопа Score A1c камерой AxioCam ERc 5s и использованием морфометрической лицензионной программы ZEN 2.3. Для подсчета средних значений использовали пакет программ Microsoft Office Excel 2013. Определение статистической значимости различий средних величин проверяли с помощью  $t$ -критерия Стьюдента.

**Результаты исследования.** У интактных животных складчатость слизистой оболочки тонкой кишки представлена равномерным чередованием крипт и ворсинок. Высота ворсинок в тощей кишке мышей находится в пределах 200–300  $\mu\text{m}$ , глубина крипт составляет около 150  $\mu\text{m}$ . Однослойный столбчатый эпителий, покрывающий поверхность ворсинок, состоит из каемчатых энтероцитов и бокаловидных экзокриноцитов. Соотношение этих клеток составляет 6:1. Высота эпителиоцитов ворсинок составляет в среднем  $32,03 \pm 2,21 \mu\text{m}$ . Длина микроворсинок щеточной каемки –  $0,89 \pm 0,01 \mu\text{m}$  (таблица).

Цитометрические показатели эпителиоцитов тонкой кишки,  $\mu\text{m}$

Показатели	Группа мышей			
	интактная	первая опытная (доза облучения 6,5 Гр)	вторая опытная (доза облучения 7 Гр)	третья опытная (доза облучения 7,8 Гр)
Высота эпителиоцитов ворсинки	$32,03 \pm 2,21$	$23,15 \pm 1,12$	$22,86 \pm 0,51$	$31,91 \pm 0,52$
Высота эпителиоцитов крипт	$21,39 \pm 0,26$	$17,55 \pm 0,52$	$21,01 \pm 0,61$	$23,71 \pm 0,37$
Длина микроворсинок щеточной каемки	$0,89 \pm 0,01$	$1,29 \pm 0,01$	$1,25 \pm 0,03$	$1,46 \pm 0,03$

Эпителий крипт представлен столбчатыми эпителиоцитами высотой  $21,39 \pm 0,26 \mu\text{m}$ , бокаловидными экзокриноцитами и малодифференцированными клетками, находящимися на разных стадиях митотического цикла и этапов дифференцировки. Многочисленные митотически делящиеся клетки отмечены

в средней части крипт (рис. 1). Из высокодифференцированных клеток в криптах четко диагностируются клетки Панета – экзокриноциты с гранулами в апикальной части клетки и эндокриноциты с секреторными гранулами, расположенными в базальной части клетки. Количество клеток Панета в каждой крипте у интактных мышей составляет по 3–5 клеток.

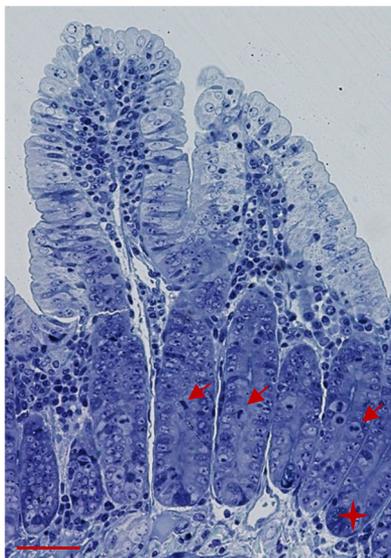


Рис. 1. Строение слизистой оболочки тонкой кишки интактной мыши. Стрелками показаны митозы. Клетка Панета на дне крипты (★). Полутонкий срез. Окр. 1%-м толуидиновым синим. Масштаб: 50  $\mu$ m

Животные первой опытной группы получили самую низкую в эксперименте дозу облучения – 6,5 Гр. На 9-е сутки после облучения на поперечном срезе стенки тощей кишки видны извитые профили складок слизистой оболочки. Почти в два раза снизилась высота ворсинок, значения глубины крипт близки к показателям нормы (рис. 2, а). Высота энтероцитов ворсинки составила  $23,15 \pm 1,12 \mu\text{m}$ , длина микроворсинок на апикальной поверхности –  $1,29 \pm 0,01 \mu\text{m}$ . В криптах высота эпителиоцитов составила  $17,55 \pm 0,52 \mu\text{m}$ , они широкие в основании. Базальные части крипт расширены, в них диагностируются профили активно секретирующих бокаловидных экзокриноцитов (рис. 2, б). В базальных частях крипт также можно наблюдать делящиеся клетки на разных стадиях митоза. В донюшках крипт клетки Панета не обнаружены.

При облучении с поглощенной дозой 7 Гр на 9-е сутки наблюдали снижение высоты ворсинок и деформацию их формы. Базальные части крипт местами умеренно расширены (рис. 3, а). На ворсинках и в криптах клетки расположены плотно друг к другу и имеют столбчатую форму, даже на дне крипт (рис. 3, б). Высота эпителиоцитов ворсинок  $22,86 \pm 0,51 \mu\text{m}$ . Длина микроворсинок щеточной каемки –  $1,25 \pm 0,03 \mu\text{m}$ . В криптах высота эпителиоцитов составила  $21,01 \pm 0,61 \mu\text{m}$ . Активно синтезирующих крупных бокаловидных экзокриноцитов визуально меньше по сравнению с предыдущей группой. Фигуры митозов преобладают на боковых поверхностях крипт. Клетки Панета не диагностируются.

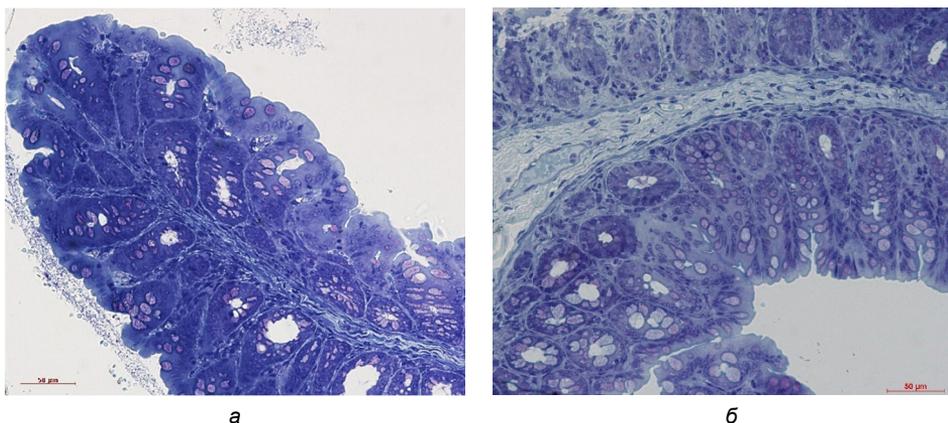


Рис. 2. Строение слизистой оболочки тонкой кишки мыши на 9-е сутки после воздействия однократным рентгеновским облучением с поглощенной дозой 6,5 Гр: а – складчатость слизистой оболочки; б – поперечные срезы крипт слизистой оболочки. Полутонкие срезы. Окр. 1%-м толуидиновым синим. Масштаб: 50 µм

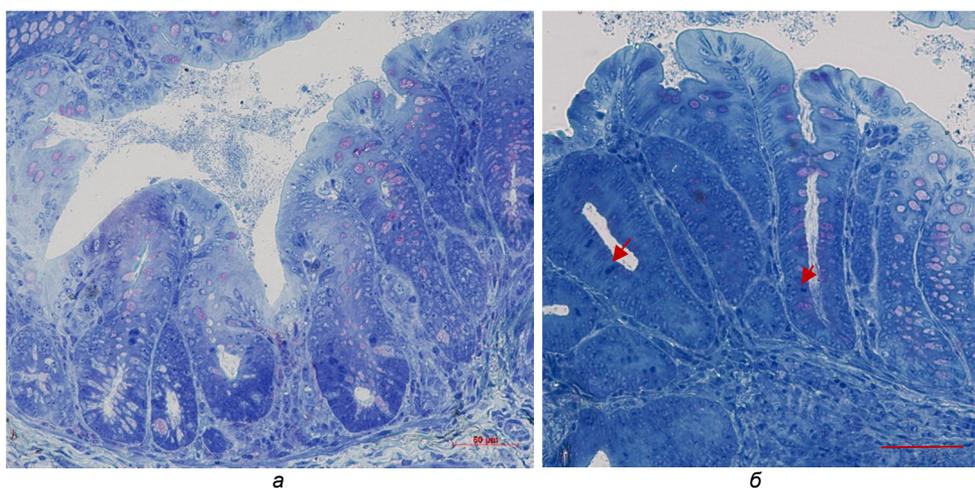


Рис. 3. Строение слизистой оболочки тонкой кишки мыши на 9-е сутки после воздействия однократным рентгеновским облучением с поглощенной дозой 7 Гр: а – деформация ворсинок, расширения крипт; б – локализация делящихся клеток. Полутонкий срез. Окр. 1%-м толуидиновым синим. Масштаб: 50 µм

Летальная поглощенная доза в эксперименте составила 7,8 Гр. На 9-е сутки после облучения морфологическая картина слизистой оболочки сохраняла свой характер: ворсинки соразмерны глубине крипт ( $\approx 120 \mu\text{m}$ ) (рис. 4, а). Высота энтероцитов близка к показателям нормы (таблица). В нижних отделах крипт можно наблюдать единичные делящиеся клетки (рис. 4, б). В эпителиоцитах крипт в ядрах конденсация хроматина более выражена, чем при других дозах. В донюшках крипт клетки Панета не обнаружены. Лимфатические капилляры, которые расположены в подслизистой основе, расширены и заполнены светлым гомогенным содержимым, что не наблюдали у мышей других опытных групп.

У всех животных опытных групп рыхлая соединительная ткань собственной пластинки слизистой оболочки обильно инфильтрирована лейкоцитами.

Между эпителиоцитами часто встречаются лимфоциты. У интактных животных межэпителиальные лимфоциты чаще расположены в зоне экструзии энтероцитов на апикальной поверхности ворсинки, но на 9-е сутки после облучения активного слушивания клеток не наблюдали.

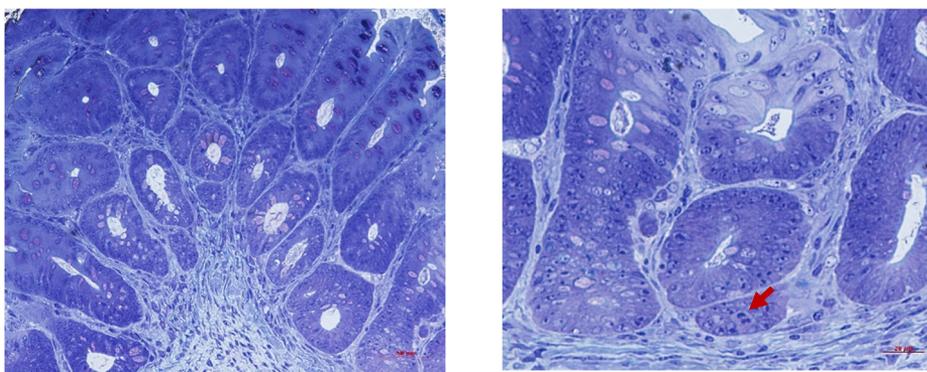


Рис. 4. Строение слизистой оболочки тонкой кишки мыши на 9-е сутки после воздействия однократным рентгеновским облучением с поглощенной дозой 7,8 Гр: а – деформация ворсинок; б – единичные митозы в базальной части крипты. Полутонкие срезы. Окр. 1%-м толуидиновым синим. Масштаб: А – 50  $\mu$ м, Б – 20  $\mu$ м

**Обсуждение.** Радиация вызывает окислительный стресс, повреждение ДНК и воспалительную реакцию в органах и тканях, также является одним из триггеров старения [19]. После облучения экспериментальных групп животных исследователи наблюдали истончение слоя слизистой оболочки, разрушение эпителиального барьера кишечника, дисбиоз, активацию иммунных клеток и разрушение эндотелия сосудов [15]. На 9-е сутки незначительно изменялся баланс между каемчатыми энтероцитами, обеспечивающими всасывание продуктов расщепления, и бокаловидными экзокриноцитами, которые синтезируют муцины – углеводно-протеиновые комплексы для пристеночного пищеварения. Больше крупных бокаловидных клеток в криптах отмечено при дозе 6,5 Гр. Апикальная часть таких экзокриноцитов значительно расширена и наполнена секретом. На ворсинках бокаловидные клетки выглядят более уплощенными, сжатыми по бокам каемчатыми эпителиоцитами, что согласуется с данными других исследователей [7]. Фазы секреции бокаловидных экзокриноцитов тесно функционально связаны с состоянием микроворсинок на апикальной поверхности энтероцитов. Наши результаты показали увеличение длины микроворсинок щеточной каемки в опытных группах животных пропорционально полученной поглощенной дозе. Современные разработки моделей культуры 2D-монослойных органоидов тонкой кишки, полученных непосредственно из клеток пациентов, позволят достоверно оценить процессы кишечного транспорта, таких как секреция факторов роста, гормонов и ионов, абсорбцию натрия и глюкозы на апикальных поверхностях энтероцитов человека и являются идеальной моделью *in vitro* для исследования регуляции функции апикального транспорта в энтероцитах человека [12].

Все авторы отмечают снижение высоты ворсинок и их деформацию. Мы также обнаружили сглаживание поверхности слизистой оболочки у животных всех опытных групп. Благодаря разработанной стохастической модели было доказано, что пальцеобразная форма ворсинок более жестко регулирует

возраст сдвигаются эпителиоциты по сравнению с плоскими и более короткими проекциями [13]. Значит, атрофия ворсинок нарушает регулируемый клеточный обмен, поддерживаемый ворсинками, и позволяет неэффективным старым клеткам дольше оставаться в эпителии кишечника, что усугубляет воспаление. По сравнению с другими органами пищеварения, тонкая кишка имеет чрезвычайно низкий риск онкогенеза и метастазирования рака от других злокачественных новообразований. Ученые высказали предположение, что жесткая регуляция сдвигания клеток ворсинками снижает эти риски за счет редукции старых, мутировавших клеток и избавления от них до их колонизации кишечного эпителия [13].

Кишечные стволовые клетки в криптах считаются источником всех клеток кишечника. Они дифференцируются в различные клеточные диффероны во время миграции вдоль оси ворсинок. Также был отмечен репаративный потенциал для клеток Панета на ранних сроках после облучения [6, 9]. На 9-е сутки после облучения, когда отмечена некоторая стабилизация реактивных изменений в органах кроветворения и иммунной защиты (красном костном мозге и селезенке), клетки Панета в криптах не идентифицировались, но единичные митотически делящиеся клетки были обнаружены. Наименьшее их количество отмечено у животных, получивших летальную дозу облучения.

В перспективе работа может быть продолжена на ультраструктурном уровне, который позволит оценить проницаемость эпителиального барьера, морфологию микроворсинок щеточной каемки, эпителиально-эндотелиальных отношений и состояние митохондрий, активность которых определяет направление дифференцировки стволовых клеток в энтероциты или экзокриноциты. Каемчатые эпителиоциты нуждаются в митохондриальном дыхании, а клетки Панета в основном гликолитические, поэтому переключение между гликолизом и окислительным фосфорилированием отражается на морфологии митохондрий и имеет решающее значение для перепрограммирования индуцированных плюрипотентных стволовых клеток [8]. Вместе такие результаты представляют собой комплексную модель, в которой основные сигнальные системы клетки сочетаются с метаболизмом и представляют митохондрии в качестве важного регулятора поддержания и дифференцировки стволовых клеток [16].

Значительный прогресс в снижении токсичности лучевой терапии был достигнут благодаря внедрению так называемых методов лечения с дозозависимым регулированием, которые позволяют точно доставлять луч излучения к органу-мишени. Знания морфологии и патофизиологии привели к улучшению понимания механизмов токсичности кишечника, вызванной радиацией, и к разработке новых диагностических стратегий и возможностей лечения [11].

Механизмы регенерации эпителиоцитов до сих пор окончательно не изучены, но было установлено, что, например, инактивация гена *Bach2* (белок-регулятор транскрипции) способствует регенерации кишечника, ускоряя восстановление ДНК в стволовых клетках после облучения и стимулируя пролиферацию эпителиоцитов [14].

Сочетание традиционных морфологических методов исследования на светооптическом и ультраструктурном уровнях с новейшими генно-молекулярными данными может обеспечить разработку необходимой терапевтической стратегии для лечения радиационно-индуцированного повреждения кишечника.

**Выводы.** При воздействии различных доз радиации на слизистую оболочку тощей кишки мышей в эксперименте выявлены общие морфологические черты, характерные для всех поглощенных доз эксперимента:

- снижение высоты и деформация ворсинок слизистой оболочки;
- снижение высоты энтероцитов на ворсинках слизистой оболочки по сравнению с показателями у интактных животных;
- увеличение длины микроворсинок щеточной каемки на апикальной поверхности энтероцитов пропорционально поглощенной дозе;
- в криптах высота эпителиоцитов была без значительных изменений;
- единичные делящиеся клетки были расположены по всей глубине крипт;
- в криптах клетки Панета не идентифицируются.

Таким образом, реактивные изменения эпителиоцитов слизистой оболочки тонкой кишки выражены при всех поглощенных дозах в эксперименте и носят неспецифический характер. Но наиболее выраженные из них свойственны слизистой оболочке тонкой кишки мышей, получивших дозу 6,5 Гр. Вероятно, такая поглощенная доза достаточна для негативных проявлений облучения, и в то же время летальность в данной опытной группе не так высока, как при дозе 7,8 Гр.

#### Литература

1. Галченко Л.И., Маточкин В.В. Лучевые осложнения при лучевой терапии. Иркутск: ИГМУ, 2015. 30 с.
2. Золотарева С.Н., Воронцова З.А., Жилыева О.Д. Оценка морфологических изменений слизистой оболочки тощей кишки в условиях модификации ионизирующего облучения // Вестник новых медицинских технологий. 2020. № 5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/3-8.pdf> (дата обращения: 29.10.2020).
3. Зуфаров К.А., Юлдашев А.Ю. Тонкая кишка // Руководство по гистологии. СПб.: СпецЛит, 2011. Т. 2. С. 121–145.
4. Миргородская О.Е. Динамика морфологических изменений в органах с различной радиорезистентностью на ранних сроках после облучения // Морфологические ведомости. 2024. Т. 32(1). ID-843. DOI: 10.20340/mv-mn.2024.32(1).843.
5. Экспериментальная оценка влияния бета-D-глюкана на выживаемость мышей при радиационном воздействии / Е.В. Мурзина, Г.А. Софронов, А.С. Симбирцев и др. // Медицинский академический журнал. 2020. Т. 20(2). С. 59–68. DOI 10.17816/MAJ34161.
6. Bankaitis E.D., Ha A., Kuo C.J., Magness S.T. Reserve stem cells in intestinal homeostasis and injury. *Gastroenterology*. 2018, vol. 155(5), pp. 1348–1361. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.016.
7. Becciolini A., Balzi M., Fabbrica D., Potten C.S. The effects of irradiation at different times of the day on rat intestinal goblet cells. *Cell Prolif.*, 1997, vol. 30, pp. 161–170. DOI: 10.1046/j.1365-2184.1997.00075.x.
8. Choi H.W., Kim J.H., Chung M.K. et al. Mitochondrial and metabolic remodeling during reprogramming and differentiation of the reprogrammed cells. *Stem Cells Dev.*, 2015, vol. 24, pp. 1366–1373. DOI: 10.1089/scd.2014.0561.
9. Cui C., Li L., Wu L. et al. Paneth cells in farm animals: current status and future direction. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 2023, vol. 14, p. 118. DOI: 10.1186/s40104-023-00905-5.
10. Du B., Yuan J., Ren Z.Q. et al. Effect of different doses of radiation on intestinal injury in NOD/SCID mice. *Journal of Chinese Academy of Medical Sciences*, 2018, vol. 40(1), pp. 7–12. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2018.01.002.
11. Hauer-Jensen M., Denham J.W., Andreyev, H.J.N. Radiation enteropathy-pathogenesis, treatment and prevention. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2014, vol. 11(8), pp. 470–479. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.46.
12. Haynes J., Palaniappan B., Crutchley J.M., Sundaram U. Regulation of enterocyte brush border membrane primary Na-absorptive transporters in human intestinal organoid-derived monolayers. *Cells*, 2024, vol. 13, p. 1623. DOI: 10.3390/cells13191623.
13. Kai Y. Intestinal villus structure contributes to even shedding of epithelial cells. *Biophys. J.*, 2021, vol. 120, pp. 699–710. DOI: 10.1016/j.bpj.2021.01.003.

14. Li M., Rao X., Tang P. et al. Bach2 deficiency promotes intestinal epithelial regeneration by accelerating DNA repair in intestinal stem cells. *Stem Cell Reports*, 2021, vol. 16. pp. 120–133. DOI: 10.1016/j.stemcr.2020.12.005.
15. Lu Q., Liang Y., Tian S. et al. Radiation induced intestinal injury: injury mechanism and potential treatment strategies. *Toxics*, 2023, vol. 11, p. 1011. DOI: 10.3390/toxics11121011.
16. Ludikhuize M.M., Gallego M.P., Xanthakis D. et al. Mitochondria Define intestinal stem cell differentiation downstream of a FOXO/Notch axis. *Cell Metabolism*, 2020, vol. 32, pp. 889–900. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.10.005.
17. Somozy Z., Horváth G., Telbisz Á. et al. Morphological aspects of ionizing radiation response of small intestine. *Micron*, 2002, vol. 33(2), pp. 167–178. DOI: 10.1016/s0968-4328(01)00013-0.
18. Venkateswaran K., Shrivastava A., Agrawala P.K. Mitigation of radiation-induced gastro-intestinal injury by the polyphenolic acetate 7,8-diacetoxy-4-methylthiocoumarin in mice. *Sci. Rep.* 2019, vol. 9, p. 14134. DOI: 10.1038/s41598-019-50785-x.
19. Zhao Yu, Zhang J., Han X., et al. Total body irradiation induced mouse small intestine senescence as a late effect. *J Radiat Res.*, 2019, vol. 60(4), pp. 442–450. DOI: 10.1093/jrr/rrz026.

---

**МИРГОРОДСКАЯ ОЛЬГА ЕВГЕНЬЕВНА – кандидат биологических наук, доцент кафедры гистологии с курсом эмбриологии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Россия, Санкт-Петербург (mirgolga@yandex.ru).**

---

Olga E. MIRGORODSKAYA

#### **MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF THE MOUSE SMALL INTESTINE MUCOSA AFTER A SINGLE IRRADIATION WITH VARIOUS ABSORBED DOSES**

**Key words:** irradiation, mucous membrane, small intestine, villus, crypt, enterocytes, Paneth cells.

*Radiation-induced intestinal damage is a typical complication of radiation exposure, it can be caused by various sources of radiation. Clinical treatment today consists of symptomatic supportive therapy, as there are no specific treatment strategies. The main target of radiation damage is the epithelial cells of the mucous membrane of the small intestine. The study of morphological changes and mechanisms of damage to epithelial cells is necessary when developing the model of radiation damage to the intestine for further assessment of the severity of pharmacological correction.*

**The purpose of the work** is to provide a morphological assessment to the state of the epithelial tissue in the mouse small intestine mucosa on the 9<sup>th</sup> day after a single exposure to X-ray radiation at various absorbed doses (6.5, 7 and 7.8 Gy).

**Materials and methods.** The study was performed on sexually mature white outbred male mice weighing 18–22 g (n = 50). Acute radiation sickness was simulated using the RUM-17 X-ray therapy unit. The animals of the three experimental groups (n = 15 each) received a single X-ray irradiation with different absorbed doses of 6.5, 7 and 7.8 Gy, respectively. On the 9<sup>th</sup> day after irradiation, the material was fixed according to a routine technique for transmission electron microscopy. The analysis of semifine sections was carried out using a Scope A1c light microscope with an AxioCam ERc 5s camera and using the ZEN 2.3 morphometric program with further processing using Microsoft Office Excel 2013.

**Results.** When exposed to radiation with different absorbed doses on the mucous membrane of the jejunum in mice, common morphological features were revealed: a decrease in the height and deformation of the mucous membrane villi; a decrease in the height of enterocytes from 32.03±2.21 μm in intact animals to 22.86±0.51 μm (at 7 Gy); in crypts, the height of epithelial cells had no significant changes; single dividing cells were located along the entire depth of the crypts; an increase in the length of the microvilli in the brush border on the apical surface of enterocytes from 0.89±0.01 μm to 1.46±0.03 μm (at 7.8 Gy) was revealed. Sublethal and lethal doses are characterized by a slight expansion of the basal parts of crypts with profiles of actively synthesizing goblet cells, in the absorbed dose of 6.5 Gy, similar changes are more pronounced. In all animals of the experimental groups, the loose connective tissue of the proper mucous plate is abundantly infiltrated by leukocytes. Epithelial cell extrusion zones are weakly expressed on the apical surfaces of the villi. A sharp decrease in the number of Paneth cells was revealed.

**Conclusions.** On the 9<sup>th</sup> day after a single exposure to X-ray radiation at absorbed doses of 6.5, 7 and 7.8 Gy, reactive changes in the epithelial tissue of the mucous membrane of the small intestine have a non-specific character. The most pronounced of them were noted at an absorbed dose of 6.5 Gy. A decrease in the absorbing surface of the mucous membrane results in disturbances of its basic function.

## References

1. Galchenko L.I., Matochkin V.V. *Lucevye oslozhneniya pri luchevoi terapii* [Radiation complications during radiation therapy]. Irkutsk, 2015, 30 p.
2. Zolotareva S.N., Vorontsova Z.A., Zhilyaeva O.D. *Otsenka morfologicheskikh izmenenii slizistoi obolochki toshchei kishki v usloviyakh modifikatsii ioniziruyushchego oblucheniya* [Evaluation of morphological changes in the jejunal mucosa under conditions of modified ionizing radiation]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*, 2020, no. 5. Available at: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/3-8.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16755.
3. Zufarov K.A., Yuldashev A.Yu. *Tonkaya kishka* [Small intestine]. In: *Rukovodstvo po gistologii* [Histology Guide]. St. Petersburg, SpetsLit Publ., 2011, vol. 2, pp. 121–145.
4. Mirgorodskaya O.E. *Dinamika morfologicheskikh izmenenii v organakh s razlichnoi radiorezistentnost'yu na rannikh srokakh posle oblucheniya* [Dynamics of morphological changes in organs with different radioresistance in the early stages after irradiation]. *Morfologicheskie vedomosti*, 2024, vol. 32(1), ID-843. DOI: 10.20340/mv-mn.2024.32(1).843.
5. Murzina E.V., Sofronov G.A., Simbirtsev A.S. et al. *Ekspperimental'naya otsenka vliyaniya beta-D-glyukana na vyzhivaemost' myshei pri radiatsionnom vozdeistvii* [Experimental evaluation of the effect of beta-D-glucan on the survival of mice exposed to radiation]. *Meditsinskii akademicheskii zhurnal*, 2020, vol. 20(2), pp. 59–68. DOI 10.17816/MAJ34161.
6. Bankaitis E.D., Ha A., Kuo C.J., Magness S.T. Reserve stem cells in intestinal homeostasis and injury. *Gastroenterology*. 2018, vol. 155(5), pp. 1348–1361. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.016.
7. Becciolini A., Balzi M., Fabbria D., Potten C.S. The effects of irradiation at different times of the day on rat intestinal goblet cells. *Cell Prolif.*, 1997, vol. 30, pp. 161–170. DOI: 10.1046/j.1365-2184.1997.00075.x.
8. Choi H.W., Kim J.H., Chung M.K. et al. Mitochondrial and metabolic remodeling during reprogramming and differentiation of the reprogrammed cells. *Stem Cells Dev.*, 2015, vol. 24, pp. 1366–1373. DOI: 10.1089/scd.2014.0561.
9. Cui C., Li L., Wu L. et al. Paneth cells in farm animals: current status and future direction. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 2023, vol. 14, p. 118. DOI: 10.1186/s40104-023-00905-5.
10. Du B., Yuan J., Ren Z.Q. et al. *Effect of different doses of radiation on intestinal injury in NOD/SCID mice*. *Journal of Chinese Academy of Medical Sciences*, 2018, vol. 40(1), pp. 7–12. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2018.01.002.
11. Hauer-Jensen M., Denham J.W., Andreyev H.J.N. Radiation enteropathy-pathogenesis, treatment and prevention. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2014, vol. 11(8), pp. 470–479. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.46.
12. Haynes J., Palaniappan B., Crutchley J.M., Sundaram U. Regulation of enterocyte brush border membrane primary Na-absorptive transporters in human intestinal organoid-derived monolayers. *Cells*, 2024, vol. 13, p. 1623. DOI: 10.3390/cells13191623.
13. Kai Y. Intestinal villus structure contributes to even shedding of epithelial cells. *Biophys. J.*, 2021, vol. 120, pp. 699–710. DOI: 10.1016/j.bpj.2021.01.003.
14. Li M., Rao X., Tang P. et al. Bach2 deficiency promotes intestinal epithelial regeneration by accelerating DNA repair in intestinal stem cells. *Stem Cell Reports*, 2021, vol. 16, pp. 120–133. DOI: 10.1016/j.stemcr.2020.12.005.
15. Lu Q., Liang Y., Tian S. et al. Radiation induced intestinal injury: injury mechanism and potential treatment strategies. *Toxics*, 2023, vol. 11, p. 1011. DOI: 10.3390/toxics11121011.
16. Ludikhuize M.M., Gallego M.P., Xanthakis D. et al. Mitochondria Define intestinal stem cell differentiation downstream of a FOXO/Notch axis. *Cell Metabolism*, 2020, vol. 32, pp. 889–900. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.10.005.
17. Somozy Z., Horváth G., Telbisz Á. et al. Morphological aspects of ionizing radiation response of small intestine. *Micron*, 2002, vol. 33(2), pp. 167–178. DOI: 10.1016/s0968-4328(01)00013-0.
18. Venkateswaran K., Shrivastava A., Agrawala P.K. Mitigation of radiation-induced gastrointestinal injury by the polyphenolic acetate 7,8-diacetoxy-4-methylthiocoumarin in mice. *Sci. Rep.* 2019, vol. 9, p. 14134. DOI: 10.1038/s41598-019-50785-x.
19. Zhao Yu, Zhang J., Han X. et al. Total body irradiation induced mouse small intestine senescence as a late effect. *J Radiat Res.*, 2019, vol. 60(4), pp. 442–450. DOI: 10.1093/jrr/rrz026.

---

**OLGA E. MIRGORODSKAYA** – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Department of the Histology with the Course of Embryology, Kirov Military Medical Academy, Russia, St. Petersburg ([mirgolga@yandex.ru](mailto:mirgolga@yandex.ru)).

---

**Формат цитирования:** *Миргородская О.Е.* Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки тонкой кишки мыши после однократного облучения с различными поглощенными дозами [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica*. 2024. № 4. С. 36–45. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/4/4>. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-4-36-45.

А.В. ПАВЛОВ, Н.А. ТЮМИНА, О.В. ЕРМАКОВА

**ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ ЭПИТЕЛИЯ БРОНХОВ КРЫС ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ХРОНИЧЕСКОГО НИЗКОИНТЕНСИВНОГО  $\gamma$ -ИЗЛУЧЕНИЯ\***

**Ключевые слова:** мерцательный эпителий, бронхи, мукоцилиарный транспорт, хроническое низкоинтенсивное  $\gamma$ -излучение.

Выявление реакций клеток и тканей на хроническое радиационное воздействие низкой интенсивности играет важную роль для оценки возможных биологических эффектов техногенных лучевых воздействий на организм.

**Цель исследования** – количественное изучение микроскопической структуры и двигательной активности эпителия бронхов крыс в условиях экспериментального воздействия хронического низкоинтенсивного  $\gamma$ -излучения.

**Материалы и методы.** С помощью цифровой технологии прижизненной регистрации показателей двигательной активности цилиарного аппарата в сочетании с методами световой и трансмиссионной электронной микроскопии изучены главные, долевые и сегментарные бронхи 18 крыс-самцов Вистар, подвергнутых экспериментальному хроническому  $\gamma$ -облучению на протяжении 21 суток (суммарные поглощенные дозы – 5 сГр и 50 сГр) и 9 контрольных животных, находившихся в условиях естественного радиационного фона. Определяли частоту в пласте основных типов эпителиоцитов и клеток с экспрессией Ki-67, размерные характеристики реснитчатых клеток.

**Результаты исследования.** Хроническое  $\gamma$ -облучение в малых дозах вызывает уменьшение частоты биения ресничек на 17–26% за счет удлинения фазы восстановления удара, рост на 23–29% содержания в эпителии дифференцированных клеточных форм и снижение частоты базальных (камбиальных) клеток в 2–2,5 раза. При электронной микроскопии в опыте обнаружено появление клеток с нарушенной ультраструктурой, участков межклеточного отека, экстрезии из пласта эпителиоцитов или их фрагментов.

Облучение в дозе 50 сГр вызывает снижение частоты экспрессирующих Ki-67 эпителиоцитов в 3–3,8 раза во всех типах бронхов. В субпопуляции базальных клеток обнаружено выраженное дозозависимое угнетение их пролиферации в главных и долевых бронхах и полную блокаду клеточного размножения в сегментарных бронхах.

**Выводы.** Хроническое низкоинтенсивное  $\gamma$ -облучение является потенциальным фактором риска, способным вызвать нарушение структуры и функции эпителиальной выстилки воздухоносных путей.

Прижизненная оценка частоты биения ресничек в сочетании с определением содержания Ki-67-позитивных эпителиоцитов может служить информативным методом биоиндикации эффектов малых доз ионизирующего излучения на организм.

**Введение.** Выявление реакций клеточных и тканевых систем на хроническое радиационное воздействие низкой интенсивности (диапазон поглощенных доз до 0,5 Гр) является актуальной задачей современной радиобиологии и экологической морфологии с позиций поиска адекватных моделей индикации эффектов малых доз ионизирующего излучения и прогнозирования на их основе возможных биологических эффектов техногенных лучевых воздействий на организм [2, 14]. Полученные экспериментальные данные о чувствительности цилиарного аппарата популяций реснитчатых эпителиоцитов трахеи и маточных труб

\* Исследования выполнены в рамках госзадания по теме «Действие ионизирующего излучения и факторов нерадиационной природы на биологические объекты и биогенная миграция тяжелых естественных радионуклидов» ИБ ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (№ 122040600024-5).

к хроническому лучевому воздействию низкой интенсивности (поглощенные дозы 5 и 50 сГр) свидетельствуют о целесообразности проведения дальнейших углубленных гистофизиологических исследований данных клеточных систем на основе сочетания высокоскоростной прижизненной микровидеоосъемки с современными методами световой и электронной микроскопии [5, 7].

В рамках разработки этого направления эпителиальная выстилка бронхов мелких лабораторных животных является перспективной и до настоящего времени неизученной тканевой системой регистрации биологических эффектов малых доз ионизирующего излучения. Наряду с оценкой двигательной активности цилиарного аппарата реснитчатых клеток, потенциальными индикаторами низкоинтенсивного лучевого воздействия могут также являться параметры клеточного обновления и дифференцировки эпителиального пласта, включая характеристики субпопуляций бокаловидных клеток (единственного источника слизи в бронхах), камбиальных и промежуточных элементов.

**Цель исследования** – количественное изучение микроскопической структуры и двигательной активности эпителия бронхов половозрелых крыс в условиях экспериментального воздействия на организм хронического низкоинтенсивного  $\gamma$ -излучения.

**Материалы и методы.** Опыты выполнены на 27 крысах-самцах линии Вистар массой 200–250 г, разделенных на три равные группы: контрольную и две опытных (№ 1 и № 2). Моделирование хронического облучения проводилось по стандартной методике в условиях специализированного вивария Института биологии Коми НЦ Уральского отделения РАН. Радиационное воздействие осуществляли с помощью установки хронического облучения «Фотон-1» от источника  $^{137}\text{Cs}$ . Животные помещались в зону облучения круглосуточно с перерывами на кормление и уборку помещения. Дозовая нагрузка на организм определялась мощностью экспозиционной дозы и сроками содержания в условиях облучения; измерения проводили радиометром ДКГ-02У «Арбитр» (Россия, НПО «Доза»). В опытных группах № 1 и № 2 при мощности дозы 0,1 и 0,9 мГр/ч и длительности экспозиции 21 сут поглощенные дозы составили соответственно 0,05 и 0,5 Гр. Контрольные крысы содержались при естественном радиационном фоне в условиях, строго идентичных с подопытными.

Взятие материала для прижизненного и гистологического исследования проводили через 12–14 сут после окончания облучения у наркотизированных животных (уретановый наркоз, 1000 мг/кг, внутривенно). Правое легкое использовалось для прижизненного исследования, фрагменты левого легкого помещались в соответствующий фиксатор для гистологической обработки. После завершения взятия материала для исследования животные подвергались эвтаназии (декапитация). Все этапы экспериментов проведены в соответствии с отечественными нормативами и современными международными биоэтическими стандартами по работе с лабораторными животными (закключение этического комитета ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, протокол № 4 от 18.10.2016).

**Прижизненные наблюдения.** Двигательную активность цилиарного аппарата (ДАЦА) реснитчатого эпителия в главных, долевыми и сегментарных бронхах определяли *ex vivo* на тонких (до 1 мм) фрагментах легкого. Использована методика прямой видеорегистрации на программно-аппаратном комплексе НПО «Азимут» (Россия), включающем микроскоп Биомед-2 с термостойником, высокочастотную цифровую видеокамеру Sony XCD-U100 и персональный компьютер с установленным специализированным программным обеспечением

MOSFRO (v. 3). Электронный блок термостатирования обеспечивает в процессе микроскопии поддержание стабильной температуры  $32 \pm 0,5$  °С биоптата, помещаемого в питательную среду «Игла MEM для культур клеток», высокочастотная камера позволяет проводить черно-белую запись изображения до 120 кадров в секунду при различных увеличениях (объективы 40 и 100).

Компьютерный анализ видеофайлов проводили с помощью прикладной программы MOSFRO (v. 3), обеспечивающей автоматический расчет следующих показателей ДАЦА: частота биения ресничек (ЧБР), Гц; длительность фаз эффективного и восстановительного удара ресничек, мс.

**Световая микроскопия.** Для гистологического исследования легкие фиксировали в 10%-м нейтральном формалине и заливали в парафин, срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином с эозином и реактивом Шиффа с доокраской гематоксилином. Иммуногистохимическое выявление маркера клеточной пролиферации Ki-67 выполняли в парафиновых срезах с использованием моноклональных антител кролика CONFIRM ANTI-Ki-67 (Ventana Medical Systems, USA).

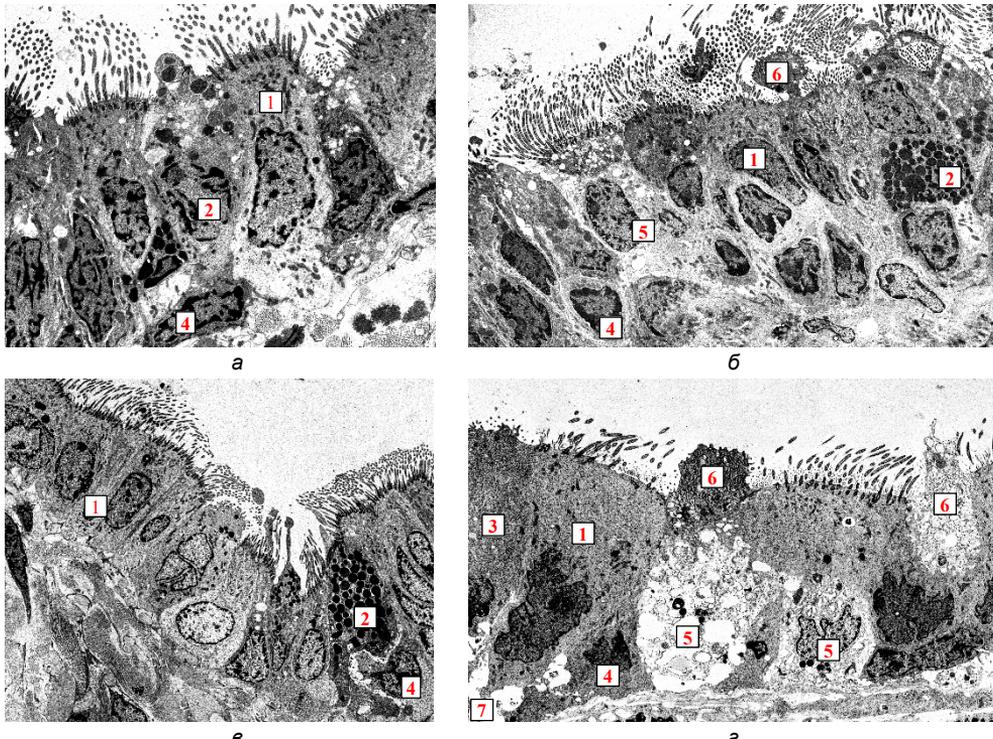
**Трансмиссионная электронная микроскопия** проводилась в Центре коллективного пользования электронной микроскопии Института биологии внутренних вод имени И.Д. Папанина РАН. Образцы фиксировали в 2,5%-м растворе глутарового альдегида, после постфиксации в 1%-м растворе четырехоксида осмия обезвоживали ацетоном, заливали в эпон и готовили ультратонкие срезы на ультратоме Leica-EMU6C. Ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом, просматривали и получали цифровые изображения на трансмиссионном электронном микроскопе JEM-1011, из отдельных кадров производили компьютерную реконструкцию участков эпителиального пласта.

**Морфометрия.** Количественные показатели определяли отдельно для главных (крупного калибра), долевых (среднего калибра) и сегментарных (малого калибра) бронхов. Частоту реснитчатых, бокаловидных, вставочных и базальных клеток в пласте рассчитывали на основании подсчета 1000 клеток у животного; индекс пролиферирующих клеток, меченых Ki-67, определяли на основании подсчета 500–1000 клеток у животного. При расчете частотных показателей использована прикладная программа «Универсальный гистологический счетчик» [4]. С гистологических препаратов делали цифровые фотографии (суммарное увеличение  $\times 1000$ ), на которых с помощью морфометрической программы ImageJ производили вычисление площадей сечения клеток и определение длины ресничек (100 реснитчатых клеток у животного).

Статистическую обработку проводили с помощью пакетов прикладных программ Microsoft Office Excel и Statistica 8.0. Количественные данные представляли в виде средней арифметической величины ( $\bar{X}$ ) и ее средней ошибки ( $S_{\bar{x}}$ ). Статистическую значимость отличий оценивали с помощью  $t$ -критерия Стьюдента для независимых выборок, различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования.** На уровне световой микроскопии отчетливых визуальных отличий между строением бронхиальной выстилки главных (крупного калибра), долевых (среднего калибра) и сегментарных (малого калибра) бронхов в контроле и опыте не выявлено. У облученных животных при трансмиссионной электронной микроскопии в эпителии всех отделов бронхиального дерева, наряду с морфологически неизменными реснитчатыми

эпителиоцитами, обнаруживаются клетки с морфологическими признаками повреждения (расширение цистерн эндоплазматической сети, деструкция оргanelл, вакуолизация цитоплазмы), появляются участки межклеточного отека, регулярно встречаются картины экструзии из пласта фрагментов эпителиоцитов и целых клеток (рисунок). Данные изменения наиболее выражены в опытной группе № 2 (поглощенная доза 50 сГр).



Фрагменты реконструкции эпителиальной выстилки главных (а, б) и сегментарных (в, г) бронхов в контроле (а, в)

и в опытной группе № 2 – поглощенная доза 50 сГр (б, г):

1 – реснитчатые; 2 – бокаловидные; 3 – щеточные (безреснитчатые); 4 – базальные клетки; 5 – эпителиоциты с морфологическими признаками повреждения;

6 – экструзия клеток (фрагментов клеток) из пласта; 7 – участки межклеточного отека.

Трансмиссионная электронная микроскопия, ув.  $\times 5000$

Количественные показатели структуры и функции эпителия бронхов разного калибра в контроле и после воздействия хронического низкоинтенсивного  $\gamma$ -излучения представлены в табл. 1.

**Реснитчатые клетки.** По сравнению с интактными животными содержание данного клеточного типа в пласте в обеих опытных группах достоверно возрастает в долевых (на 12–23%) и сегментарных (на 23–29%) бронхах ( $p < 0,05$ ). Средняя площадь сечения клеток у крыс опытных и контрольной групп значимо не изменена ( $p > 0,05$ ), однако в главных бронхах облученных крыс зарегистрировано снижение длины ресничек на 18–23% по сравнению с таковыми у животных контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Изучение двигательной

активности цилиарного аппарата продемонстрировало отчетливо выраженное уменьшение частоты биения ресничек (ЧБР) эпителия главных и долевого бронхов облученных крыс на 17–26%, выраженность эффекта не зависит от дозы ( $p > 0,05$ ). Фазовый анализ цикла биения ресничек показал, что наблюдаемое снижение ДАЦА обусловлено преимущественно увеличением продолжительности фазы возврата ресничек, наиболее значимо этот параметр возрастает при поглощенной дозе 5 сГр (на 40–47%) и в меньшей степени (+25%) – при дозе 50 сГр ( $p < 0,05$ ). Достоверное увеличение продолжительности фазы удара ресничек зарегистрировано только в главных бронхах при дозовой нагрузке 50 сГр (+32%,  $p < 0,05$ ).

Таблица 1  
Количественные показатели строения и функции эпителия бронхов крыс в контрольной и опытных группах ( $\bar{X} \pm s_x$ )

Показатель	Тип бронха	Значение показателя у крыс		
		контроль-ной группы	опытной группы № 1 (5 сГр)	опытной группы № 2 (50 сГр)
Содержание в пласте реснитчатых клеток, %	главный (крупный)	56,9±3,0	61,7±1,3	61,5±1,3
	долевой (средний)	63,4±2,4	71,0±1,3 <sup>1</sup>	78,1±1,8 <sup>1,2</sup>
	сегментарный (мелкий)	69,1±0,9	89,2±1,9 <sup>1</sup>	85,3±1,3 <sup>1</sup>
Средняя площадь сечения реснитчатых клеток, мкм <sup>2</sup>	главный (крупный)	69,2±2,9	69,9±4,9	68,9±3,3
	долевой (средний)	51,8±3,1	57,2±4,3	56,3±2,9
	сегментарный (мелкий)	44,4±3,2	52,4±3,5	47,6±1,4
Длина ресничек, мкм	главный (крупный)	3,8 ± 0,2	2,9 ± 0,1 <sup>1</sup>	3,1 ± 0,1 <sup>1</sup>
	долевой (средний)	3,1 ± 0,1	2,6 ± 0,1 <sup>1</sup>	3,2 ± 0,2
	сегментарный (мелкий)	2,6 ± 0,1	2,5 ± 0,2	2,8 ± 0,1
Частота биения ресничек, Гц	главный (крупный)	15,1±0,9	11,7±1,7 <sup>1</sup>	11,6±0,8 <sup>1</sup>
	долевой (средний)	13,8±0,7	10,1±0,2 <sup>1</sup>	11,5±0,6 <sup>1</sup>
	сегментарный (мелкий)	14,6±0,6	12,4±1,1	13,7±0,8
Длительность фазы эффективного удара ресничек, мс	главный (крупный)	27,3±1,6	30,0±1,0	36,1±1,8 <sup>1</sup>
	долевой (средний)	30,8±1,8	33,0±3,0	34,6±1,6
	сегментарный (мелкий)	27,8±1,3	25,8±1,0	24,3±1,5
Длительность фазы восстановительного удара ресничек, мс	главный (крупный)	41,5±2,6	57,9±3,5 <sup>1</sup>	51,4±0,4 <sup>1</sup>
	долевой (средний)	44,9±2,7	66,1±3,5 <sup>1</sup>	56,2±2,8 <sup>1</sup>
	сегментарный (мелкий)	43,3±1,9	55,8±6,5	50,3±6,9
Содержание в пласте бокаловидных клеток, %	главный (крупный)	16,8±2,0	22,1±0,9 <sup>1</sup>	24,7±0,6 <sup>1</sup>
	долевой (средний)	17,2±1,7	14,2±1,5	11,3±1,3 <sup>1</sup>
	сегментарный (мелкий)	6,1±1,4	4,7±0,5	4,5±0,9
Содержание в пласте базальных клеток, %	главный (крупный)	19,6±0,2	9,4±0,9 <sup>1</sup>	9,1±0,6 <sup>1</sup>
	долевой (средний)	11,7±0,9	8,3±1,0 <sup>1</sup>	5,9±1,0 <sup>1</sup>
	сегментарный (мелкий)	13,2±0,7	2,6±0,4 <sup>1</sup>	5,3±0,4 <sup>1</sup>
Содержание в пласте промежуточных (вставочных) базальных клеток, %	главный (крупный)	6,7±0,9	6,8±1,0	4,7±0,5 <sup>1</sup>
	долевой (средний)	7,7±1,1	6,5±1,0	4,7±0,7 <sup>1</sup>
	сегментарный (мелкий)	6,8±1,4	3,2±0,7 <sup>1</sup>	4,9±0,8

Примечания. <sup>1</sup> –  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой; <sup>2</sup> –  $p < 0,05$  по сравнению с опытной группой № 1 (5 сГр).

**Другие типы клеток.** Динамика содержания бокаловидных клеток в эпителии у облученных животных показала разнонаправленные тенденции: рост на 32–47% в главных бронхах и снижение на 17–34% в долевого бронхах ( $p < 0,05$ ). Наиболее отчетливые радиоиндуцированные изменения клеточного состава пласта выявлены в субпопуляции базальных эпителиоцитов всех типов бронхов: по сравнению с контролем у облученных животных их частота снижена в среднем в 2–2,5 раза ( $p < 0,05$ ), выраженность эффекта не зависит

от дозы. Концентрация промежуточных (вставочных) эпителиоцитов значительно снижена на 30–38% ( $p < 0,05$ ) в главных и долевых бронхах только при максимальной лучевой нагрузке (50 сГр).

**Пролиферация клеток.** Результаты определения процентного содержания клеток с экспрессией Ki-67 представлены в табл. 2. Низкоинтенсивное  $\gamma$ -излучение в дозе 50 сГр вызывает отчетливое снижение частоты пролиферирующих эпителиоцитов в 3–3,8 раза во всех типах бронхов ( $p < 0,05$ ). Отдельно проведенный расчет индекса меченых клеток применительно к субпопуляции базальных (камбиальных) элементов показал выраженное дозозависимое угнетение их пролиферации в главных и долевых бронхах ( $p < 0,05$ ) и полную блокаду клеточного размножения в сегментарных бронхах.

Таблица 2

Содержание эпителиоцитов с экспрессией Ki-67  
в контрольной и опытных группах ( $X \pm s_x$ )

Тип бронхов	Содержание эпителиоцитов с экспрессией Ki-67					
	в расчете на эпителиальный пласт, %			в расчете на субпопуляцию базальных клеток, %		
	в контрольной группе	в опытной группе № 1 (5 сГр)	в опытной группе № 2 (50 сГр)	в контрольной группе	в опытной группе № 1 (5 сГр)	в опытной группе № 2 (50 сГр)
Главный (крупный)	3,9±0,6	3,1±0,8	1,3±0,4 <sup>1</sup>	9,7±2,1	3,1±0,8 <sup>1</sup>	1,3±0,4 <sup>1</sup>
Долевой (средний)	2,7±0,5	1,5±0,3	0,8±0,2 <sup>1</sup>	5,9±1,9	2,4±0,9 <sup>1</sup>	1,5±0,6 <sup>1</sup>
Сегментарный (мелкий)	1,9±0,5	1,5±0,4	0,5±0,1 <sup>1,2</sup>	3,3±1,8	0	0

Примечания. <sup>1</sup> –  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой, <sup>2</sup> –  $p < 0,05$  по сравнению с опытной группой №1 (5 сГр).

**Обсуждение.** Результаты изучения ДАЦА эпителия бронхов согласуются с нашими более ранними данными об угнетающем эффекте хронического низкоинтенсивного  $\gamma$ -излучения в поглощенных дозах 5 и 50 сГр на частоту биения ресничек в других органах (трахея, маточные трубы, эпендима желудочков головного мозга) лабораторных крыс<sup>1</sup>. Радиоиндуцированное снижение ДАЦА в эпителиальной выстилке бронхов носит равномерный характер, мозаичных выпадений синхронизации биений ресничек (вплоть до полной остановки) в настоящем исследовании не зарегистрировано.

Об универсальном характере ответа цилиарного аппарата мерцательных клеток разных тканей на лучевое воздействие свидетельствуют и сходные результаты, полученные при изучении эффектов кратковременного низкоинтенсивного  $\gamma$ -излучения на эпителиоциты жабр мидии и обонятельный эпителий лягушки [9], а также облучении в умеренных дозах (1 Гр, 5 циклов,) органотипической культуры эпителиоцитов слизистой носа человека [16].

Влияние ионизирующего излучения на цилиарный аппарат может быть объяснено как активацией универсальных механизмов, приводящих к снижению двигательной активности ресничек при воздействии повреждающих факторов

<sup>1</sup> См. напр.: Двигательная активность цилиарного аппарата реснитчатого эпителия трахеи и маточных труб при воздействии хронического низкоинтенсивного  $\gamma$ -излучения / О.В. Ермакова, А.В. Павлов, Л.И. Есеев, Т.В. Кораблева // Морфология. 2014. Т. 146, № 6. С. 77–79; Двигательная активность цилиарного аппарата эпендимы желудочков головного мозга крыс в условиях хронического низкоинтенсивного гамма-облучения / А.В. Павлов, О.А. Фоканова, О.В. Ермакова, Т.В. Кораблева // Современные проблемы нейробиологии: сб. материалов IV Междунар. науч. конф. Ярославль: ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, 2023. С. 79–80.

другой этиологии и старении (нарушение активности протеинкиназ PKC $\alpha$ , $\epsilon$  аксономы), так и прямым воздействием  $\gamma$ -излучения на моторные белки ресничек через другие регуляторные механизмы [8, 13, 15]. Одним из эффектов накопления радиоиндуцированных нарушений ДНК в эпителиоцитах человека является снижение экспрессии генов внешнего плеча динеина, что может приводить к развитию генетически обусловленных дефектов подвижности всех или части ресничек [16]. С учетом важной роли динеинов в формировании траектории движения ресничек и цикла их биения [10] вышеуказанные изменения могут лежать в основе обнаруженного в нашем исследовании увеличения длительности фазы восстановительного удара у опытных животных (характерно для хронических повреждений респираторного эпителия [6]).

Одним из наиболее ярких проявлений накопления эффектов низкоинтенсивного  $\gamma$ -излучения явилось отчетливое снижение пролиферации в эпителии бронхов, в первую очередь это касается системы базальных (камбиальных) эпителиоцитов. Количество экспрессирующих Ki-67 базальных клеток в главных и долегах бронхах в опыте снижено по сравнению с контролем в 3–7 раз, а в сегментарных бронхах меченые клетки не выявляются. Сходные изменения можно наблюдать в культурах эпителиоцитов слизистой носа и бронхов человека при их повторном облучении в среднем диапазоне доз (1 Гр) [11, 16]. При этом, несмотря на существенное повреждение ДНК, целостность развивающихся эпителиальных структур бронхов и степень их дифференцировки не были нарушены ионизирующим облучением [11]. Наблюдаемое в наших опытах увеличение концентрации зрелых элементов в пласте (бокаловидных клеток в главных бронхах и реснитчатых клеток в долегах и сегментарных бронхах) отражает, очевидно, замедление темпов клеточного обновления в эпителии. В условиях уменьшения количества дифференцирующихся элементов (вставочных клеток) нагрузка на существующие реснитчатые клетки повышается, что может приводить к истощению их функциональных резервов. Морфологически это проявляется развитием ультраструктурных признаков повреждения части эпителиоцитов и усилению процессов экстрезии их из пласта, сходных по характеру с наблюдаемыми у старых животных [1]. Очевидно, в обоих случаях развивающиеся нарушения пролиферации стволовых клеток инициируют запуск механизмов неэффективного замещения изношенных клеток зрелых тканей, что наиболее отчетливо проявляется при старении [12].

**Выводы.** 1. Хроническое низкоинтенсивное  $\gamma$ -облучение организма лабораторных крыс на протяжении 21 сут в дозах 5 и 50 сГр:

- вызывает дисфункцию реснитчатого эпителия главных и долегах бронхов, дозозависимое угнетение пролиферативной активности эпителиоцитов и развитие ультраструктурных признаков повреждения клеток во всех отделах бронхиального дерева;

- может рассматриваться как потенциальный фактор риска, способный вызвать нарушение структуры и функции эпителиальной выстилки воздухоносных путей.

2. Прижизненная оценка частоты биения ресничек в сочетании с определением содержания Ki-67-позитивных эпителиоцитов может являться информативным методом биоиндикации эффектов малых доз ионизирующего излучения на организм.

## Литература

1. Есеев Л.И. Функциональная морфология мукоцилиарной транспортной системы трахеи крыс в постнатальном онтогенезе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2016. 24 с.
2. Журавская А.Н. Биологические эффекты малых доз ионизирующих излучений (обзор) // Наука и образование. 2016. № 2. С. 94–102.
3. Карпенко А.А., Ивановский Ю.А. Мерцательный эпителий трахеи крыс чувствителен к  $\gamma$ -облучению в сверхмалых дозах // Радиобиология. 1992. Т. 32, № 5. С. 701–705.
4. Кемоклидзе К.Г. Универсальный гистологический счетчик. Версия 2.0: свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2012617618 Российская Федерация / Заявка № 2012615714; дата заявки 09.07.2012; дата регистрации 23.08.2012.
5. Павлов А.В., Ермакова О.В., Кораблева Т.В., Фоканова О.А. Функциональная морфология эпителия маточных труб крыс при воздействии хронического низкоинтенсивного  $\gamma$ -излучения // Журнал анатомии и гистопатологии. 2022. Т. 11, № 4. С. 27–32. DOI: 10.18499/2225-7357-2022-11-4-27-32.
6. Шабалин В.В. Двигательная активность ресничек мерцательного эпителия при нарушении мукоцилиарного транспорта у человека: автореф. дис. ... канд. биол. наук. СПб., 2002. 20 с.
7. Шабалин В.В., Захарова Г.П., Иванов Н.И. Современные подходы к оценке двигательной активности ресничек эпителия верхних дыхательных путей // Российская оториноларингология. 2022. Т. 21, № 6. С. 103–109. DOI: 10.18692/1810-4800-2022-6-103-109.
8. Bailey K.L., Bonasera S.J., Wilderdyke M. et al. Aging causes a slowing in ciliary beat frequency, mediated by PKC $\epsilon$ . *Am. J. Lung. Cell Mol. Physiol.*, 2014, vol. 306(6), pp. 584–589. DOI: 10.1152/ajplung.00175.2013.
9. Karpenko A.A., Ivanovsky Yu.A. Effect of very low doses of gamma radiation on motility of gill ciliated epithelia of *Mytilus edulis*. *Radiat Res.*, 1993, vol. 133(1), pp. 108–110. DOI: 10.2307/3578264.
10. Mitchison T.J., Mitchison H.M. Cell biology: How cilia beat. *Nature*, 2010, vol. 463(7279), pp. 308–309. DOI: 10.1038/463308a.
11. O'Sullivan M.J., Mitchel J.A., Das A. et al. Irradiation Induces Epithelial Cell Unjamming. *Front Cell Dev Biol.*, 2020, vol. 8, p. 21. DOI: 10.3389/fcell.2020.00021.
12. Pan L., Chen S., Weng C. et al. Stem cell aging is controlled both intrinsically and extrinsically in the *Drosophila* ovary. *Cell Stem Cell*, 2007, vol. 1(4), pp. 458–469. DOI: 10.1016/j.stem.2007.09.010.
13. Salathe M. Regulation of mammalian ciliary beating. *Annu. Rev. Physiol.*, 2007, vol. 69, pp. 401–422. DOI: 10.1146/annurev.physiol.69.040705.141253.
14. Shin E., Lee S., Kang H. et al. Organ-Specific Effects of Low Dose Radiation Exposure: A Comprehensive Review. *Front. Genet.*, 2020, vol. 11, 566244. DOI: 10.3389/fgene.2020.566244.
15. Wyatt T.A., Sisson J.H., Allen-Gipson D.S. et al. Co-exposure to cigarette smoke and alcohol decreases airway epithelial cell cilia beating in a protein kinase C $\epsilon$ -dependent manner. *Amer. J. Pathol.*, 2012, vol. 181(2), pp. 431–440. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.04.022.
16. Yang Y.Y., Liu J., Liu Y.T. et al. Moderate Dose Irradiation Induces DNA Damage and Impairments of Barrier and Host Defense in Nasal Epithelial Cells in vitro. *J Inflamm Res.*, 2022, vol. 15, pp. 3661–3675. DOI: 10.2147/JIR.S369385.

---

**ПАВЛОВ АЛЕКСЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, Ярославский государственный медицинский университет, Россия, Ярославль (pavlov@ysmu.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8227-9997>).

**ТЮМИНА НАТАЛЬЯ АНДРЕЕВНА** – старший преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Ярославский государственный медицинский университет, Россия, Ярославль (Natellamai@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7001-0851>).

**ЕРМАКОВА ОЛЬГА ВЛАДИМИРОВНА** – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела радиозоологии, Институт биологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук, Россия, Сыктывкар (ermakova@ib.komisc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0186-0569>).

---

Alexey V. PAVLOV, Natalia A. TYUMINA, Olga V. ERMAKOVA

**FUNCTIONAL MORPHOLOGY OF THE BRONCHIAL EPITHELIUM OF RATS AFTER EXPOSURE TO CHRONIC LOW-INTENSITY  $\gamma$  RADIATION**

**Key words:** atrial fibrillation, bronchi, mucociliary transport, chronic low-intensity gamma radiation.

Revealing the reactions of cells and tissues to chronic low-intensity radiation exposure plays an important role in assessing the possible biological effects of man-made radiation effects on the body.

**The purpose of the study** was to quantitatively study the microscopic structure and motor activity of the bronchial epithelium in rats under experimental exposure to chronic low-intensity  $\gamma$ -radiation.

**Materials and methods.** Using the digital technology for intravital registration of motor activity indicators of the ciliary apparatus in combination with the methods of light and transmission electron microscopy, the main, lobular and segmental bronchi of 18 male Wistar rats subjected to experimental chronic gamma irradiation for 21 days (total absorbed doses – 5 cGy and 50 cGy) and 9 control animals were studied. In conditions of natural radiation background. The frequency was measured in the layer of the main types of epithelial cells and cells with Ki-67 expression, and the size characteristics of ciliated cells were determined as well.

**Research results.** Chronic  $\gamma$ -irradiation in small doses causes a decrease in the frequency of cilia beating by 17–26% due to elongation of the recovery shock phase, an increase by 23–29% in the content of differentiated cell forms in the epithelium and a decrease in the frequency of basal (cambial) cells by 2–2.5 times. Electron microscopy revealed the emergence of cells with impaired ultrastructure, areas of intercellular edema, extrusion from the epithelial cell layer or their fragments.

Irradiation at a dose of 50 cGy causes a decrease in the frequency of Ki-67 expressing epithelial cells by 3–3.8 times in all types of bronchi. In the subpopulation of basal cells, a pronounced dose-dependent inhibition of their proliferation in the main and lobar bronchi and complete blockage of cellular reproduction in segmental bronchi were found.

**Conclusions.** Chronic low-intensity  $\gamma$ -radiation is a potential risk factor that can cause disturbance in the structure and function of the epithelial lining in the airways.

Intravital assessing the frequency of cilia beating in combination with determining the content of Ki-67-positive epithelial cells can serve as an informative method for bioindicating the effects of low-dosed ionizing radiation on the body.

#### References

1. Esev L.I. *Funktsional'naya morfologiya mukotsiliarnoi transportnoi sistemy trakhei krysa v postnatal'nom ontogeneze: avtoref. dis. ... kand. med. nauk* [Functional morphology of the mucociliary transport system of the rat trachea in postnatal ontogenesis. Abstract of Cand. Diss.]. Moscow, 2016, 24 p.
2. Zhuravskaya A.N. *Biologicheskie efekty malykh doz ioniziruyushchikh izlucheni (obzor)* [Biological effects of low doses of ionising radiation (review)]. *Nauka i obrazovanie*, 2016, no. 2, pp. 94–102.
3. Karpenko A.A., Ivanovskii Yu.A. *Mertsatel'nyi epiteliu trakhei krysa chuvstviten k  $\gamma$ -oblucheniyu v sverkhmalykh dozakh* [The ciliated epithelium of the trachea of rats is sensitive to  $\gamma$ -irradiation in ultra-low doses]. *Radiobiologiya*, 1992, vol. 32, no. 5, pp. 701–705.
4. Kemoklidze K.G. Universal histological counter. Version 2.0. Certificate of State Registration of Computer Programs No. 2012617618 Russian Federation. Application No. 2012615714; date of application 09.07.2012; date of registration 23.08.2012.
5. Pavlov A.V., Ermakova O.V., Korableva T.V., Fokanova O.A. *Funktsional'naya morfologiya epiteliya matochnykh trub krysa pri vozdeistvii khronicheskogo nizkointensivnogo  $\gamma$ -izlucheniya* [Morphology of the epithelium of the fallopian tubes of rats under the influence of chronic low-intensity  $\gamma$ -radiation]. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*, 2022, vol. 11, no. 4, pp. 27–32. DOI: 10.18499/2225-7357-2022-11-4-27-32.
6. Shabalin V.V. *Dvigatel'naya aktivnost' resnichek mertsatel'nogo epiteliya pri narushenii mukosiliarnogo transporta u cheloveka: avtoref. dis. ... kand. biol. nauk* [Motor activity of cilia of the ciliary epithelium in disorders of mucociliary transport in humans. Abstract of Cand. Diss.]. St. Petersburg, 2002, 20 p.
7. Shabalin V.V., Zakharova G.P., Ivanov N.I. *Sovremennye podkhody k otsenke dvigatel'noi aktivnosti resnichek epiteliya verkhnykh dykhatel'nykh putei* [Modern approaches to assessing the motor activity of cilia of the epithelium of the upper respiratory tract]. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*, 2022, vol. 21, no. 6, pp. 103–109. DOI: 10.18692/1810-4800-2022-6-103-109.
8. Bailey K.L., Bonasera S.J., Wilderdyke M. et al. Aging causes a slowing in ciliary beat frequency, mediated by PKC $\epsilon$ . *Am. J. Lung. Cell Mol. Physiol.*, 2014, vol. 306(6), pp. 584–589. DOI: 10.1152/ajplung.00175.2013.
9. Karpenko A.A., Ivanovsky Yu.A. Effect of very low doses of gamma radiation on motility of gill ciliated epithelia of *Mytilus edulis*. *Radiat Res.*, 1993, vol. 133(1), pp. 108–110. DOI: 10.2307/3578264.
10. Mitchison T.J., Mitchison H.M. Cell biology: How cilia beat. *Nature*, 2010, vol. 463(7279), pp. 308–309. DOI: 10.1038/463308a.
11. O'Sullivan M.J., Mitchel J.A., Das A. et al. Irradiation Induces Epithelial Cell Unjamming. *Front Cell Dev Biol.*, 2020; vol. 8, 21 p. DOI: 10.3389/fcell.2020.00021.
12. Pan L., Chen S., Weng C. et al. Stem cell aging is controlled both intrinsically and extrinsically in the *Drosophila* ovary. *Cell Stem Cell*, 2007, vol. 1(4), pp. 458–469. DOI: 10.1016/j.stem.2007.09.010.

13. Salathe M. Regulation of mammalian ciliary beating. *Annu. Rev. Physiol.*, 2007, vol. 69, pp. 401–422. DOI: 10.1146/annurev.physiol.69.040705.141253.
14. Shin E., Lee S., Kang H. et al. Organ-Specific Effects of Low Dose Radiation Exposure: A Comprehensive Review. *Front. Genet.*, 2020, vol. 11, 566244. DOI: 10.3389/fgene.2020.566244.
15. Wyatt T.A., Sisson J.H., Allen-Gipson D.S. et al. Co-exposure to cigarette smoke and alcohol decreases airway epithelial cell cilia beating in a protein kinase C $\epsilon$ -dependent manner. *Amer. J. Pathol.*, 2012, vol. 181(2), pp. 431–440. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.04.022.
16. Yang Y.Y., Liu J., Liu Y.T. et al. Moderate Dose Irradiation Induces DNA Damage and Impairments of Barrier and Host Defense in Nasal Epithelial Cells in vitro. *J Inflamm Res.*, 2022, vol. 15, pp. 3661–3675. DOI: 10.2147/JIR.S369385.

---

**ALEXEY V. PAVLOV** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Yaroslavl State Medical University, Russia, Yaroslavl (pavlov@ysmu.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8227-9997>).

**NATALIA A. TYUMINA** – Senior Lecturer, Department of Histology, Cytology and Embryology, Yaroslavl State Medical University, Russia, Yaroslavl (Natellamail@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7001-0851>).

**OLGA V. ERMAKOVA** – Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher, Department of Radioecology, Institute of Biology of Komi Scientific Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Russia, Syktyvkar (ermakova@ib.komisc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0186-0569>).

---

**Формат цитирования:** Павлов А.В., Тюмина Н.А., Ермакова О.В. Функциональная морфология эпителия бронхов крыс после воздействия хронического низкоинтенсивного  $\gamma$ -излучения [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. 2024. № 4. С. 46–55. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/4/5>. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-4-46-55.

УДК 611.314.018:57.045

ББК 28.706+56.6

О.Л. ПОЛЯКОВА, Н.Н. ЧУЧКОВА, М.В. СМЕТАНИНА,  
В.М. ЧУЧКОВ, Н.В. КОРМИЛИНА**ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ  
ПУЛЬПАРНО-ДЕНТИННОГО КОМПЛЕКСА  
ПРИ ПРОРЕЗЫВАНИИ ПОСТОЯННЫХ ЗУБОВ  
В УСЛОВИЯХ ЭКОЛОГО-ТЕХНОГЕННОГО СТРЕССА**

**Ключевые слова:** прорезывание постоянных зубов, пульпарно-дентинный комплекс зуба, эколого-техногенный стресс.

Сроки, длительность, качество прорезывания постоянных зубов находятся в прямой зависимости от морфологических характеристик тканей зуба, становление которых определяется условиями формирования.

**Цель** – гистоморфологическое исследование пульпарно-дентинного комплекса зуба при прорезывании постоянных зубов у детей и подростков, проживающих в условиях эколого-техногенного стресса.

**Материалы и методы.** Объект исследования – материал зубов детей и подростков Удмуртии в 5 лет (начало прорезывания) и в 14 лет (окончание прорезывания). Забор материала осуществлялся с добровольного письменного согласия ребенка и его родителей. Группы детей формировали исходя из условий их проживания в относительно благополучных поселениях и местности с повышенной эколого-техногенной нагрузкой на основании данных, представленных в Государственном докладе «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Удмуртской Республике». Научные исследования одобрены Комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России (аппликационный № 391 от 05.11.2013 г.). Гистологические препараты пульпарно-дентинного комплекса окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином, фотографировали и подвергали качественной оценке.

**Результаты.** Пульпарно-дентинный комплекс зуба у детей, проживающих в условиях эколого-техногенного стресса на момент прорезывания постоянных зубов (5 лет), соответствовал показателям морфологической зрелости. Незначительные отклонения были представлены единичными облитерированными канальцами, неоднородностью дентинного слоя, наличием полей со слабоизвествленным дентином. К моменту окончания прорезывания постоянных зубов (14 лет) формировались участки реактивно-измененного дентина, зоны разрежения основного вещества с преобладанием межканальцевого дентина, области с чередующимися слоями минерализованного дентина, неравномерностью расположения дентинных канальцев, наличием расширенных кровеносных микрососудов с явлениями стаза форменных элементов.

**Выводы.** Прорезывание постоянных зубов у детей и подростков, проживающих в условиях эколого-техногенного стресса, сопровождается негативными изменениями пульпарно-дентинного комплекса зуба. Данные по особенностям формирования пульпы в неблагоприятных условиях развития необходимо учитывать в детской стоматологии при лечении детей и формировании алгоритма проведения профилактических или корректирующих процедур.

**Введение.** Качество пульпы постоянного зуба закономерно отражает состояние качества здоровья индивида. В физиологических условиях пульпа зуба выполняет защитную функцию, обеспечивает восстановительную способность и регулирует механизмы при патологических процессах. Целостность пульпарно-дентинного комплекса обеспечивают клеточно-метаболические процессы, происходящие в его составных частях [4, 12, 15], что необходимо учитывать в диагностике и планировании лечения в детской стоматологии и ортодонтии.

Важным этапом развития зуба, влияющим на последующий онтогенез зубной системы, является прорезывание постоянных зубов (ППЗ). Хотя ППЗ в большой степени находится под генетическим контролем, на этот процесс оказывают влияние как внутренние условия развития (минеральный обмен, гормональные нарушения, общесоматическая патология и т.п.), так и факторы внешней среды (например, алиментарная недостаточность, социальные условия, эколого-региональные особенности) [5, 9]. При этом важно знать не только сроки прорезывания постоянных зубов у населения того или иного региона, но и учитывать возможность изменения тканей зуба у детей, находящихся под влиянием неблагоприятных факторов внешней среды.

Удмуртская Республика является промышленно-развитым, в том числе нефтедобывающим, регионом. Основными источниками загрязнения окружающей среды в Удмуртии являются предприятия нефтедобычи, черной металлургии, машиностроения и теплоэнергетики (ОАО «Ижсталь», Ижевский механический завод и другие), автомобильный транспорт. Уже несколько лет подряд Ижевск попадает в рейтинги городов с высоким уровнем загрязнения атмосферного воздуха. Согласно Государственному докладу «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Удмуртской Республике» [2], наиболее загрязненный воздух (превышающий ПДК по взвешенным веществам) в столице Удмуртии – Ижевске. Но Удмуртия – это и родниковый край. Все поверхностные источники водоснабжения, согласно данным Государственного доклада, соответствуют санитарно-эпидемиологическим правилам и нормам и ниже российских показателей, тогда как качество водопроводной воды может не соответствовать нормативным показателям (г. Ижевск, с. Камбарка). Наиболее благополучными по указанным показателям считаются Алнашский и Дебесский районы, расположенные на Юго-Западе (с. Алнаши) и Восточной части Республики (с. Дебесы).

**Цель работы** – гистоморфологическое исследование пульпарно-дентинного комплекса зуба при прорезывании постоянных зубов у детей и подростков, проживающих в условиях эколого-техногенного стресса.

**Материалы и методы.** Объектом гистологического исследования стал материал зубов у детей и подростков Удмуртии в 5 лет (начало прорезывания постоянных зубов) и в 14 лет (окончание прорезывания). В каждой возрастной группе исследовали материал от 8 удаленных в результате травмы зубов (по четыре от мальчиков и от девочек). Забор материала осуществлялся с добровольного письменного согласия ребенка и его родителей. Научные исследования одобрены Комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России (аппликационный № 391 от 05.11.2013).

Группы детей для исследования формировали исходя из условий проживания в поселениях, выбранных на основании территориального анализа, представленного в Государственном докладе «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Удмуртской Республике» [2]. К первой группе (благоприятные условия проживания) относились дети, родившиеся и проживающие в условиях, приближенных к благоприятным: сельское поселение с минимальными показателями загрязненности воздуха, воды и почвы (с. Алнаши, с. Дебесы), бытовые условия приравнены к современному городскому типу; вторая (группа сравнения) – родившиеся и проживающие в условиях повышенной эколого-техногенной нагрузки (г. Ижевск, г. Камбарка).

Зубы после изъятия и технической обработки промыванием подвергались поперечному и продольному распилу, после чего пульпу извлекали и фиксировали в забуференном 10%-м растворе формалина при pH 7,4, заливали в парафиновую среду Histomix (BioVitrum, Россия), готовили серийные срезы толщиной 5 мкм не менее 50 с одного препарата зуба. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином (использованы красители фирмы BioVitrum, Россия). Окрашенные срезы просматривали и подвергали качественной оценке в микроскопе Primo Star (Carl Zeiss) при увеличении в 400–1000 крат, фотографировали, фотоснимки обрабатывали в Adobe Photoshop CS-2, версия 9.0.2. При обработке допускалась умеренная балансировка яркости контраста.

**Результаты исследования.** В 5–6-летнем возрасте (начало ППЗ) у детей первой группы полость зуба была полностью заполнена пульпой. В однокорневых зубах коронковая пульпа плавно переходила в корневую без каких-либо видимых границ, в многокорневых зубах отмечалось наличие четко выраженной границы между ними. Канальцевый аппарат с дентинными канальцами первичного (околопульпарного) дентина был хорошо развит и представлен плотно упакованными канальцами. Канальцы плащевого дентина структурированы, параллельность хода и регулярное соотношение с межканальцевым дентином соблюдались. Количество одонтобластов было неодинаково в различных отделах вещества зуба (в среднем от 4 до 6), в местах их наибольшего скопления (в периферических отделах пульпы) обнаруживалась повышенная концентрация сосудов микроциркуляторного ряда. Во внутреннем слое мякоти исследованных зубов определялись макрофаги и лимфоциты, а также клетки фибробластического ряда. На серийных срезах мякоти зуба выявлялись хорошо развитые сосуды микроциркуляторного русла. В целом результаты, полученные при исследовании пульпы зуба у детей, проживающих в условно благоприятной местности на момент прорезывания постоянных зубов, соответствуют нормальной гистологической картине и характеризуются чертами их морфологической зрелости.

Для детей, проживающих в районах с повышенной эколого-техногенной нагрузкой, начало прорезывания постоянных зубов сопровождается рядом незначительных изменений, которые могут быть связаны с факторами, воздействующими на организм в процессе его развития. Так, в пульпе зуба в 5–6 лет обнаруживались участки с единичными отдельно расположенными облитерированными канальцами. Межканальцевые зоны могли быть сужены и иметь незначительное количество дентина; выявлялась относительная неоднородность дентинного слоя и наличие полей со слабоизвествленными участками дентина.

Внутренняя граница дентина, прилежащая к пульпе, на отдельных участках имела неровные края. Толщина клеточного слоя включала приблизительно 5–7 рядов клеток, изредка достигая 8–9 слоев. Выявлялось значительное число клеток с пикнотическими ядрами, отмечалось появление редко расположенных кровеносных сосудов.

В тканевых структурах цемента отчетливо прослеживались клеточная и бесклеточная зоны, имеющие неравномерную структуру, определялись зоны с повышенной активностью минерализации, с участками облитерированных лакун.

К моменту окончания ППЗ (14 лет) у подростков, проживающих в условиях эколого-техногенной нагрузки, на гистологических срезах тканевых структур зубов определялись участки реактивно-формирующегося дентина с первичной (конституционально-детерминантной) зоной (рис. 1).

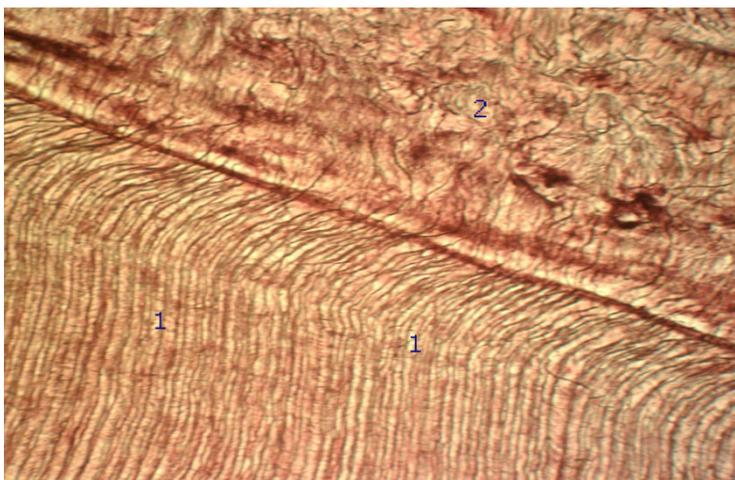


Рис. 1. Реактивно-формирующийся дентин и предентин с измененной границей между первичными и вторичными участками. Возраст 14 лет. Эколого-техногенный стресс. Окраска пикрофуксином. Об.  $\times 60$ , ок.  $\times 10$ :  
1 – первичный дентин; 2 – вторичный дентин

В первичном дентине значительных морфологических изменений не отмечалось, в нем сохранялась параллельность хода дентинных канальцев, тогда как в зоне плащевого дентина определялась иррегулярность расположения и хаотичное направление канальцев. Для вторичного дентина было характерно наличие отчетливых изменений, что проявлялось появлением участков реактивно-формирующегося дентина, снижением плотности дентинных канальцев по сравнению с межканальцевым дентином, наблюдалось расширение просвета дентинных канальцев, отмечалось разнообразие их форм. Внутренняя граница дентина, прилежащая к пульпе, имела неровные края, наблюдались участки с формирующимися пристеночными дентиклями (рис. 2), формирование которых связывают с возрастными особенностями, воспалительными процессами, ишемизацией пульпы и т.д. [1, 10, 13].

Тканевая структура цемента имела места с зонами повышенной минерализации, с облитерированными лакунами. Подобный эффект формирования минерализованной ткани наблюдается в участках ее гипоксического состояния за счет активации комплекса HIF-1 [10].

В кровеносном русле пульпы постоянного зуба выявлялись зоны с умеренными и значительно расширенными кровеносными микрососудами, явлениями стаза форменных элементов крови, но лейкоцитарная инфильтрация при этом не выявлялась, что указывает на невоспалительный характер изменений.

В периферическом слое пульпы зуба, в периодонтально-альвеолярной зоне у подростков в возрасте 14 лет было выявлено увеличенное количество расширенных кровеносных капилляров, сосудистый рисунок которых нередко был изменен, присутствовали разнообразные формы капиллярных петель.

Отмечено, что различные раздражители (внутренние или внешние) могут изменять уровни концентрации кислорода, важно, чтобы эти изменения регулировались посредством васкуляризации, обеспечивая гомеостаз пульпы зуба [8]. По всей видимости, именно этот процесс мы наблюдаем при ППЗ на фоне неблагоприятных факторов.

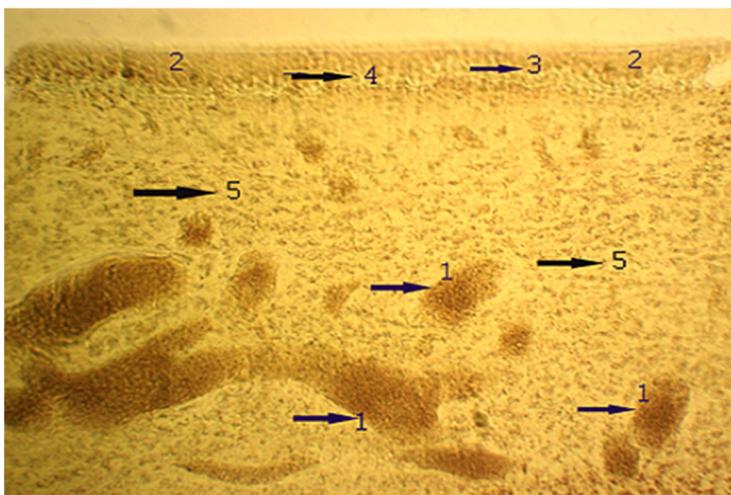


Рис. 2. Периферическая зона пульпы постоянного зуба. Возраст 14 лет.

Эколого-техногенный стресс. Окраска пикрофуксином. Об.× 40, ок. ×10:

- 1 – расширенные микрососуды с явлениями стаза; 2 – деминерализованный дентин;  
3 – внутренняя граница дентина; 4 – гиперминерализованный дентин; 5 – одонтобласты

У подростков группы сравнения на срезах зубов обнаруживались зоны относительного разрежения основного вещества с преобладанием межканальцевого дентина; выявлялись отдельные области со слоями минерализованного (перитубулярного) дентина, наблюдалось изменение диаметра просвета канальцев; неравномерность их расположения, но при этом они сохраняли свою компактность и структурированность.

Таким образом, у детей, проживающих в зонах с повышенной эколого-техногенной нагрузкой, в процессе прорезывания постоянных зубов отмечаются изменения тканевых структур зуба, гистологическая картина которых отличается от таковой, характерной для нормального развития. Подобные отклонения в морфологическом строении пульпарно-дентинного комплекса при воздействии инфекционных и токсических раздражителей отмечают многие исследователи [7, 13, 14]. Так, наличие реактивно-измененного дентина можно связать с ответом на негативное воздействие факторов внешней среды, в которых развивался организм. Известно, что в ответ на умеренную стимуляцию одонтобласты создают реакционный дентин, повышая свою базовую секреторную активность, однако, когда при чрезмерных раздражениях это приводит к гибели одонтобластов, для замены этих клеток иницируется дифференцировка популяций стволовых клеток в одонтобластоподобные клетки. Эти вновь дифференцированные клетки секретируют репаративный дентин, который имеет аморфную структуру, атубулярную форму и заключенные клетки [14].

Патология формирования пульпарно-дентинного комплекса у детей и подростков в процессе прорезывания постоянных зубов не обязательно обусловлена прямым действием отдельных неблагоприятных факторов окружающей среды или их совокупностью. Эта связь может проявляться и опосредованно, через наличие воспалительных заболеваний полости рта, тем более что подобная патология в изучаемых нами поселениях встречалась чаще [3].

Созревание тканевых структур зуба обычно синхронизировано с повышением их кровоснабжения [6], что отмечено нами и в условиях экологического неблагополучия, однако количество и качество внутрипульпарных сосудисто-нервных сплетений могут сильно варьировать [11] и зачастую строго индивидуальны.

**Выводы.** Таким образом, у детей, проживающих в зонах с повышенной экологической опасностью, в процессе прорезывания постоянных зубов отмечаются реактивные изменения тканей зуба, сопровождающиеся перестройками микрососудистого русла, что необходимо учитывать в процессе лечения детей и формирования алгоритма проведения профилактических и/или корректирующих процедур.

#### Литература

1. Морфогенетические и ростовые факторы в механизмах повреждения дентино-пульпарного комплекса и периодонта / С.С. Едранов, С.Г. Калинин, Н.В. Матвеева, И.В. Ковалева // Тихоокеанский медицинский журнал. 2024. № 1. С. 11–16. DOI: 10.34215/1609-1175-2024-1-11-16.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Удмуртской Республике в 2022 году: Государственный доклад / Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Удмуртской Республике. Ижевск, 2023. 142 с.
3. Оценка клинического состояния тканей пародонта у детей в возрасте от 5 до 14 лет, проживающих в районах с техногенным загрязнением / О.Л. Полякова, Н.Н. Чучкова, В.М. Чучков, В.Н. Николенько // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2021. № 3. С. 33–36.
4. De Farias J.O., Rezende T.M.B. Dental pulp and apical papilla cells senescence: causes, consequences, and prevention. *Biogerontology*, 2023, vol. 24(4), pp. 533–539. DOI: 10.1007/s10522-023-10029-y.
5. Fekonja A. Evaluation of the eruption of permanent teeth and their association with malocclusion. *Clin Exp Dent Res.*, 2022, vol. 8(4), pp. 836–842. DOI: 10.1002/cre2.544.
6. Friedlander L.T., Coates D., Seymour G. et al. Vascularity and VEGF/VEGFR2 Signaling in the Dentine-Pulp Complex of Immature and Mature Permanent Teeth. *Eur Endod J.*, 2018, vol. 3(3), pp. 153–159. DOI: 10.14744/eej.2018.07269.
7. Galler K.M., Weber M., Korkmaz Y. et al. Inflammatory Response Mechanisms of the Dentine-Pulp Complex and the Periapical Tissues. *Int J Mol Sci.*, 2021, vol. 22(3), pp. 1480. DOI: 10.3390/ijms22031480.
8. Gomez-Sosa J.F., Cardier J.E., Caviedes-Bucheli J. The hypoxia-dependent angiogenic process in dental pulp. *J Oral Biosci.*, 2022, vol. 64(4), pp. 381–391. DOI: 10.1016/j.job.2022.08.004.
9. Graves D.T., Ding Z., Yang Y. The impact of diabetes on periodontal diseases. *Periodontol.*, 2020, vol. 82(1), pp. 214–224. DOI: 10.1111/prd.12318.
10. Michiels C. Physiological and pathological responses to hypoxia. *Am J Pathol.*, 2004, vol. 164(6), pp. 1875–1882. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63747-9.
11. Murillo B., Mendes Sousa M. Neuronal Intrinsic Regenerative Capacity: The Impact of Microtubule Organization and Axonal Transport. *Dev Neurobiol.*, 2018, vol. 78(10), pp. 952–959. DOI: 10.1002/dneu.22602.
12. Nijakowski K., Ortarszewska M., Jankowski J. et al. The Role of Cellular Metabolism in Maintaining the Function of the Dentine-Pulp Complex: A Narrative Review. *Metabolites*, 2023, vol. 13(4), p. 520. DOI: 10.3390/metabo13040520.
13. Palatyńska-Ulatowska A., Fernandes M.C., Pietrzycka K. et al. The Pulp Stones: Morphological Analysis in Scanning Electron Microscopy and Spectroscopic Chemical Quantification. *Medicina (Kaunas)*, 2021, vol. 58(1), p. 5. DOI: 10.3390/medicina58010005.
14. Ricucci D., Loghin S., Niu L.N. et al. Changes in the radicular pulp-dentine complex in healthy intact teeth and in response to deep caries or restorations: A histological and histobacteriological study. *J Dent.*, 2018, vol. 73, pp. 76–90. DOI: 10.1016/j.jdent.2018.04.007.
15. Van Hassel H. Reprint of: Physiology of the Human Dental Pulp. *J. Endod.*, 2021, vol. 47, pp. 690–695. DOI: 10.1016/j.joen.2021.03.001.

---

ПОЛЯКОВА ОЛЬГА ЛЕОНТЬЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Россия, Москва (polyakova.olga.00@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3131-9201>).

ЧУЧКОВА НАТАЛЬЯ НИКОЛАЕВНА – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской биологии, Ижевская государственная медицинская академия, Россия, Ижевск (mig05@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7777-6825>).

СМЕТАНИНА МАРИНА ВИКТОРОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской биологии, Ижевская государственная медицинская академия, Россия, Ижевск (biologiya@igma.udm.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1801-5353>).

ЧУЧКОВ ВИКТОР МИХАЙЛОВИЧ – доктор медицинских наук, профессор кафедры физиологии, клеточной биологии и биотехнологии, Удмуртский государственный университет, Россия, Ижевск (vmchuchkov@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9959-689X>).

КОРМИЛИНА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА – кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской биологии, Ижевская государственная медицинская академия, Россия, Ижевск (nvkor1110@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2885-5882>).

Olga L. POLYAKOVA, Natalya N. CHUCHKOVA, Marina V. SMETANINA,  
Viktor M. CHUCHKOV, Natalia V. KORMLILINA

### HISTOMORPHOLOGICAL STATE OF THE PULPODENTIN COMPLEX DURING PERMANENT TEETH ERUPTION UNDER CONDITIONS OF ECOLOGICAL AND TECHNOGENIC STRESS

**Key words:** eruption of permanent teeth, pulpodentin complex, ecological and technogenic stress.

The timing, duration and quality of permanent teeth eruption are directly dependent on the morphological characteristics of dental tissues, whose formation is determined by the conditions of formation.

The aim is a histomorphological study of the pulpodentin complex of a tooth during permanent teeth eruption in children and adolescents living under environmental and technogenic stress conditions.

**Materials and methods.** The object of the study is the dental material of children and adolescents of Udmurtia at the age of 5 years (eruption beginning) and at the age of 14 years (eruption completed). The material was collected with the voluntary written consent of the child and his parents. Groups of children were formed based on the conditions of their residence in relatively prosperous settlements and areas with increased environmental and technogenic stress on the basis of data presented in the State Report «On the State of Sanitary and Epidemiological Welfare of the Population in the Udmurt Republic». Scientific research was approved by the Committee on Biomedical Ethics of the FSBEI of HE «Izhevsk State Medical Academy» under the Health Ministry of the Russian Federation (application № 391 dated 05.11.2013). Histological preparations of the pulpodentin complex were stained with hematoxylin and eosin, picrofuxin, photographed and subjected to a qualitative assessment.

**Results.** The dental pulpodentin complex in children living under environmental and technogenic stress conditions at the time of permanent teeth eruption (5 years old) corresponded to the indicators of morphological maturity. Minor deviations were represented by single obliterated tubules, heterogeneity of the dentine layer, and the presence of fields with poorly calcified dentine. By the time when permanent teeth eruption was completed (14 years old), areas of reactive-altered dentin, zones of the basic substance dilution with a predominance of inter-tubular dentin, areas with alternating layers of mineralized dentin, uneven arrangement of dentine tubules, the presence of dilated blood microvessels with the phenomena of stasis of shaped elements were formed.

**Conclusions.** Permanent teeth eruption in children and adolescents living under environmental and technogenic stress is accompanied by negative changes in the dental pulpodentin complex. Data on the peculiarities of pulp formation in adverse developmental conditions should be taken into account in pediatric dentistry in the treatment of children and developing the algorithm for preventive or corrective procedures.

#### References

1. Edranov S.S., Kalinichenko S.G., Matveeva N.V., Kovaleva I.V. *Morfogeneticheskie i rostovye faktory v mekhanizмах povrezhdeniya dentino-pul'parnogo kompleksa i periodonta* [Morphogenetic and growth factors in the mechanisms of damage to the dentin-pulp complex and periodontium]. *Tihookeanskii medicinskii zhurnal*, 2024, no. 1, pp. 11–16. DOI: 10.34215/1609-1175-2024-1-11-16.

2. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Udmurtskoi Respublike v 2022 godu: Gosudarstvennyy doklad [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Udmurt Republic in 2022: State report]. Izhevsk, 2023, 142 p.
3. Polyakova O.L., Chuchkova N.N., Chuchkov V.M., Nikolenko V.N. Otsenka klinicheskogo sostoyaniya tkanei parodonta u detei v vozraste ot 5 do 14 let, prozhivayushchikh v raionakh s tekhnogennym zagryazneniem [Assessment of the clinical condition of periodontal tissues in children aged 5 to 14 years living in areas with man-made pollution]. *Volgogradskii nauchno-meditsinskii zhurnal*, 2021, no. 3, pp. 33–36.
4. De Farias J.O., Rezende T.M.B. Dental pulp and apical papilla cells senescence: causes, consequences, and prevention. *Biogerontology*, 2023, vol. 24(4), pp. 533–539. DOI: 10.1007/s10522-023-10029-y.
5. Fekonja A. Evaluation of the eruption of permanent teeth and their association with malocclusion. *Clin Exp Dent Res.*, 2022, vol. 8(4), pp. 836–842. DOI: 10.1002/cre2.544.
6. Friedlander L.T., Coates D., Seymour G. et al. Vascularity and VEGF/VEGFR2 Signaling in the Dentine-Pulp Complex of Immature and Mature Permanent Teeth. *Eur Endod J.*, 2018, vol. 3(3), pp. 153–159. DOI: 10.14744/eej.2018.07269.
7. Galler K.M., Weber M., Korkmaz Y. et al. Inflammatory Response Mechanisms of the Dentine-Pulp Complex and the Periapical Tissues. *Int J Mol Sci.*, 2021, vol. 22(3), pp. 1480. DOI: 10.3390/ijms22031480. PMID: 33540711; PMCID: PMC7867227.
8. Gomez-Sosa J.F., Cardier J.E., Cavedes-Bucheli J. The hypoxia-dependent angiogenic process in dental pulp. *J Oral Biosci.*, 2022, vol. 64(4), pp. 381–391. DOI: 10.1016/j.job.2022.08.004.
9. Graves D.T., Ding Z., Yang Y. The impact of diabetes on periodontal diseases. *Periodontol.*, 2020, vol. 82(1), pp. 214–224. DOI: 10.1111/prd.12318.
10. Michiels C. Physiological and pathological responses to hypoxia. *Am J Pathol.*, 2004, vol. 164(6), pp. 1875–1882. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63747-9.
11. Murillo B., Mendes Sousa M. Neuronal Intrinsic Regenerative Capacity: The Impact of Microtubule Organization and Axonal Transport. *Dev Neurobiol.*, 2018, vol. 78(10), pp. 952–959. DOI: 10.1002/dneu.22602.
12. Nijakowski K., Ortarzewska M., Jankowski J. et al. The Role of Cellular Metabolism in Maintaining the Function of the Dentine-Pulp Complex: A Narrative Review. *Metabolites*, 2023, vol. 13(4), p. 520. DOI: 10.3390/metabo13040520.
13. Palatyńska-Ulatowska A., Fernandes M.C., Pietrzycka K. et al. The Pulp Stones: Morphological Analysis in Scanning Electron Microscopy and Spectroscopic Chemical Quantification. *Medicina (Kaunas)*, 2021, vol. 58(1), pp. 5. DOI: 10.3390/medicina58010005.
14. Ricucci D., Loqhin S., Niu L.N. et al. Changes in the radicular pulp-dentine complex in healthy intact teeth and in response to deep caries or restorations: A histological and histobacteriological study. *J Dent.*, 2018, vol. 73, pp. 76–90. DOI: 10.1016/j.jdent.2018.04.007.
15. Van Hassel H. Reprint of: Physiology of the Human Dental Pulp. *J. Endod.*, 2021, vol. 47, pp. 690–695. DOI: 10.1016/j.joen.2021.03.001.

---

**OLGA L. POLYAKOVA** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Human Anatomy and Histology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Russia, Moscow (polyakova.olga.00@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3131-9201>).

**NATALYA N. CHUCHKOVA** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Medical Biology, Izhevsk State Medical Academy, Russia, Izhevsk (mig05@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7777-6825>).

**MARINA V. SMETANINA** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Medical Biology, Izhevsk State Medical Academy, Russia, Izhevsk (biologya@igma.udm.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1801-5353>).

**VIKTOR M. CHUCHKOV** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Physiology, Cell Biology and Biotechnology, Udmurt State University, Russia, Izhevsk (vmchuchkov@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9959-689X>).

**NATALIA V. KORMILINA** – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Department of Medical Biology, Izhevsk State Medical Academy, Russia, Izhevsk (nvkor1110@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2885-5882>).

---

**Формат цитирования:** Гистоморфологическое состояние пульпарно-дентинного комплекса при прорезывании постоянных зубов в условиях эколого-техногенного стресса [Электронный ресурс] / О.Л. Полякова, Н.Н. Чучкова, М.В. Сметанина и др. // Acta medica Eurasica. 2024. № 4. С. 56–63. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/4/6>. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-4-56-63.

DOI: 10.47026/2413-4864-2024-4-64-75

УДК 599.323.4-114.44.044:[577.118:549.232]  
ББК Е623.362.432.2\*692.32-641.2/641.9:Г126.2Е.С. САМАКИНА, Г.Ю. СТРУЧКО, Л.М. МЕРКУЛОВА,  
О.Ю. КОСТРОВА, А.О. НЮГАНЕН**ОЦЕНКА СТРУКТУРЫ СЕЛЕЗЕНКИ КРЫСЫ ПРИ ИЗОЛИРОВАННОМ И КОМБИНИРОВАННОМ ДЕЙСТВИИ СЕЛЕНА И ЭТИЛКАРБАМАТА**

**Ключевые слова:** селезенка, морфология, морфометрия, воздействие селена, воздействие этилкарбамата.

Иммунная система, обладая сложной структурной организацией, выполняет основные функции в обеспечении противовоспалительного и противоопухолевого иммунного ответа. Селезенка, как периферический орган иммунной системы, играет важную роль в реализации этих функций и содержит значительное количество иммунных клеток. Этилкарбамат, являясь канцерогеном 2А группы, может провоцировать развитие неопластических процессов через активацию мутации гена *Kras* и стимуляцию онкогенных сигналов. Вместе с тем селен влияет на иммунный ответ, снижая пролиферацию опухолевых клеток и оказывая противовоспалительное действие. Несмотря на существование отдельных исследований о влиянии этилкарбамата и селена на организм животных, данных о комбинированном воздействии этих веществ на селезенку крыс в экспериментальных условиях в научной литературе не представлено.

**Цель исследования** – оценка морфологических и морфометрических изменений структуры селезенки крыс-самцов при пероральном введении в их организм селена и внутривнутрибрюшинной инъекции этилкарбамата.

**Материалы и методы исследования.** В работе исследовали массу тел крыс-самцов и селезенки, оценивали морфологические и морфометрические параметры селезенки, вычисляли лимфоидный коэффициент и индекс Керногана. Животные были разделены на четыре группы: N1 – контрольная; N2 – животные, получавшие с питьевой водой селен; N3 – животные, которым вводили внутривнутрибрюшинно этилкарбамат; N4 – животные, получавшие с питьевой водой селен с последующей инъекцией этилкарбамата.

**Результаты.** Установлено, что в группе N2 снижена площадь лимфоидных узелков, уменьшен индекс Керногана и увеличен лимфоидный коэффициент, при этом масса тела крыс и селезенки неизменна. Через месяц после изолированного поступления этилкарбамата статистически значимо уменьшены и масса тела, и масса селезенки крыс. При этом в группе N3 увеличены площадь и диаметр герминативного центра, толщина перипортальной лимфоидной муфты и индекс Керногана, а лимфоидный коэффициент снижен. На ультрамикроскопическом уровне в группе N3 выявлено увеличение количества плазматических клеток, а в лимфоцитах – количество отекающих митохондрий. В группе N4 определили увеличение площади и диаметра лимфоидных узелков, герминативного центра, а также лимфоидный коэффициент, а индекс Керногана неизменен. При исследовании ультратонких срезов в группе N4 выявлены лимфоциты различных переходных форм.

**Выводы.** Установлено, что на фоне поступления селена в организм крыс-самцов возникла морфологическая перестройка белой пульпы селезенки, вероятно, связанная с реакцией Т-лимфоцитов. Инъекция этилкарбамата привела к преимущественному влиянию на В-клеточное звено иммунного ответа селезенки. При комбинированном поступлении селена и этилкарбамата выявили гиперплазию белой пульпы, заключающуюся в увеличении ее структур.

**Введение.** Иммунная система, обладая многокомпонентной структурной организацией, выполняет широкий спектр функций, включая участие в противовоспалительной реакции и подавлении неопластических процессов на всех их этапах развития. Исследования морфологических изменений показывают, что адаптивный потенциал и уровень иммунореактивности зависят от функционального состояния органов иммунной системы, которые обеспечивают специфические и неспецифические ответы на экзогенные и эндогенные воздействия.

Селезенка, как орган периферической иммунной системы, обладая уникальной структурной организацией, играет важную роль в иммунных ответах, что реализуется красной и белой пульпой органа. Эти структурные компартменты в совокупности содержат около трети всех иммунных клеток организма, включая макрофаги, дендритные клетки, Т- и В-клетки [8, 12]. В белой пульпе скопления иммунных клеток образуют лимфоидные узелки с герминативным центром и без герминативного центра, периартериальную лимфоидную муфту (ПАЛМ). Такое строение способствует эффективному совместному взаимодействию клеток иммунной системы [1, 2, 20, 30]. Кроме того, в селезенке происходит активация процессов синтеза специфических антител в ответ на поступающие антигены [2, 3, 11]. Анализ многочисленных исследований указывает на то, что при воздействии на организм лабораторных животных различных химических и биологических агентов наблюдаются морфологические изменения в селезенке [3, 6, 13, 14]. При этом определяются признаки гиперплазии и усиленной пролиферации клеток белой пульпы, что в итоге может привести к деструкции и атрофии лимфоидных структур селезенки.

Длительное воздействие патологических факторов на организм приводит к высвобождению воспалительных цитокинов, таких как IL-6, TNF-альфа, ядерный фактор Каппа- $\beta$  (NF)- $\kappa$ B, которые стимулируют пролиферацию клеток, индуцируют ангиогенез. Все это может привести к серьезным структурным и функциональным сдвигам в тканях и в органах, увеличивая риск развития неопластического процесса [21, 29, 33]. Воспалению часто подвержены легкие, поскольку они уязвимы для различных химических и биологических агентов [28, 29]. Одним из повреждающих веществ является этилкарбамат или этиловый эфир карбаминной кислоты, который, согласно данным Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer – IARC, Citation, 2010), является опасным загрязнителем воздуха и канцерогеном 2A группы. В исследовании F.C.P. Rosin et al. (2011) указано, что после инъекции этилкарбамата возникает гиперплазия ткани легкого с развитием узелков. На фоне изменений в паренхиме легкого происходит очень раннее увеличение как эффекторных (клеток, продуцирующих IFN- $\gamma$ , из селезенки), так и супрессорных/регуляторных (клеток CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>) фенотипов в селезенке, что указывает на раннее подавление иммунитета [26]. Кроме этого, при его попадании в организм развивается Kras-мутация, которая приводит к онкологическому процессу в легких грызунов, а в редких случаях – в печени и сердце [16, 18, 19, 28]. Также он стимулирует онкогенную сигнализацию в раковых клетках, включая ядерный фактор (NF)- $\kappa$ B, тем самым способствуя выживанию и пролиферации опухолевых клеток [34]. Исследования показали, что этилкарбамат вызывает специфические гистопатологические изменения в различных органах.

На разных этапах иммунного ответа непосредственную роль играют микроэлементы. Селен является важным для организма человека микроэлементом, входит в состав ферментов, выполняющих ряд функций: антиоксидантную, иммуноэндокринную, противовоспалительную, участвует в метаболическом цикле и клеточном гомеостазе, имеет противоопухолевый эффект [4, 8, 23, 24, 36]. Селен также снижает репарацию опухолевой ДНК и ингибирует пролиферацию опухолевых клеток, способствуя остановке фазового перехода G1/S [15]. Он влияет как на врожденный, так и на адаптивный иммунный ответ, стимулируя увеличение пролиферации Т- и В-лимфоцитов, а также регулирует синтез иммуноглобулинов [10, 25]. Известно также, что токсическая доза селена может

неблагоприятно влиять на строение селезенки. В исследовании О.В. Никитенко и И.Н. Путалова (2010) отмечено, что высокая доза селена вызывает снижение количества лимфобластов, малых лимфоцитов, плазматических клеток и инволюцию лимфоидных зон селезенки, что указывает на угнетение иммунного ответа [6].

В доступных научных публикациях не встретились данные о комбинированном действии селена и этилкарбамата на селезенку крыс при их введении в организм экспериментальных животных.

**Цель исследования** – изучение влияния селена и этилкарбамата на морфологические и морфометрические изменения селезенки крыс-самцов при их изолированном и комбинированном поступлении.

**Материалы и методы исследования.** Работа выполнена на 32 крысах-самцах линии Wistar, полученных от филиала «Андреевка» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. Животные содержались в виварии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова».

Крысы-самцы были разделены на четыре равные группы:

1-я (N1,  $n = 8$ ) контрольная (интактная) группа;

2-я (N2,  $n = 8$ ) группа, крысы-самцы получали селен с питьевой водой в дозировке 20 мкг/кг в течение месяца;

3-я (N3,  $n = 8$ ) группа, крысам-самцам однократно внутрибрюшинно вводился этилкарбамат в дозе 1 г/кг массы тела, предварительно разведенный в 1 мл 0,9%-го физиологического раствора;

4-я группа (N4,  $n = 8$ ) крысы получали предварительно 1 месяц селен (по схеме как в группе N2), а затем – инъекцию этилкарбамата (по схеме как в группе N3). Инъекцию этилкарбамата проводили в последний день приема селена.

Во всех исследуемых группах вода предоставлялась в свободном доступе, и крысы-самцы пили ее по мере потребности. При подборе дозы селена в группах N2 и N4 использовались рекомендации других исследователей и рассчитывалось среднее количество потребления воды крысами за день в условиях вивария [6–7]. В среднем суточное потребление селена на крысу через питьевую воду составило  $4 \pm 0,4$  мкг.

В группах N3, N4 возраст крыс на момент введения этилкарбамата составил  $90 \pm 1,5$  дня. Средняя доза вводимого этилкарбамата ( $287 \pm 10,3$  мг) животным из N3 и N4 производилась исходя из массы тела крысы (средняя масса крысы-самца составила  $287 \pm 10,3$  г). При подборе данной дозы этилкарбамата были использованы результаты исследования других авторов [26, 28, 29, 34].

Средний возраст крыс-самцов во всех группах на начало эксперимента составил  $60 \pm 1,5$  дня, средняя масса –  $122 \pm 8,9$  г. К моменту завершения эксперимента средний возраст крыс был сопоставимым во всех группах и составил  $120 \pm 1,5$  дня. Количественные показатели средней массы тела крыс-самцов в группах исследования менялись в зависимости от изолированного или комбинированного воздействия селена и этилкарбамата.

После прекращения введения селена и этилкарбамата экспериментальным животным крысы содержались в стандартных условиях вивария под динамическим мониторингом их активности.

Животные выводились из эксперимента через 30 дней с момента завершения приема селена и инъекции этилкарбамата. Для этого применяли телазол из расчета 15 мг/кг внутримышечно. Затем последовала цервикальная декапитация.

В работе были использованы следующие методы исследования у крыс:

1. Оценка массы тела (гр) и селезенки (мг) крыс-самцов с помощью порционных весов SW-02 (производитель Cas) и электронных лабораторных весов серии «Эва» Ска-120В (производитель ООО «Скейл-КАС»).

2. Окрашивание гематоксилином и эозином гистологических срезов селезенки.

3. Изучение клеточной структуры ультратонких срезов селезенки (толщиной 60-80 нм) (электронный микроскоп Hitachi HT 7700 Exalens (производитель Japan), ускоряющее напряжение 100 кэВ, разрешение 0,144 нм).

4. Компьютерная морфометрия гистологических срезов селезенки (лицензионная программа «Микро-Анализ» и микроскоп МИКРОМЕД 3 ЛЮМ (Россия, Санкт-Петербург)): оценка количественных показателей площадей лимфоидных узелков (ЛУ) и герминативного центра (ГЦ) (мкм<sup>2</sup>), диаметра ЛУ (мкм), толщины ПАЛМ (мкм), толщины стенки центральной артерии селезенки (мкм), диаметра внутреннего просвета центральной артерии селезенки (мкм);

5. Вычисление показателей, характеризующих морфофункциональное состояние исследуемых структур селезенки, лимфоидного коэффициента (ЛК) и индекса Керногана (ИК) производилось по методике, предложенной В.П. Волковым (2015) [1], с использованием формул:

1) ЛК:

$$ЛК = \frac{D_{ЛУ}}{L_{ПАЛМ}},$$

где  $D_{ЛУ}$  – диаметр лимфоидного узелка;  $L_{ПАЛМ}$  – толщина периадвентициальной лимфоидной муфты;

2) ИК:

$$ИК = \frac{2 \times L}{D},$$

где  $L$  – толщина стенки центральной артерии;  $D$  – внутренний диаметр центральной артерии.

Полученные цифровые данные анализировали с помощью Microsoft Office Excel 2020 и программы Statistica 10.0 (Stat Soft Inc.) с использованием стандартных методов параметрической и непараметрической статистики. Сравнение независимых групп по количественному признаку проводили с помощью U-критерия Манна–Уитни с учетом значений критерия Левена о равенстве дисперсий. Полученные данные выражали в виде средней арифметической величины со средней ошибкой соответственно  $M \pm m$ . Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** Анализ динамики массы тела крыс в экспериментальной группе животных, которым вводили только этилкарбамат (N3), показал статистически значимое уменьшение массы тела от исходной на 26,4% ( $p_{m-u} < 0,005$ ). В соответствии с этим у животных данной группы наблюдалось уменьшение массы селезенки на 48,5% ( $p_{m-u} < 0,0003$ ), чего не наблюдалось у крыс из N2 и N4 (табл. 1).

Анализ морфологической структуры селезенки крыс после окрашивания гематоксилином и эозином при изолированном воздействии селена (N2) показал более чуткую дифференцировку границ зон ЛУ (между мантийной и маргинальной и ГЦ). При комбинированном воздействии на организм крысы селеном и этилкарбаматом (N4) не установлено подобных изменений при сравнении

с N1 (рис. 1–2). Морфологическая оценка дифференцировки границ между маргинальной и мантийной зонами ЛУ при изолированном воздействии этилкарбамата на организм крыс из N3 нарушалась, хотя при этом контуры границы между маргинальной зоной и красной пульпой сохранялись отчетливо.

Таблица 1

## Изменение массы тела и селезенки крыс-самцов в контрольной и опытных группах

Параметры	N1, n = 8	N2, n = 8	N3, n = 8	N4, n = 8
Масса тела крыс, г	258±19,6	285±24 $p_{m-u} < 0,033$	<b>190,33±8,84</b> $p_{m-u} < 0,005$	247,66±6,89 $p_{m-u} = 0,8$
Масса селезенки, мг	648,35±60,33	665,1±71,17 $p_{m-u} = 0,9$	<b>334,8±40,6</b> $p_{m-u} < 0,0009$	609,3±38,2 $p_{m-u} = 0,43$

Примечание.  $p_{m-u}$  – при сравнении с контрольной группой (N1).

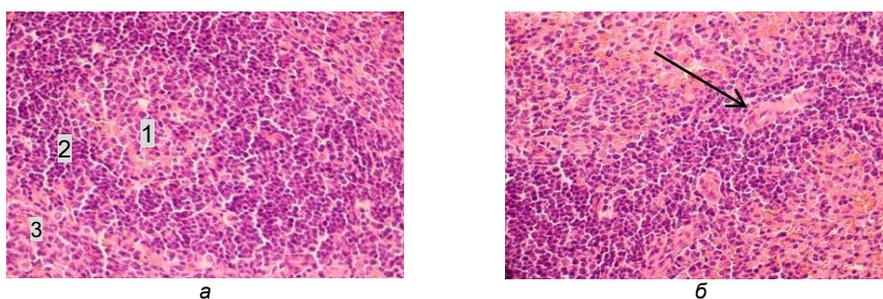


Рис. 1. Селезенка крысы-самца контрольной группы:

а – ЛУ с ГЦ: 1 – ГЦ; 2 – мантийная зона; 3 – маргинальная зона;

б – периартериальная лимфоидная муфта, в центре расположена центральная артерия селезенки. Центральная артерия селезенки указана стрелкой.

Окраска гематоксилином и эозином. Микромед 3 Люм. Ув. ×600/600.

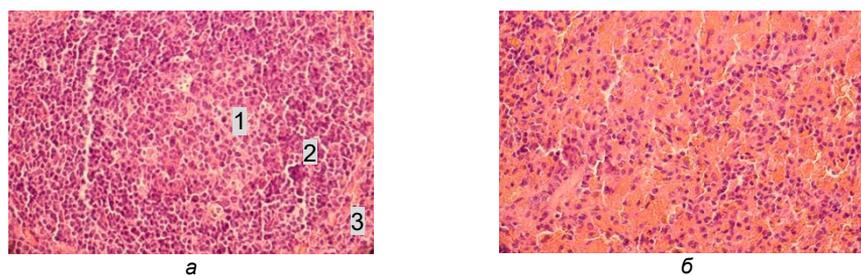


Рис. 2. Селезенка крысы-самца при комбинированном приеме селена и инъекции этилкарбамата:

а – ЛУ с ГЦ: 1 – ГЦ; 2 – мантийная зона; 3 – маргинальная зона. Увеличена площадь ГЦ;

б – полнокровная красная пульпа. Окраска гематоксилином и эозином.

Микромед 3 Люм. Ув. ×600/600.

Анализ морфометрических параметров селезенки экспериментальных животных во всех исследуемых группах показал следующее (табл. 2). Было установлено, что с увеличением числа первичных ЛУ наблюдалось уменьшение площади ЛУ ( $\text{мкм}^2$ ) селезенки в группе N2 в сравнении с контрольной группой (в 1,27 раза), однако этот показатель был статистически незначимым ( $p_{m-u} = 0,12$ ). Установлена высокая статистическая значимость увеличения числа ЛУ с ГЦ

в селезенке при комбинированном воздействии селеном и этилкарбаматом на организм крысы (N4) с синхронным увеличением площади ЛУ (в 1,4 раза в сравнении с контрольной группой ( $p_{m-u} < 0,000012$ )) (табл. 2).

Таблица 2

## Морфометрические параметры селезенки контрольной и опытных групп

Параметр	N1 (n = 8)	N2 (n = 8)	N3 (n = 8)	N4 (n = 8)
Площадь ЛУ, мкм <sup>2</sup>	251 851,5± ±28 914,612	199 073,268± ±99 00,97 $p_{m-u} = 0,14$	268 204,28± ±21 001,0279 $p_{m-u} = 0,12$	<b>399 488,286±</b> <b>±22 698,368</b> $p_{m-u} < 0,000012$
Диаметр ЛУ, мкм	649,25±23,47	634,74±19,22 $p_{m-u} < 0,04$	615,55±11,59 $p_{m-u} < 0,04$	<b>789,73±27,74</b> $p_{m-u} < 0,001$
Площадь ГЦ, мкм <sup>2</sup>	26 650,18± ±3 825,969	24 395,732± ±3 099,333 $p_{m-u} < 0,04$	<b>36 881,16±</b> <b>±2 500,72</b> $p_{m-u} < 0,0399$	<b>32 695,48±</b> <b>±869,81</b> $p_{m-u} < 0,05$
Диаметр ГЦ, мкм	220,293±23,889	250,159±32,14 $p_{m-u} < 0,0001$	<b>301,055±18,505</b> $p_{m-u} < 0,05$	<b>363,588±39,82</b> $p_{m-u} < 0,04$
Толщина ПАЛМ, мкм	336,3±30,2	<b>428,2±28,6</b> $p_{m-u} < 0,03$	<b>624,28±28</b> $p_{m-u} < 0,0000002036$	<b>421,89±20,09</b> $p_{m-u} < 0,002$
Толщина стенки центральной артерии, мкм	11,58±0,72	<b>14,21±0,65</b> $p_{m-u} < 0,012$	<b>17,84±0,665</b> $p_{m-u} < 0,00000154$	<b>14,22±0,66</b> $p_{m-u} < 0,0066$
Внутренний диаметр центральной артерии, мкм	12,58±1,75	<b>18,91±1,38</b> $p_{m-u} < 0,05$	<b>7,71±0,69</b> $p_{m-u} < 0,05$	13,72±1,27 $p_{m-u} = 0,62$
ИК	1,84±0,82	<b>1,5±0,94</b> $p_{m-u} < 0,05$	<b>4,63±1,9</b> $p_{m-u} < 0,05$	2,07±1,03 $p_{m-u} = 0,1$
ЛК	1,77±0,75	2,002±0,9 $p_{m-u} < 0,05$	1,24±0,39 $p_{m-u} < 0,05$	2,49±1,5 $p_{m-u} < 0,05$

Примечание.  $p_{m-u}$  – при сравнении с контрольной группой (N1).

Выявлено, что площадь (мкм<sup>2</sup>) и диаметр ГЦ (мкм) ЛУ селезенки крыс статистически значимо увеличивались при изолированном воздействии этилкарбаматом на организм животного (N3). Эти показатели по сравнению с аналогичными параметрами селезенки крыс контрольной группы (N1) были выше в 1,5 раза – площадь ГЦ ЛУ ( $p_{m-u} < 0,0399$ ) и в 1,4 раза – диаметр ГЦ ЛУ ( $p_{m-u} < 0,05$ ). Увеличение площади и диаметра ГЦ ЛУ селезенки крыс наблюдалось и в группе N4, но эти изменения были менее выраженные (табл. 2).

Также установлено, что при изолированном воздействии этилкарбамата на организм крысы (N3) происходило увеличение толщины ПАЛМ, уменьшение диаметра ЛУ селезенки, увеличение ЛК. В группе N4 (при комбинированном воздействии на организм крысы селеном и этилкарбаматом) наблюдались противоположные изменения структуры селезенки: увеличение диаметра ЛУ ( $p_{m-u} < 0,04$ ), толщины ПАЛМ ( $p_{m-u} < 0,002$ ) и ЛК ( $p_{m-u} < 0,05$ ) (табл. 2).

Показатели толщины стенки и внутреннего диаметра центральной артерии селезенки крыс при изолированном и комбинированном воздействии этилкарбамата и селена менялись синхронно (табл. 2). В группе N3, где крысы не получали селен, а оказывалось изолированное воздействие этилкарбамата на их организм, наблюдалось увеличение толщины стенки центральной артерии ( $p_{m-u} < 0,00000154$ ), уменьшение ее внутреннего диаметра ( $p_{m-u} < 0,05$ ). Это указывает на ухудшение кровотока в селезенке, что подтвердилось полученными значениями ИК (табл. 2).

Качественная визуальная оценка белой пульпы селезенки при электронной микроскопии позволила выявить более плотное скопление лимфоцитов на разных стадиях их созревания (N2). При этом в лимфоцитах селезенки

определялось незначительное количество (3–4 усл. ед.) митохондрий без признаков деформации. Наблюдалась концентрация гетерохроматина по периферии ядра лимфоцита в виде ободка большими глыбами. У крыс в группе N3 определялась следующая трансформация структуры селезенки: агрегирование макрофагов, увеличение количества митохондрий в 4–5 раз в лимфоцитах и плазматических клеток до 2–3 на единицу среза. Обнаруживали интенсивную выраженную эндоплазматическую сеть и комплекс Гольджи с увеличенными рибосомами (до 7–9 усл. ед.).

В структуре селезенки экспериментальных животных при комбинированном воздействии селена и этилкарбамата наблюдалось увеличение различных переходных форм лимфоцитов, увеличение количества митохондрий до 5–6 усл. ед. с их размещением в суженной цитоплазматической зоне лимфоцитов.

Установлено, что в группе N3 через месяц после инъекции этилкарбамата преобладали ЛУ с ГЦ, у которых выявлено увеличение площади ГЦ, и возникло снижение ЛК. Перечисленные отклонения указывали на угнетение клеточного иммунного ответа и на преобладание гуморального. Полученные результаты совпадали с данными И.С. Цветкова с соавт. (2018), которые описали гиперплазию ГЦ и обосновали смещение баланса Тх-1 и Тх-2 в сторону индукции гуморального иммунного ответа [5]. Результаты исследования позволили установить, что этилкарбамат привел к увеличению толщины и уменьшению диаметра центральной артерии. Повышение ИК, по данным В.П. Волкова, указывает на снижение кровотока в органе [1, 3]. Изменения в центральной артерии селезенки могли быть связаны с аномальным ангиогенезом [17]. Вероятно, в толще ее стенки происходили склеротические трансформации. Кроме этого, эти изменения в артерии, согласно исследованию Л.А. Шарифудиновой [9], указывали на периваскулярный отек, который привел к нарушению гемодинамики и поступлению циркулирующих лимфоцитов в иммунокомпетентные зоны селезенки. Таким образом, в селезенке в группе N3 через месяц после инъекции этилкарбамата возникло преобладание В-клеточного иммунного ответа.

Выявлено, что в группе N2 через месяц с момента завершения приема селена крысами-самцами морфологические и морфометрические параметры селезенки изменены и включали: преобладание первичных ЛУ над вторичными, увеличение ЛК и незначительное снижение ИК. Полученные изменения указывали, что на фоне приема микроэлемента в селезенке преимущественно активны зоны, ответственные за Т-клеточное звено иммунного ответа. Это подтверждалось исследованием, опубликованным в *Journal of Functional Foods* авторами X. Zhang et al. (2020), в котором отмечалось, что селен способствовал регуляции и стимуляции дифференцировки Т-клеток, адгезии и миграции лимфоцитов, а также активности макрофагов [35], что стимулировало увеличение клеточного иммунного ответа. В работе S. Qin et al. (2015) подтверждались и согласовывались результаты с нашим исследованием, в котором селенит натрия индуцировал лимфоциты селезенки и способствовал активности Т-клеточного звена иммунного ответа [22]. Также прием микроэлемента вызывал увеличение диаметра центральной артерии, тем самым усиливал приток клеток и их заселение в соответствующие зоны, а также улучшал кровоток в паренхиме [1]. Предположительно, по этой причине в качестве ответной реакции изменилась площадь лимфоидных узелков и ПАЛМ.

В группе N4 при комбинированном поступлении селена и этилкарбамата установлены гиперпластические признаки белой пульпы, проявлявшиеся увеличением площади и диаметра ЛУ. ИК увеличивался незначительно по сравнению

с контрольной группой, что указывало на защитные свойства селена от повреждения, вызванного этилкарбаматом. Это предположение подтверждали научные исследования о влиянии селена на сердечно-сосудистую систему за счет включения его в состав ферментов, например, глутатионпероксидазы – 1 (GX-1) [17, 27, 32]. GX-1 защищала клетки от окислительного повреждения. Лимфоидный коэффициент был значительно повышен по сравнению с контрольной группой. Это указывало на то, что Т-зависимая зона селезенки устойчива к воздействию этилкарбамата. Селен на данном сроке снижал воздействие этилкарбамата на развитие воспалительного процесса в легких и не вызывал изменений в селезенке. Данное предположение требует дальнейшего исследования.

**Выводы.** Через месяц после внутрибрюшинной инъекции этилкарбамата в дозе 1 г/кг массы тела у крыс-самцов было установлено уменьшение массы тела и селезенки крысы, а также выявлены морфологические и морфометрические изменения структуры селезенки, указывающие на угнетение клеточного иммунного ответа, преобладание В-клеточного звена и ухудшение показателей пропускной способности центральной артерии селезенки.

Через месяц с момента завершения поступления селена в организм крысы (20 мкг/кг массы тела) было установлено преобладание Т-клеточного звена иммунного ответа и улучшение показателей пропускной способности центральной артерии селезенки.

При комбинированном воздействии селена и этилкарбамата на организм крысы-самца выявили морфологические и морфометрические изменения селезенки, указывающие на улучшение пропускной способности центральной артерии селезенки и преобладание Т-клеточного звена иммунного ответа.

#### Литература

1. Волков В.П. Новый алгоритм морфометрической оценки функциональной иммуноморфологии селезенки // *Universum: медицина и фармакология*. 2015. № 5-6(18). С. 6.
2. Зайцев В.Б., Федоровская Н.С., Железнов Л.М. Морфометрические особенности структуры селезенки // *Вестник новых медицинских технологий*. 2018. Т. 25, № 3. С. 153–159.
3. Изменения белой пульпы селезенки у потомства спленэктомированных крыс различных возрастных периодов после введения 1, 2-диметилгидразина / О.М. Арлашкина, Г.Ю. Стручко, Л.М. Меркулова, М.Н. Михайлова // *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2019. Т. 8, № 4. С. 49–58.
4. Механизмы действия модифицированной наночастицами селена минеральной воды «Красноармейский новый» / А.В. Абрамцова, Г.В. Сагадян, Л.А. Пигунова и др. // *Курортная медицина*. 2016. № 1. С. 26–34.
5. Морфологические изменения органов иммунной системы у самцов мышей C57BL/6 при воздействии высокой дозы тестостерона / И.С. Цветков, М.Т. Добрынина, В.А. Мхитаров [и др.] // *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2018. № 2(26). С. 19–24. DOI: 10.31088/2226-5988-2018-26-2-19-24.
6. Никитенко О.В., Путалова И.Н. Структурно-клеточные перестройки лимфоидных органов после внутрибрюшинного введения селенита натрия в токсической дозе // *Вестник новых медицинских технологий*. 2010. Т. 17, № 2. С. 32–35.
7. Синдирева А.В., Майданюк Г.А., Голубкина Н.А. Влияние селена на содержание микроэлементов в печени крыс линии Wistar // *Вестник Нижневартковского государственного университета*. 2018. № 3. С. 103–109.
8. Характеристика иммуноморфологических процессов в селезенке пациентов с иммунной тромбоцитопенией / Н.С. Федоровская, Л.М. Железнов, С.В. Петров, В.Б. Зайцев // *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2020. Т. 9, № 3. С. 54–63.
9. Шарафутдинова Л.А., Валиуллин В.В. Морфологическая характеристика селезенки крыс при воздействии на организм наночастиц диоксида титана // *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2018. Т. 15, № 6. С. 830–839.
10. Bae M., Kim H. The role of vitamin C, vitamin D, and selenium in immune system against COVID-19. *Molecules*, 2020, vol. 25, no. 22, pp. 5346.
11. Crane G.M., Liu Y.C., Chadburn A. Spleen: development, anatomy and reactive lymphoid proliferations. *Seminars in Diagnostic Pathology*. WB Saunders, 2021, vol. 38, no. 2, pp. 112–124.

12. Elmore S.A. Enhanced histopathology of the spleen. *Toxicologic pathology*, 2006, vol. 34, no. 5, pp. 648–655.
13. Ermolina E.V., Stadnikov A.A., Smoliagin A.I. Morphological features of the organs of the immune system in conditions of exposure to chromium and benzene. *Gigiena i Sanitariia*, 2012, vol. 3, pp. 69–71.
14. Fazliddinova M.G., Uygunovich N.A. Comparison of the results of morphological changes observed in the spleen under the influence of carcinogens in the experiment. *IQRO*, 2023, vol. 2, no. 1, pp. 273–278.
15. Guo C.H., Wang S.Y., Chung C.H. et al. Selenium modulates AR/IGF-1R/EGFR and TROP2 signaling pathways and improves anticancer efficacy in murine mammary carcinoma 4T1. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2023, vol. 120, pp. 109417.
16. Jiao Z., Dong Y., Chen Q. Ethyl carbamate in fermented beverages: presence, analytical chemistry, formation mechanism, and mitigation proposals. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 2014, vol. 13, no. 4, pp. 611–626.
17. Ju W., Li X., Li Z. et al. The effect of selenium supplementation on coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2017, vol. 44, pp. 8–16.
18. Li G. et al. A survey of ethyl carbamate in beer from Chinese market. *Food Control*, 2017, vol. 79, pp. 254–257.
19. Li G.G., Guo Z.Z., Ma X.F. et al. The M2 macrophages induce autophagic vascular disorder and promote mouse sensitivity to urethane-related lung carcinogenesis. *Developmental & Comparative Immunology*, 2016, vol. 59, pp. 89–98.
20. Mebius R.E., Kraal G. Structure and function of the spleen. *Nature reviews immunology*, 2005, vol. 5, no. 8, pp. 606–616.
21. Munn L. L. Cancer and inflammation. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, 2017, vol. 9, no. 2, pp. 1370.
22. Qin S. et al. Effects of selenium-chitosan on blood selenium concentration, antioxidation status, and cellular and humoral immunity in mice. *Biological Trace Element Research*, 2015, vol. 165, pp. 145–152.
23. Rataan A.O., Geary S.M., Zakharia Y. et al. Potential role of selenium in the treatment of cancer and viral infections. *International journal of molecular sciences*, 2022, vol. 23., no. 4, pp. 2215.
24. Razaghi A., Geary S.M., Zakharia Y. et al. Selenium stimulates the antitumour immunity: Insights to future research. *European Journal of Cancer*, 2021, vol. 155, pp. 256–267.
25. Roman M., Jitaru P., Barbante C. Selenium biochemistry and its role for human health. *Metallomics*, 2014, vol. 6, no. 1, pp. 25–54.
26. Rosin F.C.P. et al. Identification of myeloid-derived suppressor cells and T regulatory cells in lung microenvironment after Urethane-induced lung tumor. *International immunopharmacology*, 2011, vol. 11, no. 7, pp. 873–878.
27. Ruseva B., Atanasova M., Georgieva M. et al. Effects of selenium on the vessel walls and anti-elastin antibodies in spontaneously hypertensive rats. *Experimental Biology and Medicine*, 2012, vol. 237, no. 2, pp. 160–166.
28. Sozio F., Schioppa T., Sozzani S. et al. Urethane-induced lung carcinogenesis //Methods in cell biology. *Academic Press*, 2021, vol. 163, pp. 45–57.
29. Stathopoulos G. T. et al. Epithelial NF-κB activation promotes urethane-induced lung carcinogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2007, vol. 104, no. 47, pp. 18514–18519.
30. Steiniger B.S. Human spleen microanatomy: why mice do not suffice. *Immunology*, 2015, vol. 145, no. 3, pp. 334–346.
31. Stupin A., Cosic A., Novak S. et al. Reduced dietary selenium impairs vascular function by increasing oxidative stress in Sprague-Dawley rat aortas. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2017, vol. 14, no. 6, p. 591.
32. Tai Y. et al. Molecular mechanisms of T cells activation by dendritic cells in autoimmune diseases. *Frontiers in pharmacology*, 2018, vol. 9, pp. 642.
33. Wen Y. et al. Chronic inflammation, cancer development and immunotherapy. *Frontiers in pharmacology*, 2022, vol. 13, pp. 1040163.
34. Xu C. et al. Inflammation has a role in urethane-induced lung cancer in C57BL/6J mice. *Molecular medicine reports*, 2016, vol. 14, no. 4, pp. 3323–3328.
35. Zhang X. et al. Effects of dietary selenium on immune function of spleen in mice. *Journal of Functional Foods*, 2022, vol. 89, pp. 104914.
36. Zhu Y., Pu Q., Zhang Q. et al. Selenium-binding protein 1 inhibits malignant progression and induces apoptosis via distinct mechanisms in non-small cell lung cancer. *Cancer medicine*, 2022, vol. 12, no. 16, pp. 17149–17170.

---

САМАКИНА ЕКАТЕРИНА СТАНИСЛАВОВНА – старший преподаватель кафедры факультетской терапии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (ekaterina1996.96@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9515-0639>).

СТРУЧКО ГЛЕБ ЮРЬЕВИЧ – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (glebstr@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0549-5116>).

МЕРКУЛОВА ЛАРИСА МИХАЙЛОВНА – доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (merkulova192@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7460-6791>).

КОСТРОВА ОЛЬГА ЮРЬЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (evkbiz@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7057-9834>).

НЮГАНЕН АННА ОЛЕГОВНА – младший научный сотрудник, врач-патологоанатом, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени И.Н. Петрова, Россия, Санкт-Петербург (carridwenmcfall@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2685-5093>).

Ekaterina S. SAMAKINA, Gleb Yu. STRUCHKO, Larisa M. MERKULOVA,  
Olga Yu. KOSTROVA, Anna O. NYUGANEN

#### ASSESSMENT OF RAT SPLEEN STRUCTURE UNDER AN ISOLATED AND COMBINED ACTION OF SELENIUM AND ETHYL CARBAMATE

**Key words:** *spleen, morphology, morphometry, selenium exposure, ethyl carbamate exposure.*

*The immune system, having a complex structural organization, performs the main functions in providing an anti-inflammatory and antitumor immune response. The spleen, as a peripheral organ of the immune system, plays an important role in realization of these functions and contains a significant number of immune cells. Ethylcarbamate, being a group 2A carcinogen, can provoke the development of neoplastic processes through activation of Kras gene mutation and stimulation of oncogenic signals. Alongside with that, selenium affects the immune response, reducing the proliferation of tumor cells and producing an anti-inflammatory effect. Despite the existence of several studies on the effect of ethyl carbamate and selenium on the animal body, there is no data on the combined effect of these substances on the rat spleen under experimental conditions in the scientific literature.*

**The aim of the study** was to evaluate morphological and morphometric changes in the structure of the spleen in male rats with oral administration of selenium into their body and intraperitoneal injection of ethyl carbamate.

**Materials and methods of the study.** The body mass of male rats and their spleen were studied, morphological and morphometric parameters of the spleen were evaluated, the lymphoid coefficient and the Kernoghan index were calculated. The animals were divided into four groups: N1 – control group; N2 – animals receiving selenium with drinking water; N3 – animals injected intraperitoneally with ethyl carbamate; N4 – animals receiving selenium with drinking water followed by injection of ethyl carbamate.

**Results.** It was found that in the group 2, the area of lymphoid nodules was reduced, the Kernoghan index was reduced and the lymphoid coefficient was increased, while the body weight of rats and their spleen remained unchanged. In a month after an isolated intake of ethyl carbamate, both the body weight and the spleen weight in rats were significantly decreased. At this, in group 3, the area and the diameter of the germinal center, the thickness of the periarterial lymphoid sheath and the Kernoghan index were increased, and the lymphoid coefficient was reduced. At the ultramicroscopic level, an increase in the number of plasma cells was detected in group N3, as well as the number of swollen mitochondria in lymphocytes. In group 4, an increase in the area and the diameter of lymphoid nodules, the germinal center, as well as the lymphoid coefficient was determined, and the Kernoghan index was unchanged. When studying ultrathin sections in group 4 lymphocytes of various transitional forms were revealed.

**Conclusions.** It was found that against the background of selenium intake into the body of male rats, a morphological rearrangement of the white pulp of the spleen occurred, probably associated with the reaction of T-lymphocytes. Ethyl carbamate injection resulted in a predominant effect on the B-cell link of the immune response of the spleen. In combined intake of selenium and ethyl carbamate, hyperplasia of the white pulp was revealed, consisting in an increase in its structures.

## References

1. Volkov V.P. *Novyi algoritm morfometricheskoi otsenki funktsional'noi immunomorfologii selezenki* [A new algorithm for morphometric evaluation of functional immunomorphology of the spleen]. *Universum: meditsina i farmakologiya*, 2015, vol. 19, no. 2, p. 6.
2. Zaitsev V.B., Fedorovskaya N.S., Zhelezov L.M. *Morfometricheskie osobennosti struktury selezenki* [Morphometric features of the spleen structure]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*, 2018, vol. 25, no. 3, pp. 153–159.
3. Arlashkina O.M., Struchko G.Yu., Merkulova L.M., Mikhaylova M.N. *Izmeneniya beloi pulpy selezenki u potomstva splenektomirovannykh krys razlichnykh vozrastnykh periodov posle vvedeniya 1, 2-dimetilgidrazina* [Changes in the white pulp of the spleen in the offspring of splenectomized rats of various age periods after administration of 1, 2-dimethylhydrazine]. *Nauchno-prakticheskiy retsenziruemyy zhurnal Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya*, 2019, vol. 8, no. 4, pp. 49–58.
4. Abramtsova A.V., Sagradyan G.V., Piguonova L.A. et al. *Mekhanizmy deistviya modifitsirovannoi nanochastitsami selena mineral'noi vody «Krasnoarmeiskii novyi»* [Mechanisms of action of mineral water modified with selenium nanoparticles "Krasnoarmeyskiy novyi"]. *Kurortnaya meditsina*, 2016, no. 1, pp. 26–34.
5. Tsvetkov I.S., Dobrynina M.T., Mkhitarov V.A. et al. *Morfologicheskie izmeneniya organov immunnnoi sistemy u samtsov myshei S57BL/6 pri vozdeistvii vysokoi dozy testosterona* [Morphological changes in the immune system organs of male C57BL/6 mice under the influence of a high dose of testosterone]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya*, 2018, no. 2(26), pp. 19–24. DOI: 10.31088/2226-5988-2018-26-2-19-24.
6. Nikitenko O.V., Putalova I.N. *Strukturno-kletochnye perestroiki limfoidnykh organov posle vnutribryushinnogo vvedeniya selenita natriya v toksicheskoi doze* [Structural and cellular rearrangements of lymphoid organs after intraperitoneal administration of sodium selenite in a toxic dose]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*, 2010, vol. 17, no. 2, pp. 32–35.
7. Sindireva A.V., Maidanyuk G.A., Golubkina N.A. *Vliyanie selena na sodержanie mikroelementov v pecheni krysi linii wistar* [The effect of selenium on the content of trace elements in the liver of wistar rats]. *Vestnik Nizhnevartovskogo gosudarstvennogo universiteta*, 2018, no. 3, pp. 103–109.
8. Fedorovskaya N.S., Zhelezov L.M., Petrov S.V., Zaitsev V.B. *Kharakteristika immunomorfologicheskikh protsessov v selezenke patsientov s immunnnoi trombocitopeniei* [Characteristics of immunomorphological processes in the spleen of patients with immune thrombocytopenia]. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*, 2020, vol. 9, no. 3, pp. 54–63.
9. Sharafutdinova L.A., Valiullin V.V. *Morfologicheskaya kharakteristika selezenki krysi pri vozdeistvii na organizm nanochastits dioksida titana* [Morphological characteristics of rats spleen when exposed to the nanoparticles of titanium dioxide]. *Vestnik Ural'skoi meditsinskoi aka-demicheskoi nauki*, 2018, vol. 15, no. 6, pp. 830–839.
10. Bae M., Kim H. The role of vitamin C, vitamin D, and selenium in immune system against COVID-19. *Molecules*, 2020, vol. 25, no. 22, pp. 5346.
11. Crane G.M., Liu Y.C., Chadburn A. Spleen: development, anatomy and reactive lymphoid proliferations. *Seminars in Diagnostic Pathology*. – WB Saunders, 2021, vol. 38, no. 2, pp. 112–124.
12. Elmore S.A. Enhanced histopathology of the spleen. *Toxicologic pathology*, 2006, vol. 34, no. 5, pp. 648–655.
13. Ermolina E.V., Stadnikov A.A., Smoliagin A.I. Morphological features of the organs of the immune system in conditions of exposure to chromium and benzene. *Gigiena i Sanitariya*, 2012, vol. 3, pp. 69–71.
14. Fazliddinova M.G., Uyunovich N.A. Comparison of the results of morphological changes observed in the spleen under the influence of carcinogens in the experiment. *IQRO*, 2023, vol. 2, no. 1, pp. 273–278.
15. Guo C.H., Wang S.Y., Chung C.H. et al. Selenium modulates AR/IGF-1R/EGFR and TROP2 signaling pathways and improves anticancer efficacy in murine mammary carcinoma 4T1. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2023, vol. 120, pp. 109417.
16. Jiao Z., Dong Y., Chen Q. Ethyl carbamate in fermented beverages: presence, analytical chemistry, formation mechanism, and mitigation proposals. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 2014, vol. 13, no. 4, pp. 611–626.
17. Ju W., Li X., Li Z. et al. The effect of selenium supplementation on coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2017, vol. 44, pp. 8–16.
18. Li G. et al. A survey of ethyl carbamate in beer from Chinese market. *Food Control*, 2017, vol. 79, pp. 254–257.
19. Li G.G., Guo Z.Z., Ma X.F. et al. The M2 macrophages induce autophagic vascular disorder and promote mouse sensitivity to urethane-related lung carcinogenesis. *Developmental & Comparative Immunology*, 2016, vol. 59, pp. 89–98.
20. Mebius R.E., Kraal G. Structure and function of the spleen. *Nature reviews immunology*, 2005, vol. 5, no. 8, pp. 606–616.
21. Munn L. L. Cancer and inflammation. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, 2017, vol. 9, no. 2, p. 1370.

22. Qin S. et al. Effects of selenium-chitosan on blood selenium concentration, antioxidation status, and cellular and humoral immunity in mice. *Biological Trace Element Research*, 2015, vol. 165, pp. 145–152.
23. Rataan A.O., Geary S.M., Zakharia Y. et al. Potential role of selenium in the treatment of cancer and viral infections. *International journal of molecular sciences*, 2022, vol. 23, no. 4, p. 2215.
24. Razaghi A., Geary S.M., Zakharia Y. et al. Selenium stimulates the antitumour immunity: Insights to future research. *European Journal of Cancer*, 2021, vol. 155, pp. 256–267.
25. Roman M., Jitaru P., Barbante C. Selenium biochemistry and its role for human health. *Metallomics*, 2014, vol. 6, no. 1, pp. 25–54.
26. Rosin F.C.P. et al. Identification of myeloid-derived suppressor cells and T regulatory cells in lung microenvironment after Urethane-induced lung tumor. *International immunopharmacology*, 2011, vol. 11, no. 7, pp. 873–878.
27. Ruseva B., Atanasova M., Georgieva M. et al. Effects of selenium on the vessel walls and anti-elastin antibodies in spontaneously hypertensive rats. *Experimental Biology and Medicine*, 2012, vol. 237, no. 2, pp. 160–166.
28. Sozio F., Schioppa T., Sozzani S. et al. Urethane-induced lung carcinogenesis //Methods in cell biology. *Academic Press*, 2021, vol. 163, pp. 45–57.
29. Stathopoulos G. T. et al. Epithelial NF-κB activation promotes urethane-induced lung carcinogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2007, vol. 104, no. 47, pp. 18514–18519.
30. Steiniger B.S. Human spleen microanatomy: why mice do not suffice. *Immunology*, 2015, vol. 145, no. 3, pp. 334–346.
31. Stupin A., Cosic A., Novak S. et al. Reduced dietary selenium impairs vascular function by increasing oxidative stress in Sprague-Dawley rat aortas. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2017, vol. 14, no. 6, p. 591.
32. Tai Y. et al. Molecular mechanisms of T cells activation by dendritic cells in autoimmune diseases. *Frontiers in pharmacology*, 2018, vol. 9, pp. 642.
33. Wen Y. et al. Chronic inflammation, cancer development and immunotherapy. *Frontiers in pharmacology*, 2022, vol. 13, pp. 1040163.
34. Xu C. et al. Inflammation has a role in urethane-induced lung cancer in C57BL/6J mice. *Molecular medicine reports*, 2016, vol. 14, no. 4, pp. 3323–3328.
35. Zhang X. et al. Effects of dietary selenium on immune function of spleen in mice. *Journal of Functional Foods*, 2022, vol. 89, p. 104914.
36. Zhu Y., Pu Q., Zhang Q. et al. Selenium-binding protein 1 inhibits malignant progression and induces apoptosis via distinct mechanisms in non-small cell lung cancer. *Cancer medicine*, 2022, vol. 12, no. 16, pp. 17149–17170.

---

**EKATERINA S. SAMAKINA** – Senior Lecturer, Department of Faculty Therapy, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (ekaterina1996.96@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9515-0639>).

**GLEB Yu. STRUCHKO** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Faculty Therapy, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (glebstr@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0549-5116>).

**LARISA M. MERKULOVA** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of the Normal and Topographic Anatomy, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (merkulova192@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7460-6791>).

**OLGA Yu. KOSTROVA** – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor, Department of Faculty Therapy, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (evkbiz@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7057-9834>).

**ANNA O. NYUGANEN** – Junior Researcher, Pathologist, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Russia, St. Petersburg (carridwenmcfall@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2685-5093>).

---

**Формат цитирования:** Оценка структуры селезенки крысы при изолированном и комбинированном действии селена и этилкарбамата [Электронный ресурс] / Е.С. Самакина, Г.Ю. Стручко, Л.М. Меркулова и др. // Acta medica Eurasica. 2024. № 4. С. 64–75. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/4/7>. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-4-64-75.

Е.Н. ПАВЛОВ, В.Н. ДИОМИДОВА, М.Ю. ПРОСЯННИКОВ, Д.А. ВОЙТКО

### ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ДИВЕРТИКУЛА ЧАШЕЧКИ ПРАВОЙ ПОЧКИ, ОСЛОЖНЕННОГО МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ (клинический случай)

**Ключевые слова:** дивертикул чашечки почки, конкремент, лучевая диагностика.

*Дивертикул чашечки почки представляет собой кистозную полость, располагающуюся в пределах почки, выстланную переходным эпителием изнутри и имеющую сообщение с чашечкой или с почечной лоханкой через узкую шейку. Дивертикул чашечки почки является врожденной патологией почки, диагностируется в основном при ультразвуковом исследовании, компьютерной или магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости, почек и забрюшинного пространства.*

**Цель работы** – демонстрация случая из клинической практики первичной лучевой диагностики и дифференциации дивертикула чашечки правой почки, осложненной мочекаменной болезнью у молодой женщины репродуктивного возраста. В последующем произведено успешное удаление хирургическим путем чашечного дивертикула почки. Представленный клинический пример подтверждает, что использование современных методов лучевой диагностики (ультразвукового исследования, нативной и внутривенной контрастной компьютерной томографии) и выполнение диагностического алгоритма при подозрении на дивертикул чашечки почки на фоне мочекаменной болезни позволили избежать ошибки и способствовали успешному излечению пациентки.

**Введение.** Дивертикул чашечки почки представляет собой кистозную полость, располагающуюся в пределах почки, выстланную переходным эпителием и имеющую сообщение с чашечкой или, реже, с почечной лоханкой. Дивертикул чашечки почки является чаще врожденной, но редкой патологией почки, диагностируется в основном при компьютерной или магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости, почек и забрюшинного пространства или радиоизотопной ренографии. Дивертикулы почечной чашечки, протекающие бессимптомно, требуют динамического ультразвукового контроля [3].

**Цель работы** – демонстрация случая из клинической практики первичной лучевой диагностики и дифференциации дивертикула чашечки правой почки, осложненной мочекаменной болезнью, у молодой женщины репродуктивного возраста.

**Описание клинического случая.** Пациентка Л., 34 года, с жалобами на умеренные боли в поясничной области справа, учащенное мочеиспускание, параорбитальные отеки по утрам, поступила в урологическое отделение БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашии. При поступлении выставлен диагноз основной: N20.0 Мочекаменная болезнь. Конкремент правой почки? Диагноз дополнительный: Ожирение 2-й степени.

Из анамнеза пациентки установлено, что она страдает первичным бесплодием, отмечен дефицит витамина Д. За последний год похудела на 11 кг. Принимала длительно внутрь метформин ежедневно по 1000 мг, индапамид по 2,5 мг; в последний месяц принимает редуксин по 10 мг в день. Мочекаменная болезнь правой почки обнаружена 9 лет назад при плановом ультразвуковом исследовании (УЗИ) почек (конкремент правой почки). Контакт с инфекционными больными, лихорадящими больными

в семье и других коллективах отрицает. Пациентка пределы Российской Федерации в течение 30 дней не покидала, контакты с больными COVID-19 или с лицами с подозрением на COVID-19 отрицает.

Данные объективного исследования были следующие. Состояние пациентки относительно удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, физиологической окраски. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Частота дыхательных движений – 16 в одну минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. Пульс – 72 удара в минуту. Артериальное давление – 124/76 мм ртутного столба.

Язык влажный, чистый. Живот мягкий, не вздут, безболезненный при пальпации. Симптомов раздражения брюшины нет. Почки не пальпируются. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Наружные половые органы развиты правильно.

Результаты лабораторно-инструментальных исследований, консультаций специалистов выполнены в соответствии с алгоритмом (Клинические рекомендации). При посеве мочи на микрофлору аэробные, факультативно – анаэробные, анаэробные условно-патогенные микроорганизмы не обнаружены. Клинический анализ крови был без особых изменений: гемоглобин – 124 г/л, лейкоциты –  $6,18 \times 10^9$ /л, СОЭ – 8 мм/ч, глюкоза – 5,5 ммоль/л. Биохимический анализ крови был следующим: мочевины – 5,7 ммоль/л, креатинин – 79 мкмоль/л, мочевая кислота – 286 мкмоль/л, кальций – 2,39 ммоль/л, фосфор – 1,19 ммоль/л, щелочная фосфатаза – 48 Ед/л, АлАТ – 10 Ме/л, АсАТ – 12 Ме/л.

Пациентке в плановом порядке выполнено УЗИ почек и обнаружен двусторонний нефроптоз 2–3-й степени, конкремент правой почки размерами 38 мм в диаметре.

Выполнена рентгеновская компьютерная томография (КТ) почек без применения контрастного препарата, по данным которой в проекции нижней трети паренхимы правой почки обнаружено кальцинированное образование рентгеновской плотностью до 1650 ед. НУ (единиц Хаунсфилда) размерами 31×26×31 мм (конкремент?). Для уточнения патологии почки рекомендовано проведение КТ почек с внутривенным контрастированием.

При КТ с внутривенным контрастированием (Ультравист 370 – 90 мл) патологии структуры органов брюшной полости не выявлено. Визуальное КТ – изображение надпочечников: положение типичное, размеры и формы соответствуют норме, контуры ровные и четкие. Дополнительных включений при контрастном усилении не обнаружено. Визуальное КТ – изображение почек: в проекции нижней трети паренхимы правой почки имеется кальцинированная высокоплотная структура (плотностью до 1650 ед. НУ), размерами 31×25×32 мм. Прилежащий к описанной зоне участок паренхимы не накапливает контрастное вещество в разные фазы контрастирования; в остальных зонах паренхимы наблюдается нормальное накопление и выведение контрастного препарата в соответствующие фазы контрастирования. Заключение: КТ-признаки соответствуют эктазии чашечно-лоханочной системы нижнего полюса правой почки, окклюзированного крупным конкрементом.

С целью уточнения диагноза и дальнейшей тактики лечения, а также для определения возможности госпитализации в медицинскую организацию более высокого уровня проведена телемедицинская консультация (ТМК) с ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Выполнен пересмотр результатов КТ (четырёх фаз контрастирования) и отмечено, что в паренхиме нижнего полюса правой почки определяется крупная гиперденная структура размерами 35×30×32 мм, каплевидной формы с ножкой, тянущейся к нижней чашке, имеющей горизонтальную границу, соответствующая положению лежа.

Данная структура однородная, имеет высокую плотность – 1500 HU. В нижней чашке правой почки микролит до 3 мм. В нижней и средней чашках левой почки 4 микролита размерами до 3 мм. Чашечно-лоханочные системы не расширены. Мочеточники не расширены, конкременты в них не выявлены. Надпочечники обычной формы, не увеличены. Печень, поджелудочная железа, селезенка – без особенностей. Заключение КТ (после пересмотра): Крупный кальцинат в паренхиме нижнего полюса правой почки. Учитывая его положение и каплевидную форму, вероятнее, является крупным камнем в дивертикуле нижней чашки почки (рис. 1). Дополнительно – мелкие конкременты правой и левой почек.

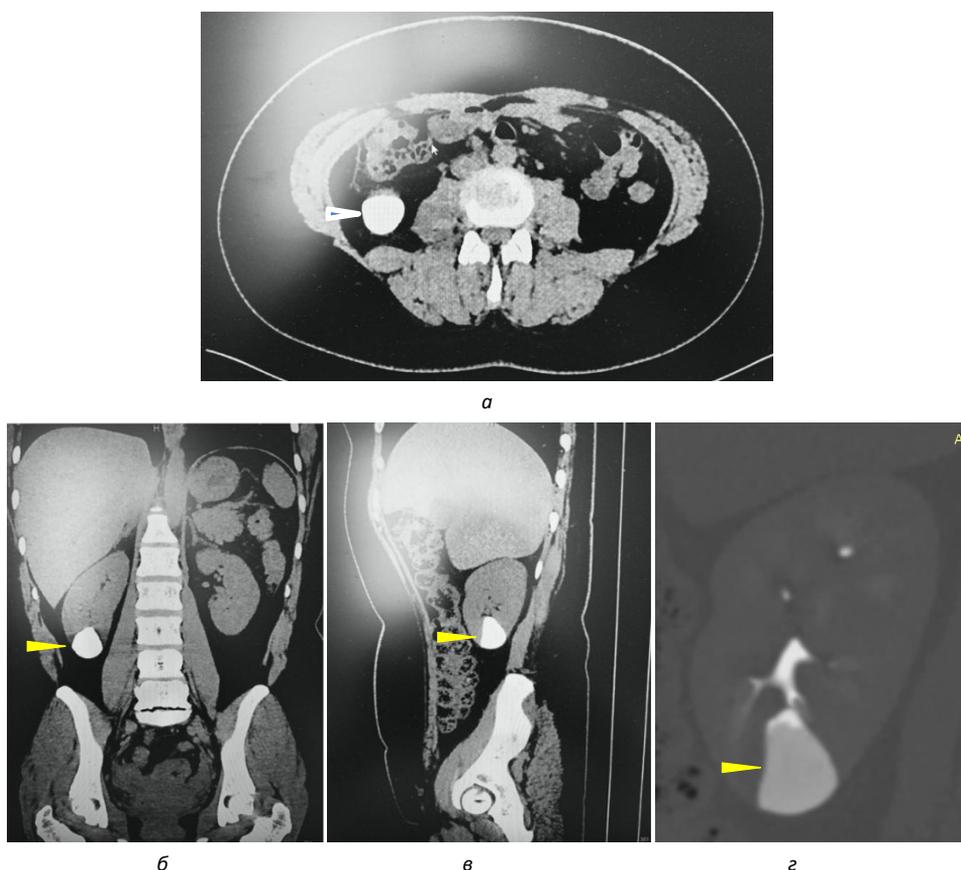


Рис. 1. Дооперационная компьютерная томография органов брюшной полости, почек и забрюшинного пространства с контрастированием, выполненная в различных плоскостях сканирования с реконструкцией аксиальных срезов:

а – аксиальный срез; б – корональный срез; в – сагиттальный срез;

г – правая почка в корональном срезе.

Визуализируется крупный конкремент высокой рентгеновской плотности в полости дивертикула нижней чашки правой почки (стрелка)

Заключение ТМК. Пациентке показано выполнение резекции правой почки в плановом порядке. Возможно выполнение данного оперативного вмешательства в НИИ урологии.

При прицельном изучении серии томографических изображений правой почки, выполненных в разных позициях пациента и плоскостях сканирования, отмечаются сообщение изображения полости дивертикула узким коротким каналом с чашечно-лоханочной системой почки и горизонтальный разделительный уровень между жидкостной и высокой рентгеновской плотности кальцинированной структурой содержащего в полости дивертикула (рис. 2).

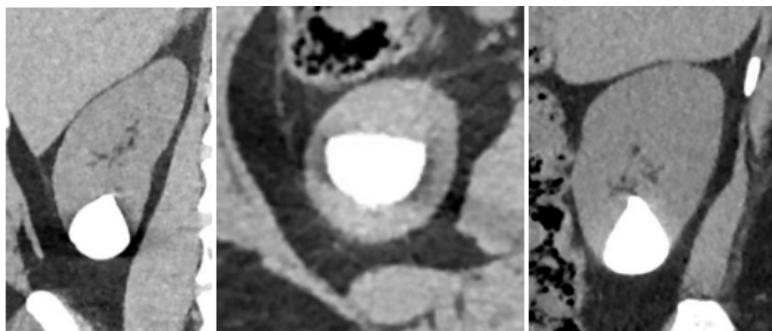


Рис. 2. Серия прицельных томографических изображений правой почки, выполненных в разных позициях пациента и плоскостях сканирования. Отмечается сообщение изображения полости дивертикула узким коротким каналом с чашечно-лоханочной системой почки и горизонтальный разделительный уровень между жидкостной и высокой рентгеновской плотности кальцинированной структурой содержащего в полости дивертикула

В последующем пациентка госпитализирована в НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, где выполнено оперативное лечение. Результаты оперативного вмешательства были следующие. При осмотре брюшной полости патологических изменений не выявлено. В области нижнего сегмента правой почки определяется полостное жидкостное образование размерами до 5,0 см в диаметре, в полости которого при вскрытии обнаружена кальциевая взвесь, плотно заполняющая полость данной структуры. Произведено иссечение данной структуры вместе с содержимым в полости.

Проведено морфологическое исследование удаленного материала. В материале установлена ткань почки с частью деформированных клубочков, атрофическими и дистрофическими изменениями эпителия проксимальных и дистальных канальцев, очагами петрификации, полиморфноклеточной инфильтрацией и небольшими участками кровоизлияний; лоханка выстлана реактивно измененным уротелием, без признаков атипии. Субэпителиальная основа с диффузно выраженной смешанноклеточной воспалительной инфильтрацией, участками фиброза, скоплением гигантских многоядерных клеток по типу «инородных тел».

**Обсуждение.** В современных публикациях информации о дивертикулах почек встретилось мало.

З.А. Кадыров с соавт. (2018) описали случай ультразвуковой диагностики врожденного дивертикула средней чашечки левой почки и успешного оперативного лечения 8-летней девочки с быстрым ростом при динамическом УЗИ (10 мм – при первичном выявлении в 2-летнем возрасте; увеличение до 35 мм к 8-летнему возрасту, причем увеличение размеров за последний год составило на 15 мм) [3].

В публикации А.А. Оганисян с соавт. (2020) отмечено, что чашечковый дивертикул почки входит в структуру кистозных пороков развития почек, чаще протекающих бессимптомно. Авторами представлен клинический случай полостных образований почки у мальчика 12 лет (чашечкового дивертикула правой почки и кисты левой почки) [2].

Имеются сообщения о диагностике чашечного дивертикула почки при развитии осложнений (чаще – уролитиаза, инфекции мочевых путей) или в сочетании с различной сопутствующей патологией других органов. К примеру, есть публикация иностранных авторов, отражающая случай диагностики бессимптомного конкремента чашечного дивертикула правой почки у 48-летнего мужчины, страдающего ишемической болезнью сердца, когда во время уретероскопии с целью удаления камней в чашечном дивертикуле были дополнительно обнаружены папиллярные образования, в которых морфологически подтвержден переходноклеточный рак высокой степени злокачественности [5].

В следующем клиническом примере отечественными авторами представлен редкий случай диагностики крупного дивертикула (размер полости составил 10 см) средней группы чашечек левой почки, осложненного рецидивирующим пиелонефритом с развитием паранефрита и уросепсиса. Отмечено, что большинство дивертикулов чашечек почек имеют размеры от 0,5 до 2,0 см в диаметре и требуют хирургического лечения исключительно при клинических проявлениях ассоциированных с ними заболеваний [1].

В публикации Y. Pan et al. (2020) представлен клинический случай лучевой диагностики (КТ, внутривенная пиелограмма) и успешного оперативного удаления конкремента в дивертикуле левой почки на фоне врожденного порока развития почек (двустороннего неполного удвоения) у 69-летней женщины, которая лишь в течение последнего месяца предъявляла жалобы на боль в пояснице слева [6].

В клинической педиатрической практике дивертикулы чашечек могут имитировать другие кистозные болезни почек, и их диагностика нередко бывает непростой задачей. P. Bombiński et al. (2015) продемонстрировали случай, когда у ребенка первоначально по данным УЗИ была диагностирована простая киста почки и лишь при расширенной визуальной диагностике с контрастированием был установлен дивертикул почки с инфицированием содержимого в нем [4].

Представленный нами клинический случай демонстрирует сложность диагностики урологической патологии у женщины репродуктивного возраста, когда клинические проявления и изменения в результатах лабораторного исследования были недостаточно выражены.

На этапе дифференциальной диагностики данного кистоподобного жидкостного образования с наличием большого кальцинированного образования в его полости вызвали определенные сложности в установлении различия между кистой и чашечным дивертикулом почки, осложненным уролитиазом. Установление правильного диагноза данного заболевания почки на дооперационном этапе успешно проведено с помощью современных методов лучевой диагностики в соответствии с алгоритмом исследования органов мочевыделительной системы УЗИ и рентгеновской КТ (нативной и с внутривенным контрастированием). При этом из методов лучевой диагностики преимущество по информативности принадлежало методу контрастной КТ почки. Определяющим и отличительным признаком дивертикула чашечки почки в данном клиническом случае от простой кисты почки при КТ было наличие неправильно-округлой формы жидкостного образования, полость которого имела связь с чашечно-лоханочной системой почки и была заполнена кроме жидкости еще и кальцинированной дополнительной структурой.

Достоверность результатов лучевой диагностики в последующем подтверждена данными хирургического вмешательства и результатами морфологии резецированного материала правой почки.

**Выводы.** Представленный клинический пример подтверждает, что использование современных методов лучевой диагностики (УЗИ, нативная и внутривенная контрастная КТ) и выполнение диагностического алгоритма при подозрении на дивертикул чашечки почки на фоне мочекаменной болезни позволило избежать ошибки и способствовало успешному излечению пациентки.

#### Литература

1. Замятнин С.А., Гончар И.С., Цыганков А.В. Гнойно-септические осложнения у пациента с дивертикулом чашечки почки // Урологические ведомости. 2021. Т. 11, № 1. С. 87–92.
2. Клинический случай хирургического лечения чашечкового дивертикула у ребенка 12 лет / А.А. Оганисян, С.Г. Врублевский, А.С. Врублевский и др. // Детская хирургия. 2020. Т. 24, № 6. С. 413–416. DOI: 10.18821/1560-9510-2020-24-6-413-416.
3. Ретроперитонеоскопическая резекция стенки дивертикула почечной чашечки у ребенка 8 лет / З.А. Кадыров, Н.В. Демин, О.О. Саруханян, М.Г. Швелидзе // Урология. 2018. № 4. С. 130–134. DOI: 10.18565/urology.2018.4.130-134.
4. Bombiński P., Warchol S., Brzewski M. et al. Calyceal diverticulum of the kidney – diagnostic imaging dilemma in pediatric patients – case report. *Pol J Radiol.*, 2015, vol. 80, pp. 27–30. DOI: 10.12659/PJR.892053.
5. Mustafa M., Hijaz H., Aghbar A. et al. Is the presence of upper tract transitional cell carcinoma in a calyceal diverticulum a risk factor for early metastasis? A case report and review of the literature. *SAGE Open Med Case Rep.*, 2024, vol. 12. DOI: 10.1177/2050313X241288341.
6. Pan Y., Chen G., Chen H. et al. The left ureterocele and stone of calyceal diverticulum in the patient with bilateral incomplete duplex kidneys managed by flexible ureteroscopy: a case report and literature review. *BMC Urol.*, 2020, vol. 20(1). DOI: 10.1186/s12894-020-00604-7.

---

**ПАВЛОВ ЕВГЕНИЙ НИКОЛАЕВИЧ** – главный уролог Министерства здравоохранения Чувашской Республики, врач-уролог отделения урологии, Республиканская клиническая больница, Россия, Чебоксары (Pavloven1978@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9347-4105>).

**ДИОМИДОВА ВАЛЕНТИНА НИКОЛАЕВНА** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, Чувашский государственный университет; заведующая отделением ультразвуковой диагностики, Городская клиническая больница № 1, Россия, Чебоксары (diomidovavn@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3627-7971>).

**ПРОСЯННИКОВ МИХАИЛ ЮРЬЕВИЧ** – доктор медицинских наук, заведующий отделом мочекаменной болезни, Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Россия, Москва (Prosyannikov@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3635-5244>).

**ВОЙТКО ДМИТРИЙ АЛЕКСЕЕВИЧ** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела мочекаменной болезни, Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Россия, Москва (1987vda@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1292-1651>).

---

Evgeny N. PAVLOV, Valentina N. DIOMIDOVA, Mikhail Yu. PROSYANNIKOV, Dmitry A. VOITKO

#### **RADIATION DIAGNOSIS OF THE RIGHT KIDNEY CALYX DIVERTICULUM COMPLICATED BY UROLITHIASIS (clinical case report)**

**Key words:** renal calyx diverticulum, concrement, radiation diagnosis.

*Renal calyx diverticulum is a cystic cavity located within the kidney, lined with transitional epithelium from the inside and communicating with the calyx or with the renal pelvis through a narrow neck. Renal calyx diverticulum is a congenital pathology of the kidney, diagnosed mainly by*

ultrasound, computer or magnetic resonance imaging of the abdominal organs, kidneys and the retroperitoneal space.

**The purpose of this work** was to demonstrate a case from the clinical practice of primary radiation diagnosis and differentiation of diverticulum of the right kidney calyx complicated by urolithiasis in a young woman of reproductive age. Subsequently, a successful surgical excision of the kidney calyx diverticulum was performed. The presented clinical example confirms that the use of modern methods of radiation diagnostics (ultrasound, native and intravenous contrast computed tomography) and implementation of a diagnostic algorithm for suspected diverticula of the renal calyx against the background of urolithiasis made it possible to avoid errors and contributed to the successful recuperation of the patient.

#### References

1. Zamyatnin S.A., Gonchar I.S., Tsygankov A.V. *Gnoino-septicheskie oslozhneniya u patsienta s divertikulom chashechki pochki* [Purulent-Septic Complications in Patient with Renal Calyx Diverticulum]. *Urologicheskie vedomosti*, 2021, vol. 11, no. 1, pp. 87–92.
2. Oganisyan A.A., Vrublevskii S.G., Vrublevskii A.S. et al. *Klinicheskii sluchai khirurgicheskogo lecheniya chashechkovogo divertikula u rebenka 12 let* [A Clinical Case of Surgical Treatment of Calyx Diverticulum in a 12-Year-Old Child]. *Detskaya khirurgiya*, 2020, vol. 24, no. 6, pp. 413–416. DOI: 10.18821/1560-9510-2020-24-6-413-416.
3. Kadyrov Z.A., Demin N.V., Sarukhanyan O.O., Shvelidze M.G. *Retroperitoneoskopicheskaya rezektsiya stenki divertikula pochechnoi chashechki u rebenka 8 let* [Retroperitoneoscopic Resection of the Calyceal Diverticulum Wall in an 8-year-old Child]. *Urologiya*, 2018, no. 4, pp. 130–134. DOI: 10.18565/urology.2018.4.130-134.
4. Bombiński P., Warchol S., Brzewski M. et al. Calyceal diverticulum of the kidney – diagnostic imaging dilemma in pediatric patients – case report. *Pol J Radiol.*, 2015, vol. 80, pp. 27–30. DOI: 10.12659/PJR.892053.
5. Mustafa M., Hijaz H., Aghbar A. et al. Is the presence of upper tract transitional cell carcinoma in a calyceal diverticulum a risk factor for early metastasis? A case report and review of the literature. *SAGE Open Med Case Rep.*, 2024, vol. 12. DOI: 10.1177/2050313X241288341.
6. Pan Y., Chen G., Chen H. et al. The left ureterocele and stone of calyceal diverticulum in the patient with bilateral incomplete duplex kidneys managed by flexible ureteroscopy: a case report and literature review. *BMC Urol.*, 2020, vol. 20(1). DOI: 10.1186/s12894-020-00604-7.

---

**EVGENY N. PAVLOV** – Chief Urologist of the Ministry of Health of the Chuvash Republic, Urologist of the Department of Urology, Republican Clinical Hospital, Russia, Cheboksary (Pavloven1978@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9347-4105>).

**VALENTINA N. DIOMIDOVA** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Radiation Diagnostics, Chuvash State University; Head of the Department of Ultrasound Diagnostics, City Clinical Hospital № 1, Russia, Cheboksary (diomidovavn@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3627-7971>).

**MIKHAIL Yu. PROSYANNIKOV** – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Urolithiasis, N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia (Prosyannikov@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3635-5244>).

**DMITRY A. VOITKO** – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Department of Urolithiasis, N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia (1987vda@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1292-1651>).

---

**Формат цитирования:** Лучевая диагностика дивертикула чашечки правой почки, осложненного мочекаменной болезнью (клинический случай) [Электронный ресурс] / Е.Н. Павлов, В.Н. Диомидова, М.Ю. Просянников, Д.А. Войтко // Acta medica Eurasica. 2024. № 4. С. 76–82. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/4/8>. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-4-76-82.

Л.Н. ГАЛИУЛЛИНА, Р.Ю. ИЛЬИНА, Е.Е. ФОМИНА, В.Б. БАТАЛОВ

**ОСОБЕННОСТИ АНАТОМИИ ЛИЦЕВОЙ И ЯЗЫЧНОЙ АРТЕРИЙ  
ПО ДАННЫМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ  
(обзор литературы)**

**Ключевые слова:** анатомия лицевой и язычной артерий, ультразвуковое исследование языка.

*В данной статье представлен обзор литературы об особенностях анатомии лицевой и язычной артерий с использованием ультразвукового исследования. Изучение кровоснабжения в челюстно-лицевой области является актуальным направлением современной стоматологии в связи с совершенствованием операционных вмешательств и поиском новых методов оценки функционирования зубочелюстной системы.*

**Цель обзора** – оценка анатомического строения лицевой и язычной артерий с использованием ультразвуковой диагностики по данным отечественных и зарубежных источников, возможности ее применения в различных областях медицины.

*Анализ литературных источников проводился в базах данных PubMed, Elibrary, КиберЛенинка. Были изучены научные обзоры, оригинальные исследования, патенты за последние 10 лет, в которых представлены результаты использования ультразвукового метода для оценки кровеносной системы челюстно-лицевой области.*

*В настоящее время возрастает интерес к использованию данного метода диагностики в стоматологии для оценки гемодинамики в процессе лечения различных заболеваний в челюстно-лицевой области. Кровоснабжение челюстно-лицевой области отличается выраженной индивидуальностью, которая изучена недостаточно. Изучение публикаций по представленной теме позволит оценить вариабельность строения лицевой и язычной артерий, современные методы визуализации патологических процессов в челюстно-лицевой области и возможности применения ультразвукового исследования в различных направлениях стоматологии.*

**Введение.** В современной стоматологии знание анатомии кровеносных сосудов в челюстно-лицевой области – это важный аспект первичной диагностики в практике многих врачей-специалистов. Необходимость знания анатомо-топографических особенностей расположения ветвей наружной сонной артерии для челюстно-лицевых хирургов, онкологов, пластических хирургов является неотъемлемой частью их работы, так как хирург, не зная особенностей или вариаций расположения артерий, может нарушить ее целостность во время операции, что потребует дополнительного времени и затрат на гемостаз или, возможно, на наложение сосудистых швов [35]. При распространении гнойно-воспалительных процессов в средней зоне лица необходимо учитывать расположение ветвей лицевой артерии для профилактики возникновения опасных осложнений – тромбоза угловой вены и проникновения инфекции в полость черепа по ее анастомозам. При обширных резекциях верхней и нижней челюсти в онкологии, планировании вмешательства при ортогнатической хирургии все оперативные манипуляции проводятся врачами-специалистами также с учетом расположения ветвей верхнечелюстной и лицевой артерий [15].

В последние годы в стоматологии активно развиваются исследования, направленные на изучение влияния кровоснабжения челюстно-лицевой области на функционирование зубочелюстной системы [5, 11]. Изучается проблема

инволютивных изменений слюнных желез и методы стимулирования их функций путем улучшения кровоснабжения. В ортодонтии рассматривается проблема оценки адаптации кровеносной системы, особенно лимфоидной и венозной, в связи с активным вмешательством при перестройке костной системы челюстей [2, 13]. Такой же интерес вызывает оценка функциональных нарушений челюстно-лицевой области у логопедов при осуществлении речевой функции языка и мимических мышц. Специалисты изучают различные методы оценки кровоснабжения мышц языка при коррекции речевых нарушений на разных этапах лечения [27].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) – это диагностический метод, при котором ультразвуковое изображение создается звуковыми волнами сверхвысокой частоты, акустическая частота которых превышает порог слышимости человека.

По сравнению с другими методами медицинской визуализации УЗИ имеет ряд преимуществ: проводится в режиме реального времени, не имеет выраженных побочных эффектов, неинвазивно и безопасно для пациентов [29]. УЗИ в медицинской практике чаще применяется чрескожно; существуют методики внутриротового ультразвукового исследования. Результаты УЗИ используются для оценки состояния мышц и сосудов языка, дна полости рта, паренхимы слюнных желез и их протоков, слизистой оболочки щек, губ и неба, пародонта и периапикальных тканей.

Ранее анатомические особенности языка и его движения в режиме реального времени визуализировали в сагиттальной или корональной плоскостях с помощью секторных сканеров, размещенных на подчелюстном датчике [23, 28]. В последнее время в стоматологии все больший интерес вызывает внутриротовое УЗИ языка и дна полости рта [13].

**Целью обзора** явилась оценка анатомического строения лицевой и язычной артерий с использованием ультразвуковой диагностики по данным отечественных и зарубежных источников, возможности ее применения в различных областях медицины.

Поиск литературных источников проводился в базах данных PubMed, Elibrary, КиберЛенинка по ключевым словам: анатомия лицевой и язычной артерий, УЗИ языка.

Поиск указанных словосочетаний производился в названиях, в резюме, а также среди ключевых слов публикаций. Для анализа отбирались статьи на английском и русском языках. После исключения дублирований оставшиеся публикации проанализировали на предмет соответствия критериям включения/исключения.

Критерии включения: оригинальные статьи в периодических журналах, *in situ* УЗИ человека, оригинальные исследования, патенты. Критерии исключения: тезисы и статьи в сборниках конференций, книги, учебная литература, исследования, проведенные на животных, и постмортальные исследования.

В результате поиска было найдено 456 источников. После исключения дублирования и оценки на предмет критериев включения/исключения осталось 28 литературных источников.

**Анатомия и топография лицевой и язычной артерий.** Общая сонная артерия берет свое начало справа от брахиоцефальной артерии (a. brachiocephalicus), а слева – от дуги аорты (a. aortae) (рис. 1). На уровне четвертого шейного позвонка сонная артерия делится на наружную и внутреннюю сонные артерии (a. carotis interna). Наружная сонная артерия отделяется от общей сонной артерии на уровне верхнего края щитовидного хряща и отдает ряд ветвей,

которые отходят от нее по нескольким направлениям. Переднюю группу ветвей составляют верхняя щитовидная (a. thyroidea superior), язычная (a. lingualis) и лицевая артерии (a. facialis) (рис. 1) [31].

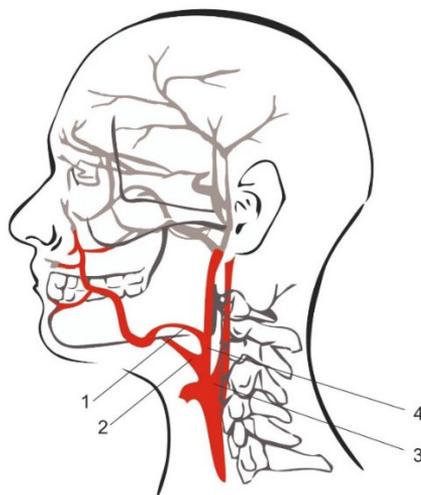


Рис. 1. Схематичное изображение ветвей наружной и внутренней сонной артерии и топографическое расположение ветвей лицевой и язычной артерии:

- 1 – лицевая артерия (a. facialis); 2 – язычная артерия (a. lingualis);
- 3 – внутренняя сонная артерия (a. carotis interna);
- 4 – наружная сонная артерия (a. carotis externa)

Лицевая артерия является крупным сосудом лица и основной артерией, кровоснабжающей мышцы и кожу лица [19, 39], обеспечивая их кислородом и питательными веществами [30, 31]. Лицевая артерия имеет около 7 ветвей, несколько ее ветвей кровоснабжают соседние структуры, включая участки кожи подбородка, губ и носа [6, 20, 39].

В области поднижнечелюстного треугольника лицевая артерия прилежит к поднижнечелюстной слюнной железе или проходит сквозь нее и, огибая край нижней челюсти, переходит на лицо перед жевательной мышцей, уходя вверх и вперед, в сторону угла рта. От лицевой артерии отходят ветви восходящей небной артерии (a. palatina ascendens) к мягкому небу, тонзиллярная артерия (a. tonsillaris) к небной миндалине, подбородочная артерия (a. submentalalis) к подбородку и мышцам шеи, нижняя губная артерия (a. labialis inferior), верхняя губная артерия (a. labialis superior) и угловая артерия (a. angularis) до медиального угла глаза [31].

В большинстве случаев в области носогубной складки, по данным Н.М. Yang (2014), от лицевой артерии ответвляется поперечная лицевая артерия (a. transversa faciei). А у 93,3% обследованных пациентов ветви лицевой артерии располагались вблизи носогубной складки [33].

T. Von Arx (2018) отмечает, что лицевая артерия имеет большую склонность к извитости, степень которой положительно коррелирует с возрастом. Основными причинами извилистости артерий являются: увеличение диаметра и удлинение артерий в результате снижения эластичности, а также артериальная гипертензия [31].

Язычная и лицевая артерии могут начинаться общим язычно-лицевым стволом (truncus linguofacialis) [25, 31]. Лицевая артерия ответвляется

от наружной сонной артерии на уровне угла нижней челюсти, на 3–5 мм выше язычной артерии.

G. Pantoja et al. (2014) провели исследование, в котором определили диаметр язычно-лицевого ствола; он составил 2,17 мм, а его длина – 8,84 мм. По данным авторов, язычно-лицевой ствол был расположен в 12,04 мм от бифуркации общей сонной артерии и в 9,31 мм от верхней щитовидной артерии [25].

По литературным данным, показатели диаметра толщины стенки и просвета сосудов прямо пропорциональны возрасту. Увеличение окружности сосудов продолжается до взрослого состояния. Истинное увеличение их окружности происходит с периода новорожденности до 12 лет. С 12 до 30 лет рост замедляется, и к пожилому и старческому возрасту возникают дилатация и склеротические изменения кровеносных сосудов слизистой оболочки языка, с возрастом уменьшаются высота и густота капиллярных петель, часть анастомозов запустевает [9].

Кровоснабжение языка в основном осуществляется за счет язычной артерии, являющейся ветвью наружной сонной артерии (рис. 2). Язычная артерия делится на глубокую, тыльную и подъязычную артерии. Самой крупной сосудистой магистралью языка является глубокая ветвь язычной артерии, которая идет от корня языка, в толще тела доходит до кончика языка и близко подходит к нижней поверхности органа, она медиальной своей полуокружностью прилежит к подбородочно-язычной мышце, латерально и снизу граничит с нижней продольной мышцей и с пучками подъязычно-язычной, вверху – с нижними пучками поперечной мышцы языка, тыльная поверхность языка снабжается тыльными ее ветвями [9].

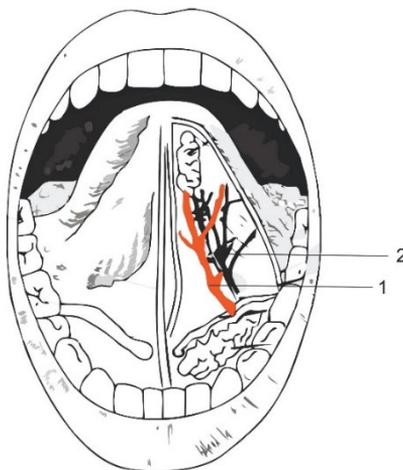


Рис. 2. Топографическое расположение ветвей язычной артерии:  
1 – язычная артерия; 2 – язычные вены

Ветви второй (тыльной) артерии, снабжая корень языка кровью, доходят конечными разветвлениями до его спинки. Третья (подъязычная) артерия, отходя от язычной артерии до вступления ее в толщу органа, снабжает кровью скелетные мышцы языка и слизистую оболочку дна полости рта. Артерии обеих половин языка широко анастомозируют между собой (рис. 2).

Корень языка добавочно снабжается от восходящей небной артерии и восходящей глоточной артерии. Вена языка образуется у корня и вместе с язычной артерией доходит до переднего края подъязычно-язычной мышцы, располагаясь рядом с подъязычным нервом, и впадает во внутреннюю яремную вену или в общую лицевую вену [4].

Артерии языка сопровождают вены, которые, широко анастомозируя между собой, создают густую венозную сеть. Число и диаметр венозных сосудов относительно больше артериальных. Внутриорганные вены языка делятся на вены язычной миндалины, мускулатуры, слизистой оболочки спинки и его нижней поверхности. Характерная особенность васкуляризации языка – отсутствие гладких мышц в сосудистой стенке и клапанов у вен [9]. Таким образом, строение системы кровоснабжения челюстно-лицевой области отличается определенной вариабельностью, что увеличивает риск кровотечения при оперативных вмешательствах без предварительной визуализации артерий и вен.

**Ультразвуковое исследование лицевой и язычной артерий.** Работа A. Renshaw et al. (2006) является первым опубликованным сонографическим исследованием лицевой артерии и поперечной артерии лица. Авторами было проведено ультразвуковое цветное доплеровское исследование 200 лицевых артерий у 100 здоровых людей. В 99,5% ( $n = 199$ ) случаев лицевая артерия была визуализирована на нижней границе нижней челюсти [26].

M.J. Tucunduva et al. (2016) при помощи УЗИ изучили расположение и параметры лицевой и других артерий лица (диаметр, систолическая пиковая скорость, резистентный индекс) у 20 здоровых человек (9 мужчин и 11 женщин) в возрасте от 20 до 57 лет. Авторы установили, что средний диаметр лицевой артерии составлял 2,14 мм, подбородочной артерии – 1,69 мм, нижней губной артерии – 1,66 мм, верхней губной артерии – 1,63 мм, угловой артерии – 1,39 мм и небной восходящей артерии – 1,48 мм [29].

В отечественной и зарубежной литературе УЗИ языка проводилось для оценки анатомических особенностей языка и дна полости рта, уточнения размеров и глубины различных его патологических очагов, определения анатомо-топографических взаимоотношений, степени участия магистральных сосудов и количества питающих сосудов, скорости кровотока для прогнозирования течения заболеваний и риска развития осложнений [3, 16, 24, 38].

С учетом появления современных ультразвуковых аппаратов, позволяющих получить большой объем информации об изменениях в интересующей области, УЗИ лицевой артерии нашло широкое применение в онкологии в первичной диагностике рака языка и дна полости рта, у пациентов с опухолевыми поражениями языка, например при сосудистых опухолях [6, 7].

УЗИ позволяет верифицировать до 40% случаев поражения лицевой артерии при артериите сосудов лица. Y.P. Zhao et al. (2002) изучили особенности лицевой артерии при помощи доплерографии у 3 пациентов с гемангиомами и у 46 здоровых людей. Были исследованы основные ветви лицевой артерии, а также ветви верхних и нижних губных артерий, определены диаметр сосудов, направление и скорость кровотока в них и уточнен характер пульсации. Частота обнаружения лицевой артерии и ветвей верхних и нижних губных артерий составляла 100%. Между правой и левой стороной была значимая разница в диаметре сосудов и пульсационной волне основных ветвей лицевой артерии, а также ветвей верхней губной артерии. При УЗИ зоны роста гемангиомы последние визуализировались на экране как гипоехогенная зона с кровотоком

как внутри сосуда, так и перивазально. По мнению авторов, доплерография может четко показать лицевую артерию и ее ветви в передней части лица. Эти сведения могут быть использованы при последующем изучении строения гемангиом в челюстно-лицевой области [36, 37].

При раке языка большое значение приобретает предоперационная оценка глубины инвазии (inclusion of depth of invasion – DOI), определяемая ультразвуковым методом, что имеет решающее значение при хирургическом лечении карциномы языка на ранней стадии [22]. Особенно важна оценка глубины инвазии при раке языка срединной линии [12]. Этот метод исследования неинвазивен, может повторно использоваться на любой стадии заболевания [10]. Также внутривитовое УЗИ широко применяется как экономически эффективная альтернатива МРТ для данных исследований [22].

Характерным доплерографическим признаком злокачественных опухолей у пациентов с раком языка была выраженная сосудистая сеть, расположенная вокруг образования. Показатели симметрии сосудов у онкологических пациентов значительно отличались. Глубокую язычную артерию визуализировали на поперечных и переднезадних изображениях. На поперечных изображениях язычной артерии подсчитывали сосудистый индекс, который определялся как количество цветных пикселей на единицу изображения. После этого оценивалась степень симметрии у здоровых добровольцев. Между группами пациентов молодого и пожилого возраста не было существенных различий в визуализации основного ствола язычной артерии, но были обнаружены различия между данными группами по количеству ответвлений ее дорсальных ветвей. Сосудистый индекс правой и левой сторон у больных с онкологией статистически значимо отличался от показателей у здоровых людей [17].

Цветовое доплеровское картирование (ЦДК) кровотока широко используется для диагностики сосудистых мальформаций, ее преимуществом является визуализация поражения сосудов с высоким и низким кровотоком. Режим ЦДК был предложен в качестве метода дифференциальной диагностики сосудистых мальформаций [34]. У пациентов с клинически диагностированной гемангиомой полости рта исследование проводилось с помощью внутривитового УЗИ, как в В-режиме, так и в ЦДК. При этом был обнаружен как внутренний, так и периферический (перифокальный) кровоток [15].

В современной диагностике лимфатической и лимфовенозной мальформаций языка существенное место отводится следующим методам – УЗИ патологического очага, компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головы и шеи с внутривитовым контрастированием. Данные методы исследования позволяют оценить степень поражения языка патологическим процессом, определить форму лимфатической или лимфовенозной мальформации языка [8].

При проведении УЗИ опухолей сосудистого характера или при воспалительно-деструктивных процессах можно выявить патологическую васкуляризацию в виде увеличения количества сосудов и их аномальную извитость. Исследование мягких тканей полости рта в режиме ЦДК также позволяет получить информацию о наличии патологической сосудистой сети в изучаемой зоне или области. При наличии воспалительного процесса в мягких тканях определение интенсивности васкуляризации в динамике помогает оценить эффективность проводимого лечения. Если на фоне противовоспалительной терапии отмечается снижение

интенсивности васкуляризации в исследуемой зоне, то можно судить об эффективности проводимого лечения.

Группой исследователей изучалось применение УЗИ язычной артерии при срединной глоссэктомии у пациентов с обструктивным апноэ сна (ОАС). Глубина и ширина язычной артерии у пациентов с ОАС отличались от показателей контрольной группы [21].

УЗИ для изучения лицевой артерии широко используется и в реконструктивной хирургии. Так, Н. Yoshimatsu et al. (2019) считают, что угловая ветвь лицевой артерии представляет собой анатомически согласованную артерию, и рекомендуют ее для использования в качестве реципиентной артерии при реконструкции средней части лица свободными лоскутами [35]. Таким образом, в литературных источниках выявлено большое количество исследований, касающихся диагностики новообразований в челюстно-лицевой области, контроля их лечения и планирования хирургического вмешательства. Данные исследования необходимы челюстно-лицевым хирургам и онкологам, специализирующимся в области головы и шеи, но не затрагивают вопросы, связанные непосредственно со стоматологией.

**УЗИ язычной и лицевой артерии в других областях медицины.** При анализе доступных нам литературных источников выявлены исследования о применении ультразвуковой диагностики в логопедии. Так, УЗИ языка становится все более распространенным в исследованиях логопедов, изучающих процесс формирования речи. Метод УЗИ помогает стандартизировать показатели артикуляционных движений языка, дать количественную оценку формированию речи при норме и патологии [14].

УЗИ является необходимым методом комплексной характеристики кровотока во время динамических жестов и может быть полезно в программе различных логопедических упражнений для языка. В исследовании K.L. Watkin et al. (2001) изучалась ультразвуковая доплерография как метод выявления изменений притока крови к языку во время отдельных языковых жестов, при произнесении звуков [t] и [k]. Пиковая систолическая скорость кровотока значительно увеличилась после речевых жестов ( $p < 0,001$ ). Объединенные значения жестов до и после у пожилых испытуемых были значительно ниже, чем у более молодых испытуемых ( $p \leq 0,05$ ) [32].

Для наблюдения и оценки движения языка УЗИ является наиболее безопасной процедурой мониторинга в режиме реального времени для анализа артикуляционных движений. Цветная доплеровская ультразвуковая визуализация отличается тем, что с ее помощью можно получить образец только движущейся цели, она может указывать скорость и направление цели по цвету и яркости. В исследовании Н. Saigusa et al. (2006) оценивалась и демонстрировалась достоверность цветной доплеровской ультразвуковой визуализации в «режиме М» для наблюдения за движениями языка при выполнении заданий на повторение слогов, выполняемых здоровыми испытуемыми и пациентами с дизартрией, страдающими боковым амиотрофическим склерозом, мозжечковой атаксией, паркинсонизмом и полимиопатией. Таким образом, цветная доплеровская ультразвуковая визуализация языка является информативным исследованием при диагностике нарушений речи и озвучивания [27].

В изученной нами литературе встречаются единичные исследования об ультразвуковой диагностике у пациентов с патологией зубочелюстной системы. Так, УЗИ используется в ортодонтии для оценки изменения гемодинамики в лицевой артерии, поверхностной височной артерии, верхнечелюстной артерии

в процессе ортодонтического лечения несъемной эджуайс-техникой, элайнерами, сплент-терапии [1].

**Обсуждение.** УЗИ является важным инструментом для оценки анатомии ветвей наружной сонной артерии, в том числе лицевой артерии [18]. Цветная доплерография позволяет визуализировать расположение лицевой и язычной артерий, оценить параметры кровотока в них. Данный метод широко применяется в различных областях медицины, таких как косметология, пластическая хирургия, ревматология, онкология, ортодонтия и др. Последующая модернизация метода УЗИ лицевой артерии является важным и перспективным научным направлением, результаты которого смогут повысить эффективность работы практикующих врачей [6].

Проведенный анализ зарубежной и отечественной литературы свидетельствует об отсутствии исследований применения УЗИ в стоматологии. Данный метод является перспективным направлением для дальнейшего исследования, так как функционирование органов полости рта находится в прямой зависимости от системы кровоснабжения. Исход любых вмешательств на зубах, альвеолярном отростке, пародонте и языке зависит от трофики тканей, т.е. состояния артерий и вен челюстно-лицевой области. Сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы закономерно отражается на состоянии органов полости рта, и так как эта область доступна для визуализации, то роль врача-стоматолога в выявлении сосудистой патологии значительно возрастает.

**Выводы.** В настоящее время у отечественных и зарубежных исследователей растет интерес к неинвазивным методам диагностики, в том числе в стоматологии. При этом больший интерес проявляется в отношении использования данного метода диагностики в онкологии для визуализации патологического очага в челюстно-лицевой области, планирования оперативного вмешательства, прогнозирования течения заболевания и риска осложнений на всех этапах реабилитации пациента.

Возможности применения ультразвуковых методов в стоматологии нуждаются в активном изучении. Современное состояние проблемы диктует необходимость дальнейшего исследования, что будет являться задачей нашей будущей научной работы.

#### Литература

1. Воробьев В.А., Потоцкая С.В., Плотникова И.В. Изменения кровотока в наружной сонной артерии и ее ветвях в зависимости от аномалии прикуса и ортодонтического лечения // Дальневосточный медицинский журнал. 2008. № 1. С. 96–98.
2. Громова Т.Н., Шарова О.Б., Надточий А.Г. Эхографическое изучение функционального состояния языка у детей с врожденной расщелиной верхней губы и неба // Материалы 5-го Международ. симпозиума «Актуальные вопросы черепно-челюстно-лицевой хирургии и нейропатологии». Москва, 2006. С. 67.
3. Замятина И.А. Повышение эффективности диагностики сосудистых образований челюстно-лицевой области у детей с использованием ультразвуковых методик // Проблемы стоматологии. 2013. № 1. С. 51–52.
4. Каракова К.Г. Самостоятельные и симптоматические глосситы в клинике терапевтической стоматологии. Ставрополь: Фабула, 2012. 102 с.
5. Надточий А.Г. Ультразвуковая диагностика заболеваний мягких тканей челюстно-лицевой области у детей: дис. ... д-ра мед. наук. М., 1994. 244 с.
6. Омурзакова А.Т., Изранов В.А. Анатомия лицевой артерии и возможности ультразвуковой доплерографии в оценке ее параметров (краткий обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2020. № 5. С. 25–30.
7. Соловьев В.А., Решетов И.В., Митина Л.А. Ультразвуковое исследование при раке языка и дна полости рта // Медицинская визуализация. 2015. № 1. С. 26–31.

8. Яматина С.В. Совершенствование лечения поверхностной мелкокистозной формы лимфатической и лимфавенозной мальформации языка у детей: дис. ... канд. мед. наук. М., 2022. 160 с.
9. Ямашев И.Г. Клиническая лингвалогия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 288 с.
10. Balogh B., Frühwald F. et al. Sonography of the tongue and floor of mouth. *Anat Anz.*, 1986, vol. 161(4), pp. 249–258.
11. Burg L.C., Schmidt W.A. et al. A 78-year-old female with severe tongue pain: benefit of modern ultrasound. *BMC Med Imaging*, 2021, vol. 20(1), pp. 55. DOI: 10.1186/s12880-021-00585-5.
12. Böhme G. Ultraschalldiagnostik der Zunge [Ultrasonic diagnosis of the tongue]. *Laryngorhinootologie*, 1990, vol. 69(7), pp. 381–388. DOI: 10.1055/s-2007-998213.
13. Çağlayan F., Bayrakdar I.S. The Intraoral Ultrasonography in Dentistry. *Niger J Clin Pract.*, 2018, vol. 21(2), pp. 125–133. DOI: 10.4103/1119-3077.197016.
14. Davidson L. Comparing tongue shapes from ultrasound imaging using smoothing spline analysis of variance. *J Acoust Soc Am.*, 2006, vol. 120(1), pp. 407–415. DOI: 10.1121/1.2205133.
15. Derindağ G., Sarica İ., Çağlayan F. Examination of oral hemangiomas by intraoral ultrasonography. *Oral Radiol.*, 2021, vol. 37(4), pp. 687–692. DOI: 10.1007/s11282-021-00511-z.
16. Garej C., Elmaleh M. et al. Ultrasonographic evaluation of the tongue and the floor of the mouth: normal and pathological findings. *Pediatr Radiol.*, 1994, vol. 24(8), pp. 554–557. DOI: 10.1007/BF02012730.
17. Kimura Y., Arijji Y. et al. Doppler sonography of the deep lingual artery. *Acta Radiol.*, 2001, vol. 42(3), pp. 306–311. DOI: 10.1080/028418501127346693.
18. Koziej M. The transverse facial artery anatomy: Implications for plastic surgery procedures. *PLoS ONE*, 2019, vol. 14(2). e0211974.
19. Lee H.J., Won S.Y. et al. The facial artery: A Comprehensive Anatomical Review. *Clin Anat.*, 2018, vol. 31(1), pp. 99–108.
20. Lee J.G. Facial arterial depth and relationship with the facial musculature layer. *Plastic Reconstr. Surg.*, 2015, vol. 135(2), pp. 437–444.
21. Liu C., Qin J. et al. Ultrasonic Measurement of Lingual Artery and Its Application for Midline Glossectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol.*, 2020, vol. 129(9), pp. 856–862. DOI: 10.1177/00034894-20913581.
22. Manchanda S., Bhalla A. et al. Intraoral Ultrasound in Early Stage Tongue Carcinoma. *J Ultrasound Med*, 2023, vol. 42(4), pp. 791–795. DOI: 10.1002/jum.16101.
23. Maniere-Ezvan A., Duval J.M., Darnault P. Ultrasonic assessment of the anatomy and function of the tongue. *Surg Radiol Anat.*, 1993, vol. 15(1), pp. 55–61. DOI: 10.1007/BF01629863.
24. Miniffie F.D., Kelsey C.A. et al. Ultrasonic scans of the dorsal surface of the tongue. *J Acoust Soc Am.*, 1971, vol. 49(6), pp. 1857–1860. DOI: 10.1121/1.1912591.
25. Pantoja G., Coronado C., Aravena T. Lingual-facial trunk arising from the external carotid Artery: a case report. *International Journal of Morphology*, 2014, vol. 32(3), pp. 1108–1110.
26. Renshaw A., Whitwell K. et al. The Use of Color Doppler Ultrasound in the Assessment of Vessels for Facial Transplantation. *Annals of Plastic Surgery*, 2007, vol. 59(1), pp. 82–86.
27. Saigusa H., Saigusa M. et al. M-mode color Doppler ultrasonic imaging of vertical tongue movement during articulatory movement. *J Voice*, 2006, vol. 20(1), pp. 38–45. DOI: 10.1016/j.jvoice.-2005.01.003.
28. Shawker T.H., Sonies B.C., Stone M. Soft tissue anatomy of the tongue and floor of the mouth: an ultrasound demonstration. *Brain Lang*, 1984, vol. 21(2), pp. 335–350 DOI: 10.1016/0093-934x(84)-90056-7.
29. Tucunduva M.J., Tucunduva-Neto R. et al. Vascular mapping of the face: B-mode and Doppler ultrasonography study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2016, vol. 21(2), pp. e135–e141.
30. Von Arx T., Abdelkarim A.Z., Lozanoff S. The face – a neurosensory perspective: literature review. *Swiss Dent J.*, 2017, vol. 127, pp. 1066–1075.
31. Von Arx T., Tamura K. et al. The Face – A Vascular Perspective. A literature review. *Swiss Dent J.*, 2018, vol. 128(5), pp. 382–392.
32. Watkin K.L., Gallagher T.M. et al. Effects of lingual gestures on blood flow into the tongue: a pilot study. *Head Neck*, 2001, vol. 23(5), pp. 404–408. DOI: 10.1002/hed.1051.
33. Yang H.M. New anatomical insights on the course and branching pattern of the facial artery: clinical implications of injectable treatments to the nasolabial fold and nasojugal groove. *Plastic Reconstruction Surg.*, 2014, vol. 133(5), pp. 1077–1082.
34. Yoshida H., Yusa H., Ueno E. Use of Doppler color flow imaging for differential diagnosis of vascular malformations: a preliminary report. *J Oral Maxillofac Surg.*, 1995, vol. 53(4), pp. 369–374. DOI: 10.1016/0278-2391(95)90706-8.
35. Yoshimatsu H. Use of the Distal Facial Artery (Angular Artery) for Supermicrosurgical Midface Reconstruction. *Plastic and Reconstructive Surgery*. *Global Open*, 2019, vol. 7(2), p. e1978.

36. Zhao Y.P. Color Doppler sonography of the facial artery in the anterior face. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2002, vol. 93(2), pp. 195–201.

37. Zhao Z. Color doppler flow imaging of the facial artery and vein. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2000, vol. 106(6), pp. 1249–1253.

38. Zheng C., Shi L. et al. Measurement of Lingual Artery Using Ultrasound Versus Computed Tomography Angiography for Midline Glossectomy in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2022, vol. 131(11), pp. 1210–1216. DOI: 10.1177/00034894211062697.

39. Zhou W.N. Anatomical study and clinical application of facial artery perforator flaps in intraoral reconstruction: focusing on venous system. *J. oral maxillof. Surgery*, 2017, vol. 75(3), pp. 649.e1–649.e10.

---

**ГАЛИУЛЛИНА ЛАРИСА НИКОЛАЕВНА** – ассистент кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Россия, Казань (larisagstom@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0335-2111>).

**ИЛЬИНА РОЗА ЮРЬЕВНА** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Россия, Казань (ilroza@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8534-1282>).

**ФОМИНА ЕЛЕНА ЕВГЕНЬЕВНА** – доктор медицинских наук, доцент кафедры ультразвуковой диагностики, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Россия, Казань (efomina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0667-6127>).

**БАТАЛОВ ВЛАДИМИР БОРИСОВИЧ** – ассистент кафедры ортопедической стоматологии, Казанский государственный медицинский университет, Россия, Казань (batvlb1@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9522-4179>).

---

Larisa N. GALIULLINA, Roza Yu. ILYINA, Elena E. FOMINA, Vladimir B. BATALOV

#### **ANATOMICAL FEATURES OF THE FACIAL AND LINGUAL ARTERIES ACCORDING TO ULTRASOUND EXAMINATION (literature review)**

**Key words:** *anatomy of the facial and lingual arteries, ultrasound examination of the tongue.*

*This article presents a literature review on anatomical features of the facial and lingual arteries using ultrasound examination. The study of blood supply in the maxillofacial region is urgent in modern dentistry because of improved surgical interventions and search for new methods for evaluating the functioning of the dentofacial system.*

**The purpose of the review** is to assess the anatomical structure of the facial and lingual arteries using ultrasound diagnostics according to domestic and foreign sources, the opportunities of its use in various fields of medicine.

The analysis of literary sources was carried out in the databases PubMed, Elibrary, CyberLeninka. Scientific reviews, original studies and patents over the past 10 years were studied, which present the results of using an ultrasound method to assess the circulatory system of the maxillofacial region.

Currently, an increasing interest is observed in using this diagnostic method in dentistry to assess hemodynamics in the treatment of various diseases in the maxillofacial region. The blood supply to the maxillofacial region is characterized by a pronounced individuality, which has not been sufficiently studied.

The study of publications on the presented topic will enable to assess the variability in the structure of the facial and lingual arteries, modern imaging modalities of pathological processes in the maxillofacial region and the possibility of using ultrasound in various areas of dentistry.

#### References

1. Vorob'ev V.A., Pototskaya S.V., Plotnikova I.V. *Izmeneniya krovotoka v naruzhnoi sonnoi arterii i ee vetvyakh v zavisimosti ot anomalii prikusa i ortodonticheskogo lecheniya* [Changes in blood flow in the external carotid artery and its branches depending on malocclusion and orthodontic treatment]. *Dal'nevostochniy meditsinskii zhurnal*, 2008, no. 1, pp. 96–98.

2. Gromova T.N., Sharova O.B., Nadochii A.G. *Ekhograficheskoe izuchenie funktsional'nogo sostoyaniya yazyka u detei s vrozhdennoi rasshchelinoi verkhnei guby i neba* [Echographic examination of tongue function in children with congenital cleft upper lip and palate]. In: *Materialy 5-go mezhdun. Simpoziuma «Aktual'nye voprosy cherepno-chelyustno-litsevoi khirurgii i neiropatologii»* [Proc. of 5<sup>th</sup> Int. Symposium «Topical issues of cranio-maxillofacial surgery and neuropathology»]. Moscow, 2006, p. 67.
3. Zamyatina I.A. *Povyshenie effektivnosti diagnostiki sosudistykh obrazovaniy chelyustno-litsevoi oblasti u detei s ispol'zovaniem ul'trazvukovykh metodik* [Increasing the efficiency of diagnostics of vascular formations of the maxillofacial region in children using ultrasound techniques]. *Problemy stomatologii*, 2013, no. 1, pp. 51–52.
4. Karakova K.G. *Samostoyatel'nye i simptomaticheskie glossity v klinike terapevticheskoi stomatologii* [Independent and symptomatic glossitis in the clinic of therapeutic dentistry]. Stavropol, Fabula Publ., 2012. 102 p.
5. Nadochii A.G. *Ul'trazvukovaya diagnostika zabolevaniy myagkikh tkanei chelyustno-litsevoi oblasti u detei: dis. ... dokt. med. nauk* [Ultrasound diagnostics of soft tissue diseases of the maxillofacial region in children. Doct. Diss.]. Moscow, 1994, 244 p.
6. Omurzakova A.T., Izranov V.A. *Anatomiya litsevoi arterii i vozmozhnosti ul'trazvukovoi doplerografii v otsenke ee parametrov (kratkii obzor literatury)* [Facial artery anatomy and ultrasound Doppler imaging options (literature at a glance)]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*, 2020, no. 5, pp. 25–30.
7. Solov'ev V.A., Reshetov I.V., Mitina L.A. *Ul'trazvukovoe issledovanie pri rake yazyka i dna polosti rta* [Ultrasound examination about cancer of the tongue and botton of the oral cavity]. *Meditsinskaya vizualizatsiya*, 2015, no. 1, pp. 26–31.
8. Yamatina S.V. *Sovershenstvovanie lecheniya poverkhnostnoi melkokistoznoi formy limfaticheskoi i limfavenoznoi mal'formatsii yazyka u detei: dis. .. kand. med. nauk* [Improvement of treatment of superficial small-cystic form of lymphatic and lymphovenous tongue malformation in children. Cand. Diss.]. Moscow, 2022, 160 p.
9. Yamashev I.G. *Klinicheskaya lingvalogiya* [Clinical linguology]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2007, 288 p.
10. Balogh B., Frühwald F. et al. Sonography of the tongue and floor of mouth. *Anat Anz.*, 1986, vol. 161(4), pp. 249–258.
11. Burg L.C., Schmidt W.A. et al. A 78-year-old female with severe tongue pain: benefit of modern ultrasound. *BMC Med Imaging*, 2021, vol. 20(1), pp. 55. DOI: 10.1186/s12880-021-00585-5.
12. Böhme G. *Ultraschalldiagnostik der Zunge* [Ultrasonic diagnosis of the tongue]. *Laryngorhinootologie*, 1990, vol. 69(7), pp. 381–388. DOI: 10.1055/s-2007-998213.
13. Caglayan F., Bayrakdar I.S. The Intraoral Ultrasonography in Dentistry. *Niger J Clin Pract.*, 2018, vol. 21(2), pp. 125–133. DOI: 10.4103/1119-3077.197016.
14. Davidson L. Comparing tongue shapes from ultrasound imaging using smoothing spline analysis of variance. *J Acoust Soc Am.*, 2006, vol. 120(1), pp. 407–415. DOI: 10.1121/1.2205133.
15. Derindağ G., Sarica İ., Çağlayan F. Examination of oral hemangiomas by intraoral ultrasonography. *Oral Radiol.*, 2021, vol. 37(4), pp. 687–692. DOI: 10.1007/s11282-021-00511-z.
16. Garel C., Elmaleh M. et al. Ultrasonographic evaluation of the tongue and the floor of the mouth: normal and pathological findings. *Pediatr Radiol.*, 1994, vol. 24(8), pp. 554–557. DOI: 10.1007/BF020-12730.
17. Kimura Y., Arij Y. et al. Doppler sonography of the deep lingual artery. *Acta Radiol.*, 2001, vol. 42(3), pp. 306–311. DOI: 10.1080/028418501127346693.
18. Koziej M. The transverse facial artery anatomy: Implications for plastic surgery procedures. *PLoS ONE*, 2019, vol. 14(2). e0211974.
19. Lee H.J., Won S.Y. et al. The facial artery: A Comprehensive Anatomical Review. *Clin Anat.*, 2018, vol. 31(1), pp. 99–108.
20. Lee J.G. Facial arterial depth and relationship with the facial musculature layer. *Plastic Reconstr. Surg.*, 2015, vol. 135(2), pp. 437–444.
21. Liu C., Qin J. et al. Ultrasonic Measurement of Lingual Artery and Its Application for Midline Glossectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol.*, 2020, vol. 129(9), pp. 856–862. DOI: 10.1177/0003489420913581.
22. Manchanda S., Bhalla A. et al. Intraoral Ultrasound in Early Stage Tongue Carcinoma. *J Ultrasound Med*, 2023, vol. 42(4), pp. 791–795. DOI: 10.1002/jum.16101.
23. Maniere-Ezvan A., Duval J.M., Darnault P. Ultrasonic assessment of the anatomy and function of the tongue. *Surg Radiol Anat.*, 1993, vol. 15(1), pp. 55–61. DOI: 10.1007/BF01629863.
24. Minifie F.D., Kelsey C.A. et al. Ultrasonic scans of the dorsal surface of the tongue. *J Acoust Soc Am.*, 1971, vol. 49(6), pp. 1857–1860. DOI: 10.1121/1.1912591.
25. Pantoja G., Coronado C., Aravena T. Lingual-facial trunk arising from the external carotid Artery: a case report. *International Journal of Morphology*, 2014, vol. 32(3), pp. 1108–1110.
26. Renshaw A., Whitwell K. et al. The Use of Color Doppler Ultrasound in the Assessment of Vessels for Facial Transplantation. *Annals of Plastic Surgery*, 2007, vol. 59(1), pp. 82–86.

27. Saigusa H., Saigusa M. et al. M-mode color Doppler ultrasonic imaging of vertical tongue movement during articulatory movement. *J Voice*, 2006, vol. 20(1), pp. 38–45. DOI: 10.1016/j.jvoice.2005.01.003.
28. Shawker T.H., Sonies B.C., Stone M. Soft tissue anatomy of the tongue and floor of the mouth: an ultrasound demonstration. *Brain Lang*, 1984, vol. 21(2), pp. 335–350 DOI: 10.1016/0093-934x(84)90056-7.
29. Tucunduva M.J., Tucunduva-Neto R. et al. Vascular mapping of the face: B-mode and doppler ultrasonography study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2016, vol. 21(2), pp. e135–e141.
30. Von Arx T., Abdelkarim A.Z., Lozanoff S. The face – a neurosensory perspective: literature review. *Swiss Dent J.*, 2017, vol. 127, pp. 1066–1075.
31. Von Arx T., Tamura K. et al. The Face – A Vascular Perspective. A literature review. *Swiss Dent J.*, 2018, vol. 128(5), pp. 382–392.
32. Watkin K.L., Gallagher T.M. et al. Effects of lingual gestures on blood flow into the tongue: a pilot study. *Head Neck*, 2001, vol. 23(5), pp. 404–408. DOI: 10.1002/hed.1051.
33. Yang H.M. New anatomical insights on the course and branching pattern of the facial artery: clinical implications of injectable treatments to the nasolabial fold and nasojugal groove. *Plastic Reconstruction Surg.*, 2014, vol. 133(5), pp. 1077–1082.
34. Yoshida H., Yusa H., Ueno E. Use of Doppler color flow imaging for differential diagnosis of vascular malformations: a preliminary report. *J Oral Maxillofac Surg.*, 1995, vol. 53(4), pp. 369–374. DOI: 10.1016/0278-2391(95)90706-8.
35. Yoshimatsu H. Use of the Distal Facial Artery (Angular Artery) for Supermicrosurgical Midface Reconstruction. Plastic and Reconstructive surgery. *Global Open*, 2019, vol. 7(2), p. e1978.
36. Zhao Y.P. Color Doppler sonography of the facial artery in the anterior face. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2002, vol. 93(2), pp. 195–201.
37. Zhao Z. Color doppler flow imaging of the facial artery and vein. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2000, vol. 106(6), pp. 1249–1253.
38. Zheng C., Shi L. et al. Measurement of Lingual Artery Using Ultrasound Versus Computed Tomography Angiography for Midline Glossectomy in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Ann Otol Rhinol Laryngol.*, 2022, vol. 131(11), pp. 1210–1216. DOI: 10.1177/00034894211062697.
39. Zhou W.N. Anatomical study and clinical application of facial artery perforator flaps in intraoral reconstruction: focusing on venous system. *J. oral maxillof. Surgery*, 2017, vol. 75(3), pp. 649.e1–649.e10.

---

**LARISA N. GALIULLINA** – Assistant Lecturer, Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Stomatology, Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Russia, Kazan (larisagstom@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0335-2111>).

**ROZA Yu. ILYINA** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Stomatology, Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Russia, Kazan (ilroza@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8534-1282>).

**ELENA E. FOMINA** – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Ultrasound Diagnostics, Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Russia, Kazan (efomina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0667-6127>).

**VLADIMIR B. BATALOV** – Assistant Lecturer, Department of the Orthopedic Dentistry, Kazan State Medical University, Russia, Kazan (batvlb1@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9522-4179>).

---

**Формат цитирования:** Особенности анатомии лицевой и язычной артерий по данным ультразвукового исследования (обзор литературы) [Электронный ресурс] / Л.Н. Галиуллина, Р.Ю. Ильина, Е.Е. Фомина, В.Б. Баталов // Acta medica Eurasica. 2024. № 4. С. 83–94. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/4/9>. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-4-83-94.

УДК 618.33:616.12-008.3-073.43  
ББК Р716.110.2-439 + Р733.410.109-439

Н.Е. ЯННАЕВА, Е.Л. БОКЕРИЯ, А.Н. СЕНЧА

## ОСОБЕННОСТИ ПРЕНАТАЛЬНОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ ФЕТАЛЬНЫХ ТАХИАРИТМИЙ (обзор литературы)

**Ключевые слова:** пренатальная ультразвуковая диагностика, нарушение ритма сердца плода, фетальные аритмии.

Своевременная пренатальная диагностика различных патологических состояний сердца плода является особо важной проблемой акушерской практики. С этой целью наиболее часто используемыми являются инновационные технологии ультразвуковой диагностики, позволяющие своевременно выявлять различные варианты фетальных аритмий плода. Установлено, что у плода и новорожденного клинически значимые аритмии развиваются 1 на 4 000 живорождений и являются одной из причин заболеваемости и смертности. Около 10% фетальных аритмий требуют внутриутробного лечения или постоянного наблюдения, а также могут свидетельствовать о наличии серьезных наследственных синдромов, связанных с нарушением ритма сердца и вероятностью внезапной детской смерти.

**Цель обзора** – изучение материала литературных источников, посвященных первичной пренатальной ультразвуковой диагностике клинически значимых аритмий плода и динамического эхографического контроля в ведении беременных с фетальной тахикардией плода.

В ходе исследования использовались доступные отечественные и зарубежные источники, в которых были представлены особенности течения аритмий сердца плода, их типы, возможности пренатальной ультразвуковой диагностики данной патологии. Поиск публикаций выполнен в базах данных eLIBRARY.RU, РИНЦ, PubMed, Embase.

По результатам анализа и обобщения изученных публикаций установлено, что ультразвуковое исследование сердца плода играет ключевую роль в диагностике аритмий, помогает определить основной механизм нарушения ритма, оценить влияние аритмии на работу сердца плода, исключить возможные структурные изменения сердца у плода, а также позволяет контролировать состояние плода во время антиаритмической терапии. При подозрении на фетальные аритмии рекомендуется неотложное ультразвуковое исследование с ультразвуковой доплерографией с расширением стандартного протокола исследования сердца плода с оценкой частоты сокращений предсердий и желудочков.

**Цель обзора** – изучение материала литературных источников, посвященных первичной пренатальной ультразвуковой диагностике клинически значимых аритмий плода и динамического эхографического контроля в ведении беременных с фетальной тахикардией плода.

В ходе исследования использованы доступные источники отечественных и зарубежных ученых, в которых представлены особенности течения, типы, возможности пренатальной ультразвуковой диагностики клинически значимых аритмий сердца плода. Поиск публикаций выполнен в базах данных eLIBRARY.RU, РИНЦ, PubMed, Embase.

**Классификация фетальных аритмий.** Клинически значимые аритмии у плода и новорожденных встречаются с частотой около 1 случая на 4 000 рождений и являются одной из причин заболеваемости и смертности [8, 49]. Фетальные аритмии могут проявляться в виде нерегулярного ритма, аномально медленного или аномально быстрого сердечного ритма или в виде комбинации нерегулярного ритма и аномальной частоты сердечных сокращений (ЧСС) [25, 27].

Более чем в 90% случаев такие аритмии носят кратковременный характер и не имеют большого клинического значения [25]. Однако, если эпизоды слишком быстрого (более 180 уд./мин) или медленного сердечного ритма (менее 110 уд./мин) длятся длительное время, это может привести к развитию сердечной недостаточности у плода с формированием неиммунной водянки и стать причиной антенатальной гибели плода [25].

Наиболее распространенными фетальными аритмиями (ФА) являются наджелудочковая тахикардия (НЖТ) (3/4 случаев) и трепетание предсердий (ТП) [10, 26, 30, 34, 38, 43, 51, 53].

Фетальная тахикардия диагностируется, когда ЧСС превышает 180 уд./мин. Если аритмия продолжается более половины времени наблюдения, она считается устойчивой, а если наблюдается чередование периодов тахикардии и нормального ритма – пароксизмальной [19, 44].

Для выявления нарушения сердечного ритма у плода можно использовать аускультативный способ с помощью обычного акушерского стетоскопа и такие инструментальные технологии, как кардиотокография и ультразвуковое исследование (УЗИ) плода трансабдоминальным доступом через переднюю брюшную стенку беременной женщины.

Возможности внутриутробного выявления нарушений ритма у плода значительно расширились с активным внедрением методов ультразвуковой диагностики. УЗИ сердца плода в М-режиме и доплерэхокардиография позволяют оценить последовательность активации предсердий и желудочков, определить недостаточность трикуспидального клапана, которая, наряду с выраженностью водянки плода, является важным признаком, характеризующим тяжесть внутриутробной сердечной недостаточности [3].

Основным методом диагностики ФА по достоинству признано УЗИ структур сердца плода. Эхографически достоверная регистрация сердечной деятельности возможна с 5 недель гестации. ЧСС у плода меняется с пролонгированием беременности и к концу второго и в третьем триместре (в сроках наиболее частой манифестации аритмий) по данным УЗИ составляет 125–167 уд./мин [4, 53].

По локализации водителя ритма тахиаритмии у плода могут быть классифицированы как синусовая тахикардия (СТ), НЖТ и желудочковая тахикардия (ЖТ) [10, 30, 34, 51, 53].

**Синусовая тахикардия у плода.** СТ характеризуется одинаковой частотой сокращений предсердий и желудочков с ЧСС в диапазоне 180–200 уд./мин [53]. Основным источником подобного нарушения сердечного ритма является синусовый узел, который генерирует импульсы с повышенной частотой [19, 53], что может быть вызвано у плода такими причинами, как гипоксия, анемия, инфекции, воспаление, нарушение электролитного баланса, а также изменениями сердечной нагрузки. Развитие СТ может быть спровоцировано тиреотоксикозом у матери или приемом  $\beta$ -миметиков или препаратов для лечения щитовидной железы [28, 53] (рис. 1).

Ключевыми признаками СТ эхографически установлены постепенные изменения ЧСС, отсутствие резкого начала и окончания эпизодов тахиаритмии, сохранение АВ-проводимости 1:1, а также нормальная продолжительность АВ-проводимости [28].

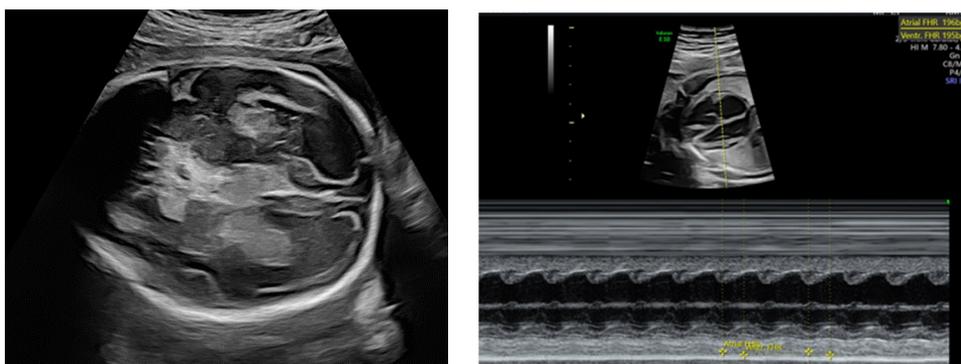


Рис. 1. Эхограмма пациентки С. 33,6 нед. СТ. ЧСС плода 195 уд./мин (при развитии у плода кровоизлияния в мозг 4-й степени)

**Типы наджелудочковой тахикардии у плода.** При НЖТ наблюдается ускоренный сердечный ритм с частотой более 180 уд./мин, при этом эктопический электрический импульс формируется в проводящей системе сердца выше ветвей пучка Гиса [9, 28, 53].

НЖТ является наиболее часто встречающимся видом тахиаритмии у плодов и детей. Частота этой аритмии у плодов точно не установлена, но варьируется, по данным различных исследований, от 1 случая на 250 до 1 на 25 000 беременностей [9, 29, 32, 54].

Эктопический очаг, который вызывает тахикардию, может располагаться в синоатриальной зоне, что приводит к развитию синоатриальной узловой риентри тахикардии (sinoatrial nodal re-entrant tachycardia) [28].

Если аритмия формируется в предсердиях, это может проявляться как одноочаговая (ectopic unifocal atrial tachycardia) или многоочаговая (multifocal atrial tachycardia) предсердная тахикардия, либо ТП (atrial flutter) [32].

Когда электрический импульс генерируется в области атриовентрикулярного узла, речь идет о таких формах тахикардии, как АВ-узловая риентри тахикардия (AV nodal reentrant tachycardia – AVNRT), АВ-реципрокная тахикардия (AV reciprocating tachycardia – AVRT) или узловая эктопическая тахикардия (junctional ectopic tachycardia – JET) [32].

В большинстве случаев при НЖТ у плодов при пренатальном УЗИ органических нарушений сердечных структур не отмечается. Однако в тех случаях, когда эхографически НЖТ диагностируется внутриутробно, после рождения у детей часто обнаруживаются дополнительные пути проведения импульсов (ДППИ), что является характерным признаком синдрома Вольфа–Паркинсона–Уайта (WPW) [42, 54].

В норме атриовентрикулярная проводимость осуществляется исключительно через АВ-узел, который задерживает передачу импульса в желудочки на несколько миллисекунд. АВ-узел также обладает способностью увеличивать время проведения при учащении импульсов, что называется декрементной проводимостью [42]. По ДППИ электрический импульс может проходить в желудочки в обход АВ-узла антеградно – от предсердий к желудочкам и ретроградно – от желудочков к предсердиям или в обе стороны [42].

Наличие ДППИ в сердце – основа для механизма повторного входа (риентри), который вызывает циркуляцию электрических импульсов и является причиной

возникновения НЖТ, в частности таких типов тахикардии, как AVRT, AVNRT и PJRT [48].

Тахикардии, связанные с механизмом риентри, делятся на макро- и микро-риентри. При макрориентри импульс циркулирует по определенному пути во-круг анатомического препятствия и ограничен только миокардом предсердий, а при микрориентри импульс проходит по функциональным путям по типу ведущего круга, задействуя небольшое количество кардиомиоцитов рабочего миокарда и клеток проводящей ткани [1].

Примерно 60% ДППИ расположены вдоль свободной стенки митрального клапана, их называют леворасположенными. Около 25% путей являются септальными и располагаются вдоль перегородки трикуспидального или митрального клапанов. Примерно 10–15% путей проходят вдоль свободной стенки правого желудочка – праворасположенные ДППИ [11].

ДППИ делятся на ДППИ с быстрой ретроградной проводимостью (пучки Кента) и ДППИ с более медленной проводимостью (медленно проводящие пучки Кента и волокна Махайма).

В зависимости от времени и характеристик АВ-проводимости НЖТ делятся на два типа [43].

Короткая вентрикулоатриальная тахикардия – это тип НЖТ, при которой в процессе формирования циркуляции электрического импульса задействуются ДППИ с быстрой проводимостью. Развиваются механизмы повторного входа с использованием обходного тракта с быстрой ретроградной проводимостью (AVRT) или механизм риентри с повторным входом в атриовентрикулярный узел (AVNRT).

Длинная вентрикулоатриальная тахикардия включает механизмы повторного входа с использованием обходного тракта в ретроградном направлении с более медленной проводимостью. К таким тахикардиям относятся – предсердная эктопическая тахикардия (Ectopic Atrial Tachycardia) или постоянная узловая реципрокная тахикардия (Permanent Junctional Reciprocating Tachycardia – PJRT) [11].

При короткой вентрикулоатриальной тахикардии электрический импульс от желудочков к предсердиям по дополнительным путям проходит с высокой скоростью, предсердия активируются сразу после желудочков, что приводит к короткому вентрикулоатриальному интервалу (VA-интервал). В результате VA-интервал становится короче AV-интервала ( $VA/AV < 1$ ) и занимает менее половины длительности сердечного цикла ( $VA < 1/2V-V$ ) (рис. 2, а).

В других случаях НЖТ, когда задействуются дополнительные пути с более длинным ретроградным путем, развивается тахикардия с длинным ретроградным путем проведения. Это приводит к тому, что VA-интервал становится больше AV-интервала ( $VA/AV > 1$ ), или VA занимает больше половины сердечного цикла ( $VA > 1/2V-V$ ) [43] (рис. 2, б).

Атриовентрикулярная риентри тахикардия (AV Reciprocating Tachycardia, AVRT) является наиболее частым видом НЖТ, которая встречается у плодов и новорожденных, и составляет более 90% таких случаев [19, 34]. Это форма суправентрикулярной тахиаритмии, характеризующаяся коротким VA-интервалом.

Чаще всего данная тахикардия развивается между 24-й и 32-й неделями беременности. Клинически может проявляться как пароксизмальная или постоянная тахикардия с ЧСС от 190 до 300 уд./мин, где соотношение сокращений желудочков и предсердий 1:1. AVRT, как правило, начинается внезапно с предсердной экстрасистолы и завершается паузой ритма – АВ-блоком [25, 34].

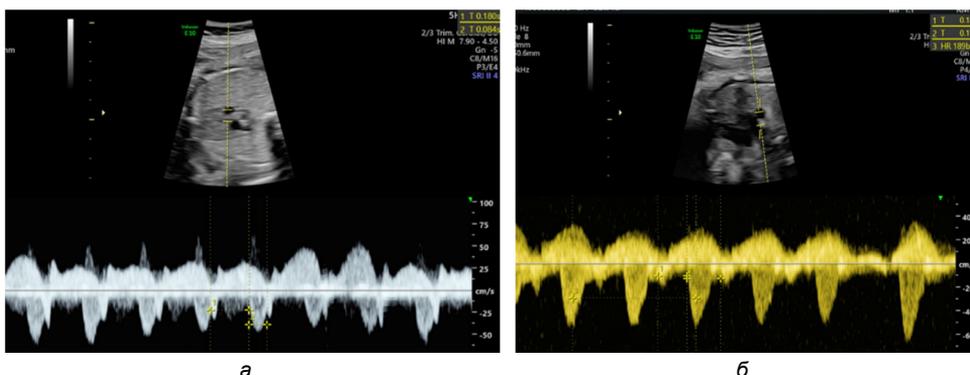


Рис. 2. Тахикардии с вовлечением дополнительных путей:  
 а – с быстрой проводимостью (короткий ретроградный путь): интервал  $VA < AV$ ; соотношение интервалов  $VA/AV < 1$ ; AV-интервал – 0,18 с; VA-интервал – 0,084 с;  
 б – с длинным ретроградным путем: интервал  $VA > AV$ ; соотношение интервалов  $VA/AV > 1$ ; AV-интервал – 0,149 с; VA-интервал – 0,173 с.

Выше изолинии – поток в верхней полой вене, ниже изолинии – поток в аорте

Схема риентри круга при AVRT – это циркуляция импульса по пути, который включает антеградное проведение через АВ-узел и ретроградное проведение через быстрые ДППИ (пучки Кента), по которым импульс возвращается обратно из желудочков в предсердия, замыкая круг [25, 34] (рис. 3).



Рис. 3. Эхограмма пациентки М. 29,1 нед. НЖТ с коротким VA-интервалом:  
 а – ЧСС предсердий 248 уд./мин, ЧСС желудочков – 254 уд./мин (разница ЧСС предсердий и желудочков – погрешности измерений);  
 б – ЧСС 241 уд./мин; AV-интервал – 0,25 с; VA-интервал – 0,037 с.  
 Выше изолинии – поток в верхней полой вене (обведен поток в ней),  
 ниже изолинии – поток в аорте

При данном виде тахикардии сокращения желудочков и предсердий происходят почти одновременно. При этом при УЗИ сердца плода визуально АВ-клапаны закрываются во время предсердной систолы, определяются признаки нарушения нормального потока крови из предсердий в желудочки. Это приводит к тому, что кровь возвращается в прекардиальные вены, что в итоге является причиной развития застойной сердечной недостаточности и водянки плода [25, 30, 34].

Раннее обнаружение у плода НЖТ и своевременное начало специализированного лечения может предупредить развитие неиммунной водянки плода [45].

PJRT представляет собой непрекращающуюся тахикардию с частотой от 220 до 250 уд./мин. с соотношением сокращений предсердий и желудочков 1:1 и с удлинненным VA-интервалом ( $VA > AV$ ) [37]. PJRT является подтипом AVRT. У детей и младенцев этот вид НЖТ встречается в 1% случаев [42].

PJRT возникает вследствие повторной циркуляции электрического импульса в антеградном направлении через АВ-узел, а возвращается из желудочков в предсердия по медленному дополнительному пути с декрементной проводимостью [22]. Это приводит к отсроченной активации предсердий и развитию тахикардии.

Для диагностики PJRT выделяют несколько ключевых признаков [42]:

- VA-интервал длиннее AV-интервала из-за особенностей проводимости медленного пути, при этом AV-интервал никогда не удлинняется;
- соотношение сокращений предсердий и желудочков остаётся 1:1, без явлений диссоциации;
- PJRT развивается без инициации предсердной экстрасистолой, что отличает ее от других видов тахикардий;
- частота тахикардии может быть несколько ниже, чем у типичных НЖТ, что иногда вызывает путаницу с синусовой тахикардией (рис. 4).

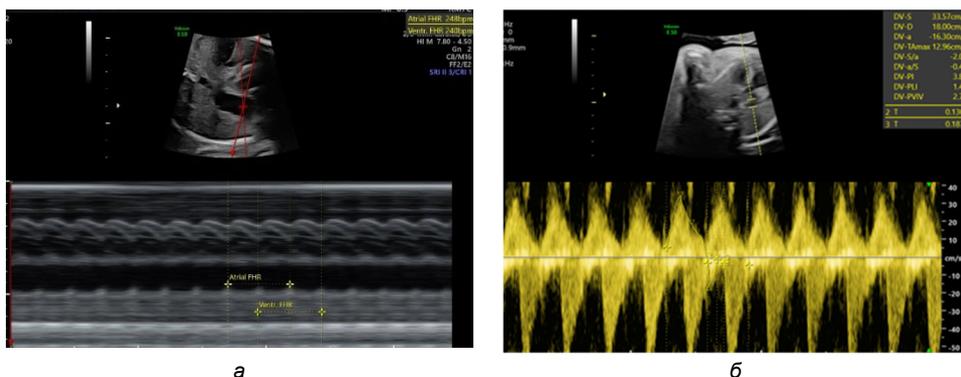


Рис. 4. Эхограмма пациентки Ш. 29,6 нед. НЖТ с длинным VA-интервалом:  
 а – ЧСС предсердий 248 уд./мин, ЧСС желудочков – 240 уд./мин.  
 (разница ЧСС предсердий и желудочков – погрешности измерений);  
 б – ЧСС 240 уд./мин; AV-интервал – 0,13 с; VA-интервал – 0,18 с.  
 Выше изолинии – поток в верхней полой вене (обведен поток в ней),  
 ниже изолинии – поток в аорте

PJRT обычно протекает длительно и постоянно. Это приводит к риску развития у плода кардиомиопатии и симптомов сердечной недостаточности, включая неиммунную водянку [43]. Этот тип тахикардии часто трудно поддается медикаментозной терапии, но ранняя диагностика и трансплацентарное лечение могут существенно улучшить прогноз для новорожденного [22, 37].

**Типы предсердной тахикардии у плода.** ТП представляет собой форму предсердной тахикардии, которая ограничена миокардом предсердий [30]. У плода это состояние проявляется регулярными предсердными сокращениями с частотой 300–600 уд./мин. В большинстве случаев это сопровождается различными степенями блокады АВ-проведения, что приводит к более медленной частоте желудочков [33]. ТП у плода является вторым по частоте типом тахиаритмий, составляя 25–30% от общего числа [43, 53].

В зависимости от топографии макрориентри аритмии выделяют два основных вида ТП: типичное, или истмус-зависимое, и атипичное, или истмус-независимое [5].

При типичном ТП циркуляция импульса происходит вокруг трикуспидального клапана, риентри волна обязательно проходит по так называемому кавотрикуспидальному истмусу – области правого предсердия между местом впадения в него нижней полой вены и фиброзным кольцом трикуспидального клапана.

К атипичному ТП относятся все остальные виды предсердного макрориентри, не включающие в состав круга риентри область кавотрикуспидального истмуса. Примером атипичного ТП являются циркуляция электрических импульсов вокруг митрального клапана и легочных вен.

При всех типах ТП АВ-узел не является частью внутривнутрипредсердного возвратного контура.

Из-за высокой частоты сокращений предсердий, которая часто превышает пределы проводимости АВ-узла (точки Венкебаха), ТП, как правило, сопровождается АВ-блокадой II степени [30]. Чаще всего наблюдается соотношение сокращений предсердий и желудочков 2:1 (в 80%), но оно может варьироваться (2:1; 3:1; 4:1), что приводит к меняющейся частоте желудочкового ритма (рис. 5). При постоянной кратности АВ-проведения говорят о правильной форме ТП, при непостоянной кратности – о неправильной форме ТП.

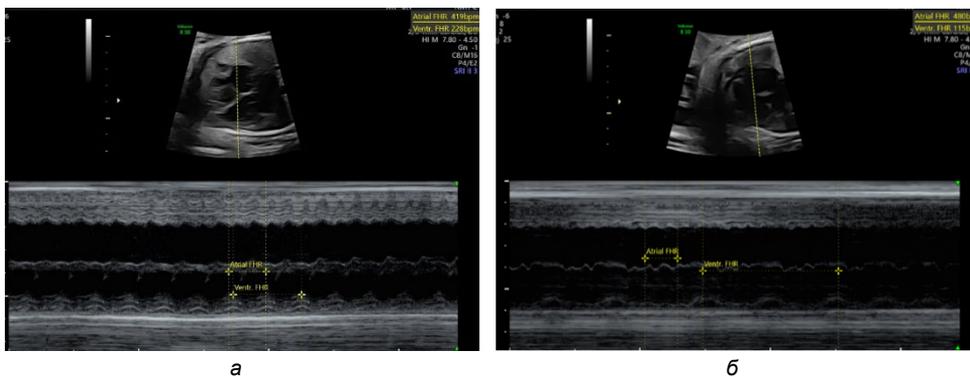


Рис. 5. Эхограмма пациентки Н. 31,1 нед. ЖТ:

а – АВ-блокада 2:1: ЧСС предсердий 419 уд./мин, ЧСС желудочков – 228 уд./мин;

б – АВ-блокада 4:1: ЧСС предсердий 480 уд./мин, ЧСС желудочков – 115 уд./мин

Замедление, или блокада проводимости, через АВ-узел при ТП защищает желудочки от чрезмерно быстрого ритма, снижая частоту их сокращений в зависимости от степени АВ-блокады. При данной аритмии АВ-блок не приводит к прекращению аритмии, но уменьшает ответную реакцию желудочков на импульсы предсердий [31].

ТП чаще всего возникает в третьем триместре беременности, что связано с увеличением размеров предсердий и повышенной их восприимчивостью к экстрасистолии [31]. ТП может возникать как при нормальном строении сердца, так и при врожденных пороках, при которых происходит увеличение размеров правого предсердия, таких как дисплазия трикуспидального клапана или обструкция выхода правого желудочка с регургитацией на ТК [30].

Подавляющее большинство случаев ТП инициируется предсердными экстрасистолами, а после его прекращения ритм может восстановиться до синусового или перейти в НЖТ [52].

ТП может протекать в виде пароксизмов (приступов), постоянно рецидивирующих эпизодов или хронического состояния.

Гемодинамические эффекты зависят от частоты сокращений желудочков и основной сердечной патологии. Среди возможных осложнений – снижение сердечного выброса, повышение центрального венозного давления и регургитация на АВ-клапанах, что может привести к водянке плода и его гибели при отсутствии лечения [6, 14, 31].

**Типы желудочковой тахикардии у плода.** ЖТ – это редкое нарушение ритма сердца у плода, составляющее менее 2% всех случаев аритмий у плода [35, 39, 41, 47]. Это состояние характеризуется полной диссоциацией между сокращениями предсердий и желудочков, при которой частота желудочковых сокращений выше, чем предсердных.

Основным критерием для пренатальной диагностики ЖТ является превышение частоты сокращений желудочков над предсердными, при этом ЧСС желудочковых сокращений может находиться в диапазоне от 170 до 400 уд./мин [35, 41, 47].

Электрофизиологический механизм ЖТ заключается в формировании эктопического очага с автоматизмом в желудочках сердца: в рабочем миокарде или в различных участках проводящей системы желудочков, таких как ножки пучка Гиса, волокна Пуркинью.

Для возникновения ЖТ необходимы условия, при которых в миокарде присутствуют зоны замедленного проведения электрических импульсов, а также участки с неодинаковой длительностью рефрактерных периодов. Эти факторы приводят к тому, что импульс может циркулировать по кругу, формируя так называемую петлю риентри, вокруг областей сердечной мышцы, которые не участвуют в электрической активности. Различия в длительности рефрактерных периодов создают условия для нарушения нормальной передачи электрического импульса, что и запускает круговое движение возбуждения, вызывая желудочковую тахикардию.

Такие состояния могут развиваться при миокардите, при опухолях сердца или аневризмах желудочков у плода [17]. Также ЖТ может наблюдаться при гипертрофии желудочков, возникающей в результате стеноза полупуных клапанов, гипертрофической кардиомиопатии диабетической природы или ишемии миокарда, вызванной врожденными пороками сердца [30].

Миокардит у плода может быть вызван различными вирусами (например, вирусом Коксаки, ЕСНО, гриппом, краснухой, герпесом и др.) или иметь аутоиммунную природу. Миокардит, осложненный ЖТ, имеет неблагоприятный прогноз [2, 21, 46].

Другие факторы, которые могут привести к развитию ЖТ, это опухоли сердца. Согласно исследованию С.У. Miyake et al. (2011), при обнаружении фибромы сердца у плода в 64% случаев диагностируется ЖТ, причем на ЭКГ часто наблюдается эктопический очаг, расположенный вблизи опухоли [36].

Рабдомиомы могут сопровождаться нарушениями ритма у плода. В 10% случаев – это желудочковые экстрасистолы, а в 6% – ЖТ.

ЖТ может также возникать на фоне наследственных заболеваний, таких как синдром Бругада, катехоламинергическая полиморфная ЖТ (КПЖТ), синдром Барта, некомпактный миокард [40].

Однако наиболее частой причиной ЖТ, согласно обзору литературы J.M. Simpson (2009), является синдром удлинения интервала QT [7, 12, 35, 40, 41, 47].

Врожденный синдром удлиненного интервала QT (LQTS) – это генетическое заболевание сердца, которое характеризуется удлинением интервала QT и клинически проявляется злокачественными аритмиями, синкопальными состояниями, ЖТ типа «пируэт» и повышенным риском внезапной сердечной смерти [7, 12, 40].

Чаще всего LQTS передается по наследству, но иногда может возникнуть в результате спонтанной мутации (*de novo*). Распространенность заболевания составляет около 1 случая на 2 000–2 500 живорождений [7, 12].

Это заболевание относится к группе каналопатий и является генетически гетерогенным состоянием, при котором происходит нарушение структуры и работы ионных каналов в кардиомиоцитах.

В середине 1990-х гг. были определены генетические основы заболевания, и на данный момент известно семь различных генов, мутации которых вызывают типичные клинические проявления LQTS [7]. Эти гены кодируют белки, отвечающие за функционирование калиевых и натриевых каналов в клетках сердца, это приводит к изменению продолжительности потенциала действия в кардиомиоцитах, что способствует возникновению опасных для жизни аритмий [7].

У плода синдром удлиненного интервала QT чаще всего проявляется брадикардией и атриовентрикулярной блокадой второй степени, на фоне которой может развиваться ЖТ, часто проявляющаяся как тахикардия типа «пируэт» [34]. ЖТ у плодов, связанная с синдромом удлиненного QT, обычно является стойкой и регулярной.

Постнатальный диагноз синдрома LQTS устанавливается на основе результатов электрокардиограммы (ЭКГ), на которой регистрируется удлинение интервала QT, скорректированного по ЧСС. Диагноз может быть подтвержден с помощью генетического тестирования, которое выявляет патологические мутации у 70–80% пациентов [20].

Пренатальная диагностика LQTS представляет значительные сложности, так как невозможно провести полноценное ЭКГ у плода [16, 18]. Однако, согласно исследованиям S.B. Clur и A.S. Vink (2018), у плодов с LQTS было обнаружено, что время изоволюметрического расслабления левого желудочка (L-IVRT) значительно увеличено по сравнению с контрольной группой на всех стадиях гестации. Это увеличение L-IVRT коррелирует с удлинением интервала QT на постнатальной ЭКГ [50] (рис. 6).

Таким образом, сосуществование ЖТ с синусовой брадикардией или атриовентрикулярной блокадой второй степени у плода, а также удлинение интервала L-IVRT являются важными признаками, пренатально указывающими на LQTS [35] (рис. 7). Также вероятность наличия этого синдрома у плода может быть предположена, если у одного из родителей выявлено аномальное удлинение интервала QT на ЭКГ или в семейном анамнезе были случаи внезапной необъяснимой смерти [35].

Пренатальная диагностика синдрома удлиненного интервала QT (LQTS) имеет большое значение по нескольким причинам. Во-первых, эффективное лечение ЖТ внутриутробно может дать возможность пролонгировать беременность и помочь устранить водянку плода. Во-вторых, своевременное выявление LQTS с сопутствующей синусовой брадикардией у плода позволяет избежать преждевременных родов, которые могли бы быть ошибочно назначены из-за подозрений на дистресс плода. В-третьих, беременные женщины с подозрением на наличие у плода LQTS должны родоразрешаться в специализированных перинатальных центрах третьего уровня [15, 23, 24].

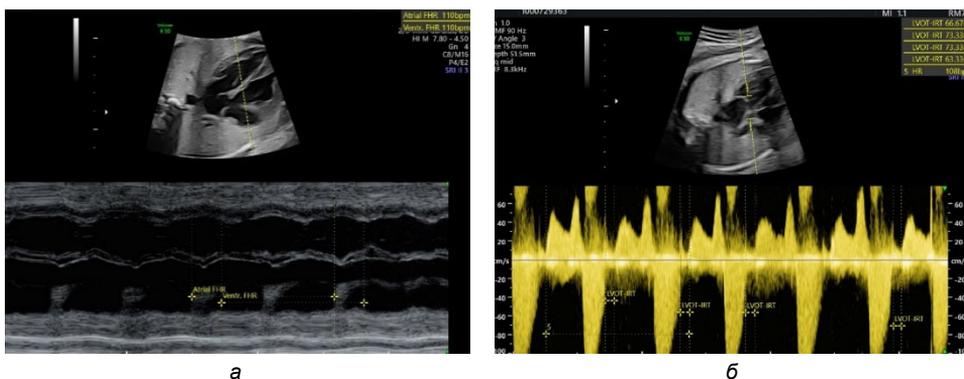


Рис. 6. Эхограмма пациентки С. 34 нед. Синусовая брадикардия:  
 а – ЧСС предсердий 110 уд./мин; ЧСС желудочков – 110 уд./мин;  
 б – ЧСС предсердий 108 уд./мин; ЧСС желудочков – 108 уд./мин.  
 Удлинение интервала IRT 63,3–73,3 мс (норма 57 мс – 95 процентиль) [13]

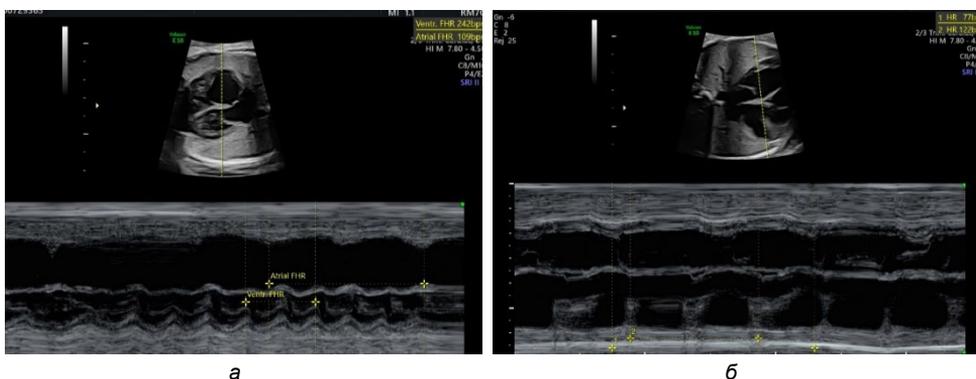


Рис. 7. Эхограмма пациентки С. 34 нед. Желудочковая тахикардия:  
 а – ЧСС предсердий 109 уд./мин; ЧСС желудочков – 242 уд./мин;  
 б – ЧСС предсердий 77 уд./мин, ЧСС желудочков – 122 уд./мин

**Выводы.** Нарушения сердечного ритма у плода являются серьезными состояниями, которые требуют своевременного лечения для предотвращения сердечной недостаточности и развития неиммунной водянки. УЗИ сердца плода играет ключевую роль в диагностике аритмий, поскольку оно помогает определить основной механизм нарушения ритма, оценить влияние аритмии на работу сердца плода, исключить возможные структурные изменения и позволяет контролировать состояние плода во время антиаритмической терапии. В случае фетальной аритмии рекомендуется неотложная ультразвуковая диагностика, которая помимо доплерометрии должна в обязательном порядке включать оценку частоты сокращений предсердий и желудочков.

#### Литература

1. Бокерия О.Л., Ахобеков А.А. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта // *Анналы Аритмологии*. 2015. Т. 12(1). С. 25–37. DOI: 10.15275/аннаритмол.2015.1.4.
2. Вязова Л.И., Башлакова А.Н. Антенатальные миокардиты у детей // *Антенатальные миокардиты у детей*. 2017. № 4. С. 111–119.
3. Клинический случай диагностики и лечения фетальной тахикардии / Г.Х. Ибрагимова, Я.Е. Терезулова, А.А. Евстратов и др. // *Практическая медицина*. 2016. Т. 7(99). С. 49–53.

4. Кострицова О.Н. Фетальные аритмии и постнатальные исходы (опыт перинатального центра Республики Крым) // Практическая медицина. 2017. № 7(108). С. 126–130.
5. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению нарушений ритма и проводимости сердца / С.П. Голицын, Е.С. Кропачёва, Е.Б. Майков и др. [Электронный ресурс]. URL: [https://www.ulsu.ru/media/documents/рекомендации\\_по\\_диагностике\\_и\\_лечению\\_нарушений\\_ритма.pdf](https://www.ulsu.ru/media/documents/рекомендации_по_диагностике_и_лечению_нарушений_ритма.pdf).
6. Abuhamad A., Chaoui R. Fetal Arrhythmias. In: Abuhamad A., Chaoui R., ed. A Practical Guide to Fetal Echocardiography Normal and Abnormal Hearts. 3<sup>rd</sup> ed. Wolters Kluwer, Philadelphia, PA, USA, 2016, pp. 547–563.
7. Antzelevitch C. Androgens and male predominance of the Brugada syndrome phenotype. *Pacing Clin Electrophysiol.*, 2003, vol. 26(7), part 1, pp. 1429–1431. DOI: 10.1046/j.1460-9592.2003.t01-1-00206.x.
8. Batra A.S., Silka M.J., Borquez A. et al. Pharmacological Management of Cardiac Arrhythmias in the Fetal and Neonatal Periods: A Scientific Statement From the American Heart Association: Endorsed by the Pediatric & Congenital Electrophysiology Society (PACES). American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Basic Cardiovascular Sciences, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Genomic and Precision Medicine, and Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young. *Circulation*, 2024, vol. 149(10), pp. 937–952. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001206.
9. Bonney W.J., Shah M.J. Incessant SVT in children: ectopic atrial tachycardia and permanent junctional reciprocating tachycardia in Diagnosis and Management of SVT in children and congenital heart patients. *Prog Pediatr Cardiol.*, 2013, vol. 35(1), pp. 33–40. DOI: 10.1016/j.ppedcard.2012.11.005.
10. Bravo-Valenzuela N.J., Rocha L.A. et al. Fetal cardiac arrhythmias: Current evidence. *Ann. Pediatr. Cardiol.*, 2018, vol. 11, pp. 148–163. DOI: 10.4103/apc.APC\_134\_17.
11. Chugh A., Morady F. Preexcitation, atrioventricular reentry and variants. In: Zipes D.P., Jalife J., Stevenson W.G., eds. Cardiac electrophysiology: from cell to bedside. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Elsevier, 2018, pp. 736–45.
12. Crotti L., Celano G., Dagradi F. et al. Congenital long QT syndrome. *Orphanet J Rare Dis.*, 2008, vol. 3, p. 18. DOI: 10.1186/1750-1172-3-18.
13. Cruz-Martinez R., Figueras F., Bennisar M. et al. Normal reference ranges from 11 to 41 weeks' gestation of fetal left modified myocardial performance index by conventional Doppler with the use of stringent criteria for delimitation of the time periods. *Diagn Ther.*, 2012, vol. 32(1-2), pp. 79–86. DOI: 10.1159/000330798.
14. Cuneo B.F., Strasburger J.F., Wakai R.T. et al. Conduction system disease in fetuses evaluated for irregular cardiac rhythm. *Fetal Diagn Ther.*, 2006, vol. 21(3), pp. 307–313. DOI: 10.1159/000091362.
15. Cuneo B.F., Ovadia M., Strasburger J.F. et al. Prenatal diagnosis and In Utero treatment of Torsades de Pointes associated with congenital long QT syndrome. *Am. J. Cardiol.*, 2003, vol. 91, pp. 1395–1398. DOI: 10.1016/S0002-9149(03)00343-6.
16. Cuneo B.F., Strasburger J.F., Yu S. et al. In utero diagnosis of long QT syndrome by magnetocardiography. *Circulation.*, 2013, vol. 128(20), pp. 2183–2191. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004840.
17. Donofrio M.T., Moon-Grady A.J., Hornberger L.K. et al. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.*, 2014, vol. 129, pp. 2183–2242.
18. Fujimoto Y., Matsumoto T., Honda N. et al. Prenatal diagnosis of long QT syndrome by non-invasive fetal electrocardiography. *J Obstet Gynaecol Res.*, 2009, vol. 35(3), pp. 555–561. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2008.00982.x.
19. Gembruch U. Fetal Tachyarrhythmia. In: Yagel S., Silverman N.H., Gembruch U., eds. Fetal Cardiology. 3<sup>rd</sup> ed. Taylor and Francis, LLC; Boca Raton, FL, USA, 2019, p. 858.
20. Giudicessi J.R., Ackerman M.J. Genotype- and phenotype-guided management of congenital long QT syndrome. *Curr Probl Cardiol.*, 2013, vol. 38(10), pp. 417–455. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2013.08.001.
21. Grimaud M., Starck J., Levy M. et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann. Intensive Care.*, 2020, vol. 10(1), p. 69. DOI: 10.1186/s13613-020-00690-8.
22. Hakan N., Kayilioglu H. et al. Treatment of Permanent Junctional Reciprocating Tachycardia in a Preterm Neonate: Case Report. *J Pediatr Intensive Care*, 2020, vol. 15, no. 10(4), pp. 317–322. DOI: 10.1055/s-0040-1713676.
23. Horigome H., Nagashima M., Sumitomo N. et al. Clinical characteristics and genetic background of congenital long-QT syndrome diagnosed in fetal, neonatal, and infantile life: a nationwide questionnaire survey in Japan. *Circ Arrhythm Electrophysiol.*, 2010, vol. 3(1), pp. 10–17. DOI: 10.1161/CIRCEP.109.882159.
24. Ishikawa S., Yamada T., Kuwata T. et al. Fetal presentation of long QT syndrome—evaluation of prenatal risk factors: a systematic review. *Fetal Diagn Ther.*, 2013, vol. 33(1), pp. 1–7. DOI: 10.1159/000339150.
25. Jaeggi E., Öhman A. Fetal and Neonatal Arrhythmias. *Clin Perinatol.*, 2016, vol. 43(1), pp. 99–112. DOI: 10.1016/j.clp.2015.11.007.

26. Jaeggi E.T., Carvalho J.S., De Groot E. et al. Comparison of transplacental treatment of fetal supraventricular tachyarrhythmias with digoxin, flecainide, and sotalol: results of a nonrandomized multicenter study. *Circulation*, 2011, vol. 18, vol. 124(16), pp. 1747–1754. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026120.
27. Jaeggi E.T., Nii M. Fetal brady- and tachyarrhythmias: New and accepted diagnostic and treatment methods. *Semin. Fetal Neonatal Med.*, 2005, vol. 10, pp. 504–514. DOI: 10.1016/j.siny.2005.08.003.
28. Josephson M.E., Wellens H.J. Differential diagnosis of supraventricular tachycardia. *Cardiol Clin.*, 1990, vol. 8(3), pp. 411–442.
29. Josephson M.E. Supraventricular tachycardias In: Josephson M.E., ed. *Josephson's Clinical cardiac electrophysiology: techniques and interpretations*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Wolters Kluwer, 2016, pp. 171–280.
30. Kleinman C.S., Nehgme R.A. Cardiac Arrhythmias in the Human Fetus. *Pediatr. Cardiol.*, 2004, vol. 25, pp. 234–251. DOI: 10.1007/s00246-003-0589-x.
31. Krapp M., Kohl T., Simpson J.M. et al. Review of diagnosis, treatment, and outcome of fetal atrial flutter compared with supraventricular tachycardia. *Heart.*, 2003, vol. 89, pp. 913–917. DOI: 10.1136/heart.89.8.913.
32. Kylat R.I., Samson R.A. Permanent junctional reciprocating tachycardia in infants and Children. *J Arrhythm.*, 2019, vol. 15, no. 35(3), pp. 494–498. DOI: 10.1002/joa3.12193.
33. Lisowski L.A., Verheijen P.M., Benatar A.A. et al. Atrial flutter in the perinatal age group: diagnosis, management and outcome. *J. Am Coll Cardiol.*, 2000, vol. 35(3), pp. 771–777. DOI: 10.1016/s0735-1097(99)00589-6.
34. Maeno Y., Hirose A., Kanbe T. et al. Fetal arrhythmia: Prenatal diagnosis and perinatal management. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2009, vol. 35, pp. 623–629. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2009.01080.x.
35. Miyake A., Sakaguchi H., Miyazaki A. et al. Successful prenatal management of ventricular tachycardia and second-degree atrioventricular block in fetal long QT syndrome. *HeartRhythm Case Reports*, 2017, vol. 3, pp. 53–57. DOI: 10.1016/j.hrcr.2016.09.001.
36. Miyake C.Y., Del Nido P.J., Alexander M.E. et al. Cardiac tumors and associated arrhythmias in pediatric patients, with observations on surgical therapy for ventricular tachycardia. *Am Coll Cardiol.*, 2011, vol. 58(18): pp. 1903–1909. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.005.PMID: 22018302.
37. Oudijk M.A., Stoutenbeek P., Sreeram N. et al. Persistent junctional reciprocating tachycardia in the fetus. *J Matern Fetal Neonatal Med.*, 2003, vol. 13(3), pp. 191–196. DOI: 10.1080/jmf.13.3.191.196.
38. Sharland G. *Fetal Cardiology Simplified: A Practical Manual*. Vol. 10 TFM Publishing Ltd., Harley, UK, 2013.
39. Simpson J.M. Fetal arrhythmias. *Ultrasound Obstet Gynecol.*, 2006, vol. 27(6), pp. 599–606. DOI: 10.1002/uog.2819.
40. Simpson J.M. Impact of fetal echocardiography. *Ann Pediatr Cardiol.*, 2009, vol. 2(1), pp. 41–50. DOI: 10.4103/0974-2069.52806.
41. Simpson J.M., Maxwell D., Rosenthal E. et al. Fetal ventricular tachycardia secondary to long QT syndrome treated with intravenous magnesium: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol.*, 2009, vol. 34, pp. 475–80. DOI: 10.1002/uog.6433.
42. Simpson J.M., Sharland G.K. Fetal tachycardias: management and outcome of 127 consecutive cases. *Heart*, 1998, vol. 79(6), pp. 576–581.
43. Srinivasan S., Strasburger J. Overview of fetal arrhythmias. *Curr Opin Pediatr.*, 2008, vol. 20(5), pp. 522–531. DOI: 10.1097/MOP.0b013e32830f93ec.
44. Strasburger J.F. Prenatal diagnosis of fetal arrhythmias. *Clin Perinatol.*, 2005, vol. 32, pp. 891–912.
45. Strasburger J.F., Cheulkar B., Wichman H.J. Perinatal arrhythmias: Diagnosis and management. *Clin. Perinatol.*, 2007, vol. 34, pp. 627–652. DOI: 10.1016/j.clp.2007.10.002.
46. Swann O.V., Holden K.A., Turtle L. et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with Covid-19 in United Kingdom: Prospective multicenter observational cohort study. *BMJ*, 2020, vol. 370, p. 3249. DOI: 10.1136/bmj.m3249.
47. Takahashi K., Shiraishi H., Ohkuchi A. et al. Irregular peak-to-peak intervals between ascending aortic flows during fetal ventricular tachycardia in long QT syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.*, 2009, vol. 33(1), pp. 118–120. DOI: 10.1002/uog.6263.
48. Tanel R.E., Walsh E.P., Triedman J.K. et al. Five-year experience with radiofrequency catheter ablation: implications for management of arrhythmias in pediatric and young adult patients. *J Pediatr.*, 1997, vol. 131(6), pp. 878–887.
49. Turner C.J., Wren C. The epidemiology of arrhythmia in infants: a populationbased study: epidemiology of arrhythmia in infants. *J Paediatr Child Health.*, 2013, vol. 49, pp. 278–281. DOI: 10.1111/jpc.12155.
50. Vink A.S., Clur S.B., Wilde A.A.M. et al. Effect of age and gender on the QTc-interval in healthy individuals and patients with long-QT syndrome. *Trends Cardiovasc Med.*, 2018, vol. 28(1), pp. 64–75. DOI: 10.1016/j.tcm.2017.07.012.

51. Wacker-Gussmann A., Strasburger J.F., Cuneo B.F. et al. Diagnosis and treatment of fetal arrhythmia. *Am. J. Perinatol.* 2014, vol. 7, pp. 617–628. DOI: 10.1055/s-0034-1372430.
52. Wacker-Gussmann A., Strasburger J.F., Srinivasan S. et al. Fetal Atrial Flutter: Electrophysiology and Associations With Rhythms Involving an Accessory Pathway. *J Am Heart Assoc.*, 2016, vol. 5(6), 003673. DOI: 10.1161/JAHA.116.003673.
53. Wakai R.T., Strasburger J.F., Li Z., Deal B.J. et al. Magnetocardiographic rhythm patterns at initiation and termination of fetal supraventricular tachycardia. *Circulation*, 2003, vol. 107, pp. 307–312. DOI: 10.1161/01.CIR.0000043801.92580.79.
54. Wu M.H., Hsieh F.C., Cuneo B.F. et al. Management outcome and follow-up of fetal tachycardia. *J Am Coll Cardiol.*, 1994, vol. 24(5), pp. 1371–1375. DOI: 10.1016/0735-1097(94)90122-8.

---

**ЯННАЕВА НАТАЛЬЯ ЕВГЕНЬЕВНА** – кандидат медицинских наук, врач ультразвуковой диагностики, старший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Россия, Москва (yannaeva@yandex.ru).

**БОКЕРИЯ ЕКАТЕРИНА ЛЕОНИДОВНА** – доктор медицинских наук, профессор кафедры неонатологии клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); советник директора, неонатолог, детский кардиолог, ведущий научный сотрудник отделения патологии новорожденных и недоношенных детей № 2, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Россия, Москва (e-bockeria@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8898-9612>).

**СЕНЧА АЛЕКСАНДР НИКОЛАЕВИЧ** – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, заведующий отделом визуальной диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; профессор кафедры ультразвуковой диагностики, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Россия, Москва (senchavyatka@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1188-8872>).

---

Natalia E. YANNAEVA, Ekaterina L. BOKERIJA, Aleksandr N. SENCHA

#### FEATURES OF PRENATAL ULTRASOUND DIAGNOSIS OF FETAL TACHYARRHYTHMIAS (literature review)

**Key words:** prenatal ultrasound diagnostics, fetal cardiac rhythm disorder, fetal arrhythmias.

*Timely prenatal diagnosis of various pathological conditions of the fetal heart is a particularly important problem of obstetric practice. For this purpose, the most frequently used are innovative ultrasound diagnostic technologies that give the opportunity to timely detect various fetal arrhythmias. Clinically significant arrhythmias are established to develop in fetuses and newborns in 1 out of 4,000 live births and are one of the causes of morbidity and mortality. About 10% of fetal arrhythmias require intrauterine treatment or constant monitoring, and they may also indicate the presence of serious hereditary syndromes associated with cardiac rhythm disorders and the likelihood of sudden infant death.*

**The purpose of the review** is to study the material of literature sources devoted to the primary prenatal ultrasound diagnosis of clinically significant fetal arrhythmias and dynamic echographic control in the management of pregnant women with fetal tachyarrhythmia.

*During the research, available domestic and foreign sources were used, which presented the features of the course of fetal cardiac arrhythmias, their types, and the possibilities of prenatal ultrasound diagnosis of this pathology. The search for publications is performed in databases eLIBRARY.RU, RSCI, PubMed, Embase.*

*Based on the results of the analysis and generalization of the studied publications, it was found that ultrasound examination of the fetal heart plays a key role in the diagnosis of arrhythmias, it helps to determine the main mechanism of rhythm disturbance, assess the effect of arrhythmia on the fetal heart's functioning, exclude possible structural changes in the fetal heart, as well as enables to monitor the fetal condition during antiarrhythmic therapy. If fetal arrhythmias are suspected, an urgent ultrasound examination with ultrasound Dopplerography is recommended with an extension of the standard protocol for examining the fetal heart with an assessment of the frequency of atrial and ventricular contractions.*

## References

1. Bokeriya O.L., Akhobekov A.A. *Sindrom Vol'fa-Parkinsona-Uaita* [Wolff-Parkinson-White syndrome]. *Annaly Aritmologii*, 2015, vol. 12(1), pp. 25–37. DOI: 10.15275/annaritmol.2015.1.4.
2. Vyazova L.I., Bashlakova A.N. *Antenatal'nye miokardity u detei* [Antenatal myocarditis in children]. *Antenatal'nye miokardity u detei*, 2017, no. 4, pp. 111–119.
3. Ibragimova G.Kh., Teregulova Ya.E., Evstratov A.A. et al. *Klinicheskii sluchai diagnostiki i lecheniya fetal'noi takhiaritmii* [Clinical case of diagnosis and treatment of fetal tachyarrhythmia]. *Prakticheskaya meditsina*, 2016, vol. 7(99), pp. 49–53.
4. Kostritsova O.N. *Fetal'nye aritmii i postnatal'nye iskhody (opyt perinatal'nogo tsen-tra Respubliki Krym)* [Fetal arrhythmias and postnatal outcomes (experience of the perinatal center of the Republic of Crimea)]. *Prakticheskaya meditsina*, 2017, no. 7(108), pp. 126–130.
5. Golitsyn S.P., Kropacheva E.S., Maikov E.B. et al. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu narushenii ritma i provodimosti serdtsa* [Federal Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Cardiac Rhythm and Conduction Disorders]. Available at: [https://www.ulsu.ru/media/documents/rekomendatsii\\_po\\_diagnostike\\_i\\_lecheniyu\\_narushenii\\_ritma.pdf](https://www.ulsu.ru/media/documents/rekomendatsii_po_diagnostike_i_lecheniyu_narushenii_ritma.pdf).
6. Abuhamad A., Chaoui R. *Fetal Arrhythmias*. In: *Abuhamad A., Chaoui R.*, ed. *A Practical Guide to Fetal Echocardiography Normal and Abnormal Hearts*. 3<sup>rd</sup> ed. Wolters Kluwer, Philadelphia, PA, USA, 2016, pp. 547–563.
7. Antzelevitch C. Androgens and male predominance of the Brugada syndrome phenotype. *Pacing Clin Electrophysiol.*, 2003, vol. 26(7), part 1, pp. 1429–1431. DOI: 10.1046/j.1460-9592.2003.t01-1-00206.x.
8. Batra A.S., Silka M.J., Borquez A. et al. *Pharmacological Management of Cardiac Arrhythmias in the Fetal and Neonatal Periods: A Scientific Statement From the American Heart Association: Endorsed by the Pediatric & Congenital Electrophysiology Society (PACES)*. American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Basic Cardiovascular Sciences, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Genomic and Precision Medicine, and Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young. *Circulation*, 2024, vol. 149(10), pp. 937–952. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001206.
9. Bonney W.J., Shah M.J. Incessant SVT in children: ectopic atrial tachycardia and permanent junctional reciprocating tachycardia in Diagnosis and Management of SVT in children and congenital heart patients. *Prog Pediatr Cardiol.*, 2013, vol. 35(1), pp. 33–40. DOI: 10.1016/j.ppedcard.2012.11.005.
10. Bravo-Valenzuela N.J., Rocha L.A. et al. *Fetal cardiac arrhythmias: Current evidence*. *Ann. Pediatr. Cardiol.*, 2018, vol. 11, pp. 148–163. DOI: 10.4103/apc.APC\_134\_17.
11. Chugh A., Morady F. *Preexcitation, atrioventricular reentry and variants*. In: Zipes D.P., Jalife J., Stevenson W.G., eds. *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Elsevier, 2018, pp. 736–45.
12. Crotti L., Celano G., Dagradi F. et al. *Congenital long QT syndrome*. *Orphanet J Rare Dis.*, 2008, vol. 3, p. 18. DOI: 10.1186/1750-1172-3-18.
13. Cruz-Martinez R., Figueras F., Bennasar M. et al. *Normal reference ranges from 11 to 41 weeks' gestation of fetal left modified myocardial performance index by conventional Doppler with the use of stringent criteria for delimitation of the time periods*. *Diagn Ther.*, 2012, vol. 32(1-2), pp. 79–86. DOI: 10.1159/000330798.
14. Cuneo B.F., Strasburger J.F., Wakai R.T. et al. *Conduction system disease in fetuses evaluated for irregular cardiac rhythm*. *Fetal Diagn Ther.*, 2006, vol. 21(3), pp. 307–313. DOI: 10.1159/000091362.
15. Cuneo B.F., Ovadia M., Strasburger J.F. et al. *Prenatal diagnosis and In Utero treatment of Torsades de Pointes associated with congenital long QT syndrome*. *Am. J. Cardiol.*, 2003, vol. 91, pp. 1395–1398. DOI: 10.1016/S0002-9149(03)00343-6.
16. Cuneo B.F., Strasburger J.F., Yu S. et al. *In utero diagnosis of long QT syndrome by magnetocardiography*. *Circulation.*, 2013, vol. 128(20), pp. 2183–2191. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004840.
17. Donofrio M.T., Moon-Grady A.J., Hornberger L.K. et al. *Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: A scientific statement from the American Heart Association*. *Circulation.*, 2014, vol. 129, pp. 2183–2242.
18. Fujimoto Y., Matsumoto T., Honda N. et al. *Prenatal diagnosis of long QT syndrome by non-invasive fetal electrocardiography*. *J Obstet Gynaecol Res.*, 2009, vol. 35(3), pp. 555–561. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2008.00982.x.
19. Gembruch U. *Fetal Tachyarrhythmia*. In: Yagel S., Silverman N.H., Gembruch U., ed. *Fetal Cardiology*. 3<sup>rd</sup> ed. Taylor and Francis, LLC; Boca Raton, FL, USA, 2019, p. 858.
20. Giudicessi J.R., Ackerman M.J. *Genotype- and phenotype-guided management of congenital long QT syndrome*. *Curr Probl Cardiol.*, 2013, vol. 38(10), pp. 417–455. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2013.08.001.
21. Grimaud M., Starck J., Levy M. et al. *Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children*. *Ann. Intensive Care.*, 2020, vol. 10(1), p. 69. DOI: 10.1186/s13613-020-00690-8.
22. Hakan N., Kayilioglu H. et al. *Treatment of Permanent Junctional Reciprocating Tachycardia in a Preterm Neonate: Case Report*. *J Pediatr Intensive Care*, 2020, vol. 15, no. 10(4), pp. 317–322. DOI: 10.1055/s-0040-1713676.

23. Horigome H., Nagashima M., Sumitomo N. et al. Clinical characteristics and genetic background of congenital long-QT syndrome diagnosed in fetal, neonatal, and infantile life: a nationwide questionnaire survey in Japan. *Circ Arrhythm Electrophysiol.*, 2010, vol. 3(1), pp. 10–17. DOI: 10.1161/CIRCEP.109.882159.
24. Ishikawa S., Yamada T., Kuwata T. et al. Fetal presentation of long QT syndrome—evaluation of prenatal risk factors: a systematic review. *Fetal Diagn Ther.*, 2013, vol. 33(1), pp. 1–7. DOI: 10.1159/00339150.
25. Jaeggi E., Öhman A. Fetal and Neonatal Arrhythmias. *Clin Perinatol.*, 2016, vol. 43(1), pp. 99–112. DOI: 10.1016/j.clp.2015.11.007.
26. Jaeggi E.T., Carvalho J.S., De Groot E. et al. Comparison of transplacental treatment of fetal supraventricular tachyarrhythmias with digoxin, flecainide, and sotalol: results of a nonrandomized multicenter study. *Circulation*, 2011, vol. 124(16), pp. 1747–1754. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026120.
27. Jaeggi E.T., Nii M. Fetal brady- and tachyarrhythmias: New and accepted diagnostic and treatment methods. *Semin. Fetal Neonatal Med.*, 2005, vol. 10, pp. 504–514. DOI: 10.1016/j.siny.2005.08.003.
28. Josephson M.E., Wellens H.J. Differential diagnosis of supraventricular tachycardia. *Cardiol Clin.*, 1990, vol. 8(3), pp. 411–442.
29. Josephson M.E. Supraventricular tachycardias In: Josephson M.E., ed. *Josephson's Clinical cardiac electrophysiology: techniques and interpretations*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Wolters Kluwer, 2016, pp. 171–280.
30. Kleinman C.S., Nehgme R.A. Cardiac Arrhythmias in the Human Fetus. *Pediatr. Cardiol.*, 2004, vol. 25, pp. 234–251. DOI: 10.1007/s00246-003-0589-x.
31. Krapp M., Kohl T., Simpson J.M. et al. Review of diagnosis, treatment, and outcome of fetal atrial flutter compared with supraventricular tachycardia. *Heart.*, 2003, vol. 89, pp. 913–917. DOI: 10.1136/heart.89.8.913.
32. Kylat R.I., Samson R.A. Permanent junctional reciprocating tachycardia in infants and Children. *J Arrhythm.*, 2019, vol. 15, no. 35(3), pp. 494–498. DOI: 10.1002/joa3.12193.
33. Lisowski L.A., Verheijen P.M., Benatar A.A. et al. Atrial flutter in the perinatal age group: diagnosis, management and outcome. *J. Am Coll Cardiol.*, 2000, vol. 35(3), pp. 771–777. DOI: 10.1016/s0735-1097(99)00589-6.
34. Maeno Y., Hirose A., Kanbe T. et al. Fetal arrhythmia: Prenatal diagnosis and perinatal management. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2009, vol. 35, pp. 623–629. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2009.01080.x.
35. Miyake A., Sakaguchi H., Miyazaki A. et al. Successful prenatal management of ventricular tachycardia and second-degree atrioventricular block in fetal long QT syndrome. *HeartRhythm Case Reports*, 2017, vol. 3, pp. 53–57. DOI: 10.1016/j.hrcr.2016.09.001.
36. Miyake C.Y., Del Nido P.J., Alexander M.E. et al. Cardiac tumors and associated arrhythmias in pediatric patients, with observations on surgical therapy for ventricular tachycardia. *Am Coll Cardiol.*, 2011, vol. 58(18): pp. 1903–1909. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.005.PMID: 22018302.
37. Oudijk M.A., Stoutenbeek P., Sreeram N. et al. Persistent junctional reciprocating tachycardia in the fetus. *J Matern Fetal Neonatal Med.*, 2003, vol. 13(3), pp. 191–196. DOI: 10.1080/jmf.13.3.191.196.
38. Sharland G. *Fetal Cardiology Simplified: A Practical Manual*. Vol. 10 TFM Publishing Ltd., Harley, UK, 2013.
39. Simpson J.M. Fetal arrhythmias. *Ultrasound Obstet Gynecol.*, 2006, vol. 27(6), pp. 599–606. DOI: 10.1002/uog.2819.
40. Simpson J.M. Impact of fetal echocardiography. *Ann Pediatr Cardiol.*, 2009, vol. 2(1), pp. 41–50. DOI: 10.4103/0974-2069.52806.
41. Simpson J.M., Maxwell D., Rosenthal E. et al. Fetal ventricular tachycardia secondary to long QT syndrome treated with intravenous magnesium: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol.*, 2009, vol. 34, pp. 475–80. DOI: 10.1002/uog.6433.
42. Simpson J.M., Sharland G.K. Fetal tachycardias: management and outcome of 127 consecutive cases. *Heart*, 1998, vol. 79(6), pp. 576–581.
43. Srinivasan S., Strasburger J. Overview of fetal arrhythmias. *Curr Opin Pediatr.*, 2008, vol. 20(5), pp. 522–531. DOI: 10.1097/MOP.0b013e32830f93ec.
44. Strasburger J.F. Prenatal diagnosis of fetal arrhythmias. *Clin Perinatol.*, 2005, vol. 32, pp. 891–912.
45. Strasburger J.F., Cheulkar B., Wichman H.J. Perinatal arrhythmias: Diagnosis and management. *Clin. Perinatol.*, 2007, vol. 34, pp. 627–652. DOI: 10.1016/j.clp.2007.10.002.
46. Swann O.V., Holden K.A., Turtle L. et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with Covid-19 in United Kingdom: Prospective multicenter observational cohort study. *BMJ*, 2020, vol. 370, p. 3249. DOI: 10.1136/bmj.m3249.
47. Takahashi K., Shiraishi H., Ohkuchi A. et al. Irregular peak-to-peak intervals between ascending aortic flows during fetal ventricular tachycardia in long QT syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.*, 2009, vol. 33(1), pp. 118–120. DOI: 10.1002/uog.6263.

48. Tanel R.E., Walsh E.P., Triedman J.K. et al. Five-year experience with radiofrequency catheter ablation: implications for management of arrhythmias in pediatric and young adult patients. *J Pediatr.*, 1997, vol. 131(6), pp. 878–887.
49. Turner C.J., Wren C. The epidemiology of arrhythmia in infants: a populationbased study: epidemiology of arrhythmia in infants. *J Paediatr Child Health.*, 2013, vol. 49, pp. 278–281. DOI: 10.1111/jpc.12155.
50. Vink A.S., Clur S.B., Wilde A.A.M. et al. Effect of age and gender on the QTc-interval in healthy individuals and patients with long-QT syndrome. *Trends Cardiovasc Med.*, 2018, vol. 28(1), pp. 64–75. DOI: 10.1016/j.tcm.2017.07.012.
51. Wacker-Gussmann A., Strasburger J.F., Cuneo B.F. et al. Diagnosis and treatment of fetal arrhythmia. *Am. J. Perinatol.* 2014, vol. 7, pp. 617–628. DOI: 10.1055/s-0034-1372430.
52. Wacker-Gussmann A., Strasburger J.F., Srinivasan S. et al. Fetal Atrial Flutter: Electrophysiology and Associations With Rhythms Involving an Accessory Pathway. *J Am Heart Assoc.*, 2016, vol. 5(6), 003673. DOI: 10.1161/JAHA.116.003673.
53. Wakai R.T., Strasburger J.F., Li Z., Deal B.J. et al. Magnetocardiographic rhythm patterns at initiation and termination of fetal supraventricular tachycardia. *Circulation*, 2003, vol. 107, pp. 307–312. DOI: 10.1161/01.CIR.0000043801.92580.79.
54. Wu M.H., Hsieh F.C., Cuneo B.F. et al. Management outcome and follow-up of fetal tachycardia. *J Am Coll Cardiol.*, 1994, vol. 24(5), pp. 1371–1375. DOI: 10.1016/0735-1097(94)90122-8.

---

**NATALIA E. YANNAEVA** – Candidate of Medical Sciences, Researcher, Ultrasound Diagnostics Doctor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Gynecology and Perinatology, Russia, Moscow (yannaeva@yandex.ru).

**EKATERINA L. BOKERIJA** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Neonatology of the Clinical Institute of Child Health named after N.F. Filatov, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University); Advisor to the Director, neonatologist, pediatric cardiologist, leading researcher of the Department of Pathology of Newborns and Premature Babies No 2, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Russia, Moscow (e-bockeria@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8898-9612>).

**ALEKSANDR N. SENCHA** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Head of Radiology Division, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; Professor, Department of Ultrasound Diagnostics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russia, Moscow (senchavyatka@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1188-8872>).

---

**Формат цитирования:** Яннаева Н.Е., Бокерия Е.Л., Сенча А.Н. Особенности пренатальной ультразвуковой диагностики фетальных тахикардий (обзор литературы) [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. 2024. № 4. С. 95–110. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/4/10>. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-4-95-110.

**КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**В.Н. Диомидова, О.А. Ефимова**  
РЕДКИЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ТИПЫ  
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЖЕЛУДКА:  
ОСОБЕННОСТИ ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ И ВИЗУАЛЬНОЙ СТРУКТУРЫ..... 1

**Ю.Ю. Шкуратова, Т.Г. Морозова**  
ОБОСНОВАНИЕ ВЫПОЛНЕНИЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ  
ПОЧЕК ПАЦИЕНТАМ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ ..... 14

**ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**И.А. Барышников, Ю.Д. Удалов, П.В. Сычев, Е.В. Маякова,  
Т.Ю. Мальцева, А.А. Акрамова**  
АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИМПОРТОЗАМЕЩЕННОГО  
РАДИОФАРМПРЕПАРАТА 18F-ПСМА ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .. 22

**О.Е. Миргородская**  
МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ  
ТОНКОЙ КИШКИ МЫШИ ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ОБЛУЧЕНИЯ  
С РАЗЛИЧНЫМИ ПОГЛОЩЕННЫМИ ДОЗАМИ ..... 36

**А.В. Паевлов, Н.А. Тюмина, О.В. Ермакова**  
ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ ЭПИТЕЛИЯ БРОНХОВ КРЫС  
ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ХРОНИЧЕСКОГО НИЗКОИНТЕНСИВНОГО Г-ИЗЛУЧЕНИЯ. 46

**О.Л. Полякова, Н.Н. Чучкова, М.В. Сметанина, В.М. Чучков, Н.В. Кормилина**  
ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ  
ПУЛЬПАРНО-ДЕНТИННОГО КОМПЛЕКСА ПРИ ПРОРЕЗЫВАНИИ  
ПОСТОЯННЫХ ЗУБОВ В УСЛОВИЯХ ЭКОЛОГО-ТЕХНОГЕННОГО СТРЕССА ..... 56

**Е.С. Самакина, Г.Ю. Стручко, Л.М. Меркулова,  
О.Ю. Кострова, А.О. Нюганен**  
ОЦЕНКА СТРУКТУРЫ СЕЛЕЗЕНКИ КРЫСЫ  
ПРИ ИЗОЛИРОВАННОМ И КОМБИНИРОВАННОМ ДЕЙСТВИИ СЕЛЕНА  
И ЭТИЛКАРБАМАТА..... 64

**КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ**

**Е.Н. Паевлов, В.Н. Диомидова, М.Ю. Просянных, Д.А. Войтко**  
ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ДИВЕРТИКУЛА ЧАШЕЧКИ ПРАВОЙ ПОЧКИ,  
ОСЛОЖНЕННОГО МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ  
(клинический случай)..... 76

**ОБЗОРЫ**

**Л.Н. Галиуллина, Р.Ю. Ильина, Е.Е. Фомина, В.Б. Баталов**  
ОСОБЕННОСТИ АНАТОМИИ ЛИЦЕВОЙ И ЯЗЫЧНОЙ АРТЕРИЙ  
ПО ДАННЫМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ  
(обзор литературы)..... 83

**Н.Е. Яннаева, Е.Л. Бокерия, А.Н. Сенча**  
ОСОБЕННОСТИ ПРЕНАТАЛЬНОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ  
ФЕТАЛЬНЫХ ТАХИАРИТМИЙ  
(обзор литературы)..... 95