

ISSN 2413-4864

Acta medica Eurasica

Медицинский вестник Евразии

№ 2 2025

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)

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

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

Гилязева Виктория Викторовна, доктор медицинских наук (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
<http://acta-medica-eurasica.ru>

РОЛЬ КРИТЕРИЕВ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СИНДРОМА ОСТРОГО ЛЕГОЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ РЕАНИМАЦИОННОГО ОТДЕЛЕНИЯ ПО ДАННЫМ МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

Ключевые слова: компьютерная томография, синдром острого легочного повреждения, прогноз, карты плотности легочной ткани, количественный показатель.

В современной медицинской практике мультиспиральная компьютерная томография является самым информативным и предпочтительным способом диагностики острого респираторного дистресс-синдрома у взрослых пациентов.

Цель исследования – определить роль критериев ранней диагностики и прогрессирования синдрома острого легочного повреждения у пациентов реанимационного отделения по данным мультиспиральной компьютерной томографии.

Материалы и методы исследования. Проведено обследование 83 пациентов, которые поступали в отделение реанимации ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» (Смоленск); в течение двух с половиной лет под наблюдением остались 63 пациента (93,1%). Всем больным из основной группы была выполнена мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки с дополнительным анализом показателей плотности легочной ткани. По данным компьютерной томографии оценивались также денситометрические показатели возможных повреждений систем жизнеобеспечения: печень, головной мозг, почки. 39 пациентам основной группы выполнено рентгенологическое исследование органов грудной клетки. Проанализированы значения лабораторных показателей всех пациентов: парциальное давление углекислого газа в артериальной крови, индекс оксигенации.

Результаты исследования. У 61 пациента (73,5%) при индексе синдрома острого легочного повреждения менее 26%, нормальных лабораторных и лучевых критериях пребывание в отделении реанимации составляло от 3 до 5 суток, далее следовал перевод в стационар, период реабилитации достигал 3 месяцев. При сниженных денситометрических показателях внутренних органов при поступлении и в динамическом наблюдении обратная динамика была отмечена у 22 пациентов (26,5%), количественный критерий синдрома острого легочного повреждения у них был более 26%, количество койко/дней – от 7 до 11 суток, процесс реабилитации – более 6–9 месяцев, у 7 (31,8%) из них – летальный исход. Своевременно скорректированные лечебно-диагностические мероприятия у 15 пациентов (68,2%) способствовали улучшению клинико-лабораторной картины.

Выводы. Риск развития синдрома острого легочного повреждения и его неблагоприятного течения следует считать при количественном критерии по данным карт плотности легочной ткани более 26%. Сниженные денситометрические показатели внутренних органов (печени, головного мозга, почек) при поступлении и в динамическом наблюдении, количественный критерий синдрома острого легочного повреждения более 26% – неблагоприятное течение нозологических форм у пациентов реанимационного отделения. Наибольшей диагностической и прогностической значимостью обладает мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (AUC ROC – 0,992, 95% ДИ – 0,890–0,995), причем дополнительное применение карт плотности увеличивает значимость метода при поступлении (AUC ROC – 0,995, 95% ДИ – 0,992–0,997) и динамическом наблюдении (AUC ROC – 0,997, 95% ДИ – 0,994–0,999).

Введение. Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), широко известный как синдром острого легочного повреждения (СОЛП), может развиваться

у взрослых как осложнение после реанимационных мероприятий, при травматических повреждениях, кровопотерях и других критических состояниях [1, 3]. В практике реаниматологов часто встречается тяжелая острая дыхательная недостаточность (ОДН) с поражением паренхимы легких, которая представляет собой серьезную угрозу для жизни пациентов и нередко приводит к их гибели [1, 3, 7]. ОДН играет ключевую роль в клинической картине острого повреждения легких (ОПЛ) и ОРДС. В 1992 г. на совместном Американско-Европейском форуме, проходившем в США и Испании, обсуждались различные аспекты, касающиеся ОРДС. Итогом обсуждений стало формулирование критериев, позволяющих определить ОПЛ и ОРДС. Однако в данных критериях не нашли отражения нарушения негазообменных или нереспираторных функций легких.

Согласно этим критериям, ОРДС и ОПЛ трактуются как стадии одного и того же патологического процесса – паренхиматозного повреждения легочной ткани [2]. Термин «ОПЛ» может быть использован для описания патологических изменений, которые могут возникать в паренхиме легких. Тем не менее данный термин целесообразно использовать для обозначения наиболее тяжелой группы этих изменений. ОРДС, в свою очередь, представляет собой наиболее серьезное проявление ОПЛ [2].

Из этого следует, что ОРДС всегда сопровождается ОПЛ, но ОПЛ не всегда приводит к развитию ОРДС [5, 8]. Благодаря прогрессу в области реаниматологии и возможности выведения пациентов из критических состояний, включая крайне тяжелые случаи шока, врачи все чаще сталкиваются с ситуациями, когда ОДН возникает спустя несколько дней после стабилизации гемодинамики и улучшения общего состояния пациента. В то же время причины возникновения ОДН остаются недостаточно изученными [5, 7, 27].

Аналогичные изменения в здоровых легких наблюдались у пациентов с другими заболеваниями, которые перенесли длительные нарушения перфузии тканей: острое нарушение мозгового кровообращения, черепно-мозговую травму, тяжелые формы гнойных перитонитов, панкреонекроз и синдром системной воспалительной реакции организма [1, 21, 25].

В современной медицинской практике мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) является самым информативным и предпочтительным способом диагностики ОРДС у взрослых пациентов [4, 8, 21]. Рентгеновское исследование органов грудной клетки (ОГК) остается наиболее распространенным и доступным методом для установления диагноза и наблюдения за прогрессированием болезней легких, особенно в реанимационных отделениях. В то же время МСКТ стала популярным инструментом в диагностике ОРДС у взрослых. Некоторые специалисты предлагают рассматривать ее как неотъемлемый компонент плана ведения пациентов с ОРДС [4, 25, 27]. Результаты обследования не только помогают установить диагноз, но и создают комплекс диагностических признаков, обеспечивающих врача-клинициста актуальной информацией о клиническом статусе больного с данным заболеванием [18, 21, 26].

Цель исследования – определить роль критериев ранней диагностики и прогрессирования синдрома ОПЛ у пациентов реанимационного отделения по данным МСКТ.

Материалы и методы исследования. В период с 2022 по 2025 г. в ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» (Смоленск) было проведено проспективное исследование 83 пациентов, поступивших в реанимационное отделение. В стационар

соответствующего профиля для продолжения лечения были переведены 72 пациента (86,7%), 63 пациента (75,9%) находились под наблюдением в течение 2 лет после выписки из стационара.

Средний возраст пациентов составил $65 \pm 19,3$ года, среди них с первичным поражением легких 46 человек (55,4%), со вторичным – 37 (44,6%). Распределение пациентов по типам заболеваний, вызвавших СОЛП, представлено в таблице.

Распределение пациентов по типам заболеваний, вызвавших СОЛП ($n = 83$)

Этиологические факторы, вызывающие СОЛП		Пол			
		мужской		женский	
		абс.	%	абс.	%
Первичное поражение легких ($n = 46$)	Аспирационный пневмонит ($n = 10$)	6	13,3	4	10,5
	Инфекционный процесс ($n = 21$)	12	26,7	9	23,7
	Тотальная пневмония ($n = 15$)	8	17,7	7	18,5
Вторичное поражение легких ($n = 37$)	Септическое состояние ($n = 6$)	4	8,9	2	5,2
	Острый панкреатит ($n = 10$)	5	11,2	5	13,2
	Полушарный ишемический инсульт ($n = 10$)	4	8,9	6	15,7
	Геморрагический инсульт ($n = 11$)	6	13,3	5	13,2
Всего		45	54,2	38	45,8

Группа сравнения была представлена ретроспективным анализом 45 пациентов с первичным и вторичным поражениями легких, которым оказывались лечебно-диагностические мероприятия согласно стандарту оказания медицинской помощи реанимационным больным [3].

В рамках исследования всем участникам основной группы при поступлении выполнена МСКТ ОГК на аппарате GE Revolution EVO 64 с последующим анализом плотности легочной ткани. В группе контроля данная процедура проведена в 22 случаях (45,2%). Дополнительно по данным МСКТ оценивались денситометрические показатели возможных повреждений систем жизнеобеспечения: печени, головного мозга, почек. При анализе результатов рентгеновского исследования ОГК у 39 пациентов основной группы ОРДС был диагностирован у 28 человек (33,7%). Распределение по степеням тяжести следующее:

- ОРДС II степени: 12 пациентов (14,5%);
- ОРДС III степени: 14 пациентов (16,8%);
- ОРДС IV степени: 2 пациента (2,4%).

Однако у большинства пациентов (66,3%) изменения в легких отсутствовали. Это может быть связано с несколькими факторами, включая отсутствие патологии легких, изменения, которые не могут быть обнаружены при МСКТ-исследовании, или изменения, требующие дополнительных методов исследования.

Для статистического анализа результатов использовались методы описательной статистики и непараметрические критерии сравнения выборок. Диагностическая значимость методов визуализации оценивалась путем расчета чувствительности, специфичности и точности, а также с помощью ROC-анализа с определением площади под кривой (Area Under Curve – AUC).

Результаты и их обсуждение. Карты плотности легочной ткани позволили определить и уточнить характер плохо аэрируемой легочной ткани, определяемый по визуальному паттерну и характеру плотности, тем самым разработать количественный критерий СОЛП (Q_{ALI}) по формуле

$$Q_{ALI} = I + C + A_L, \%,$$

где I – интерстициальные изменения, %; C – процесс консолидации, %; A_L – отсутствие аэрации, % (рис. 1).

Range Name	Range values	Right Lung	Left Lung	Total Lung Volume
		Right Lung	Left Lung	Combined Lungs
-1050	[-1024 / -950]	1.0134%	1.1798%	1.0901% / 0.0534 L
-950	[-950 / -750]	80.5665%	77.7081%	79.2482% / 3.8833 L
-750	[-750 / -550]	11.8704%	14.083%	12.8909% / 0.6317 L
-550	[-550 / -100]	5.5459%	6.0382%	5.773% / 0.2829 L
-100	[-100 / 0]	1.0037%	0.991%	0.9979% / 0.0489 L
Total		2.6402 L	2.1871 L	4.9002 L

Рис. 1. Основные критерии карты плотности легочной ткани для оценки индекса СОЛП: интерстициальные изменения (красный паттерн), процесс консолидации (зеленый паттерн), отсутствие аэрации (фиолетовый паттерн) (сверху вниз)

При наблюдении за пациентами в условиях реанимационного отделения были проанализированы лабораторные (парциальное давление углекислого газа в артериальной крови (рСО₂) – 35–45 мм рт.ст., индекс оксигенации (рО₂/FiO₂) – 500 мм рт.ст.) и лучевые критерии, а именно денситометрические показатели возможных повреждений систем жизнеобеспечения: печени (60–70 HU), головного мозга (32 HU), почек (30–40 HU). Было установлено, что у 61 пациента (73,5%) при индексе СОЛП менее 26%, нормальных лабораторных и лучевых критериях пребывание в отделении реанимации составляло от 3 до 5 сут., далее следовал перевод в стационар, период реабилитации занимал до 3 месяцев, при динамическом наблюдении изменений со стороны лабораторных и лучевых критериев отмечено не было. Отрицательная динамика была отмечена у 22 пациентов (26,5%) при сниженных денситометрических показателях внутренних органов при поступлении и в динамическом наблюдении, количественном критерии СОЛП более 26%, количество койко/дней составляло от 7 до 11 сут. (рис. 2).

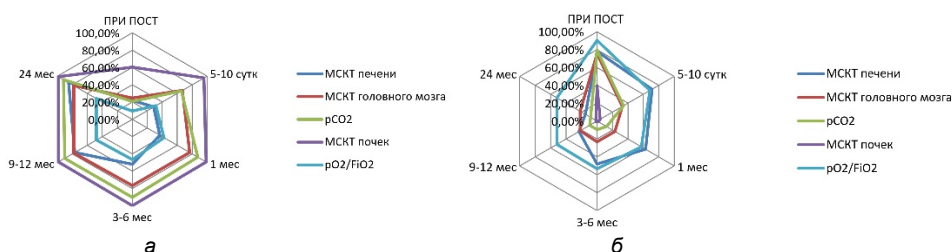


Рис. 2. Диаграммы лабораторных и денситометрических показателей систем жизнеобеспечения у пациентов с СОЛП при поступлении и динамическом наблюдении:

- а – количественный критерий СОЛП более 26%, денситометрические показатели внутренних органов в пределах нормы при поступлении и динамическом наблюдении ($n = 61$);
 б – количественный критерий СОЛП менее 26%, денситометрические показатели внутренних органов ниже нормы при поступлении и динамическом наблюдении ($n = 22$)

В отделении реанимации, где пациенты часто находятся в тяжелом состоянии и нуждаются в тщательном мониторинге, карты плотности легочной ткани, полученные с помощью МСКТ, могут предоставить ценную диагностическую информацию. Примеры, представленные ниже, иллюстрируют возможности этого метода в выявлении различных патологических изменений в легких. При СОЛП анализ карт плотности легочной ткани показал, что значения, превышающие 26%, соответствуют отрицательной клинко-лабораторной динамике. Выраженная диффузная неоднородность легочной паренхимы на качественных томограммах

также подтверждает наличие патологического процесса (рис. 3). При первичном обследовании выявлено нарушение пневматизации легочной ткани вследствие интерстициального отека и двустороннего гидроторакса. Качественная оценка плотности показала выраженный негетогенный паттерн паренхимы легких с преобладанием красного оттенка, что свидетельствовало о наличии инфильтратов и отека. Количественный анализ карт плотности выявил, что более 26% легочной ткани имели повышенную плотность, что являлось неблагоприятным прогностическим признаком.

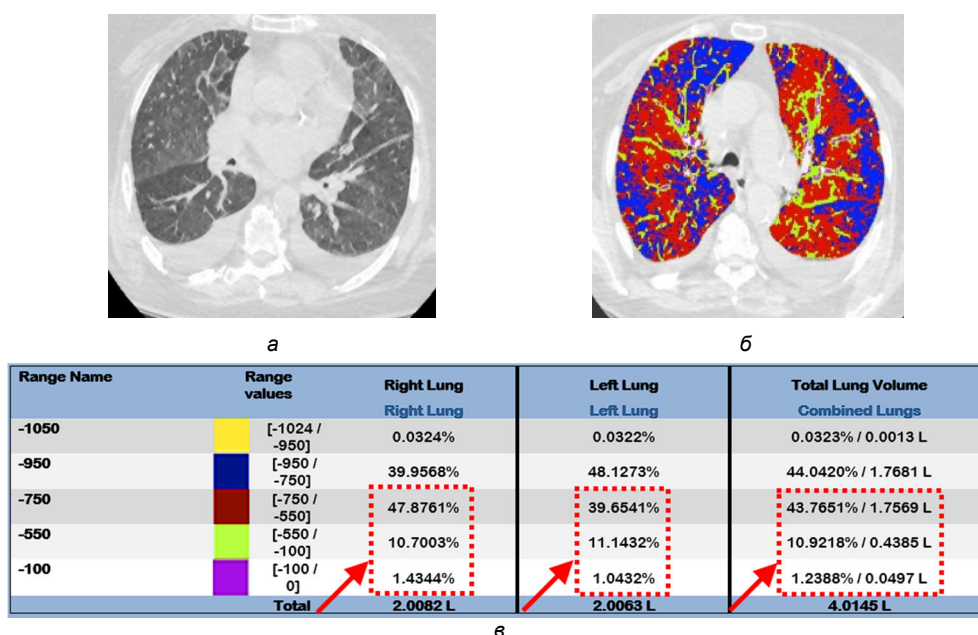


Рис. 3. Анализ карт плотности легочной ткани у пациентки 58 лет с прогрессирующим СОЛП при поступлении:

- а – КТ-томограмма легких: аксиальный срез (легочное окно);
 б – КТ-томограмма легких: аксиальный срез (качественная оценка плотности легочной ткани);
 в – количественный анализ карт плотности легочной ткани (указано стрелками)

При динамическом наблюдении через 3 сут. сохранялось нарушение пневматизации легочной ткани за счет интерстициального компонента. Качественная картина плотности продемонстрировала негетогенный характер паттерна паренхимы легких, однако в верхних отделах преобладал красный оттенок, что могло свидетельствовать о некотором улучшении визуализационной картины. Количественные показатели карт плотности стали менее 26%, что указывало на умеренно положительную динамику (рис. 4).

Своевременно скорректированные лечебно-диагностические мероприятия у 15 пациентов (68,2%) (использование усовершенствованного мониторинга артериального давления; pCO_2 , pO_2/FiO_2 – 2 раза в сут.; частота дыхательных движений, температура тела – кратность измерения 12 раза в сут.; кислотно-щелочное состояние – 2 раз в сут.; привлечение узкопрофильных специалистов) способствовали улучшению клинко-лабораторной картины. В последующем пациенты были переведены в удовлетворительном состоянии в профильные отделения.

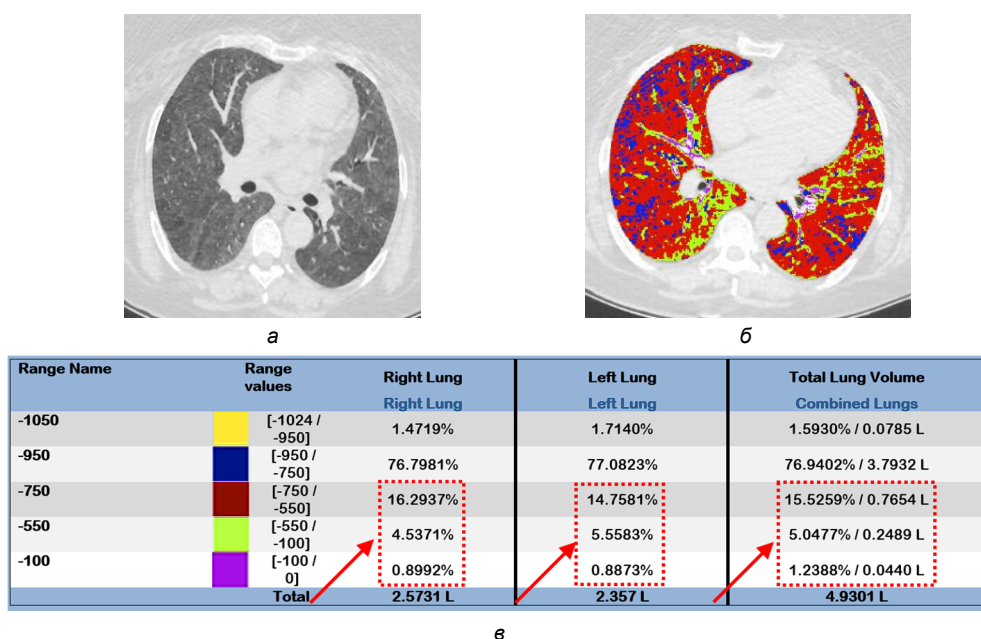


Рис. 4. Анализ карт плотности легочной ткани у пациентки 58 лет с прогрессирующим СОЛП при динамическом наблюдении через 3 сут.:

- а – КТ-томограмма легких: аксиальный срез (легочное окно);
 б – КТ-томограмма легких: аксиальный срез (качественная оценка плотности легочной ткани);
 в – количественный анализ карт плотности легочной ткани (указано стрелками)

Следующий клинический пример демонстрирует пациента с двухсторонней полисегментарной пневмонией вирусного генеза (рис. 5). При первичном обследовании было выявлено диффузное нарушение пневматизации легочной ткани вследствие интерстициального отека и зон консолидации. Качественная оценка плотности показала выраженный неомогенный паттерн паренхимы легких с преобладанием красного оттенка по заднебазальной поверхности, что свидетельствовало о наличии инфильтратов и отека. Количественный анализ карт плотности выявил, что менее 26% легочной ткани имели повышенную плотность, что указывало на относительно благоприятный прогноз.

При контрольном исследовании через 5 сут. на корональном срезе было выявлено отсутствие нарушения пневматизации легочной ткани. Качественный анализ карт плотности продемонстрировал гомогенный характер паттерна паренхимы легких с преобладанием синего оттенка, что свидетельствовало о положительной динамике. Количественные показатели карт плотности остались прежними – менее 26% (рис. 6).

При наблюдении за пациентами в течение 2 лет особую группу представляли исследуемые с индексом СОЛП более 26%, низкими денситометрическими показателями внутренних органов. К сожалению, у 7 больных был летальный исход: сохранялся индекс СОЛП более 26%, качественная характеристика была представлена красным паттерном. При анализе данных МСКТ легких у пациента 61 года было выявлено нарушение пневматизации легочной ткани, обусловленное интерстициальными изменениями неравномерного распределения и наличием тяжей фиброза. Распределение плотности легочной ткани имело выраженный неомогенный характер (рис. 7).

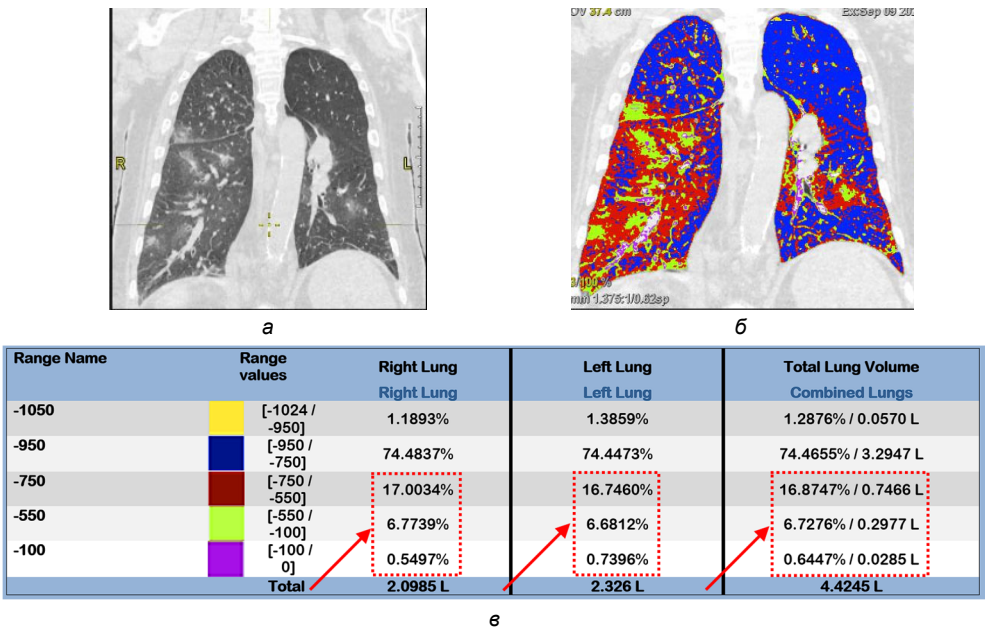


Рис. 5. Анализ карт плотности легочной ткани пациента 48 лет с СОЛП (двухсторонняя полисегментарная пневмония вирусной природы) при поступлении:
а – КТ-томограмма легких: корональный срез (легочное окно);
б – КТ-томограмма легких: корональный срез (качественная оценка плотности легочной ткани);
в – количественный анализ карт плотности легочной ткани (указано стрелками)

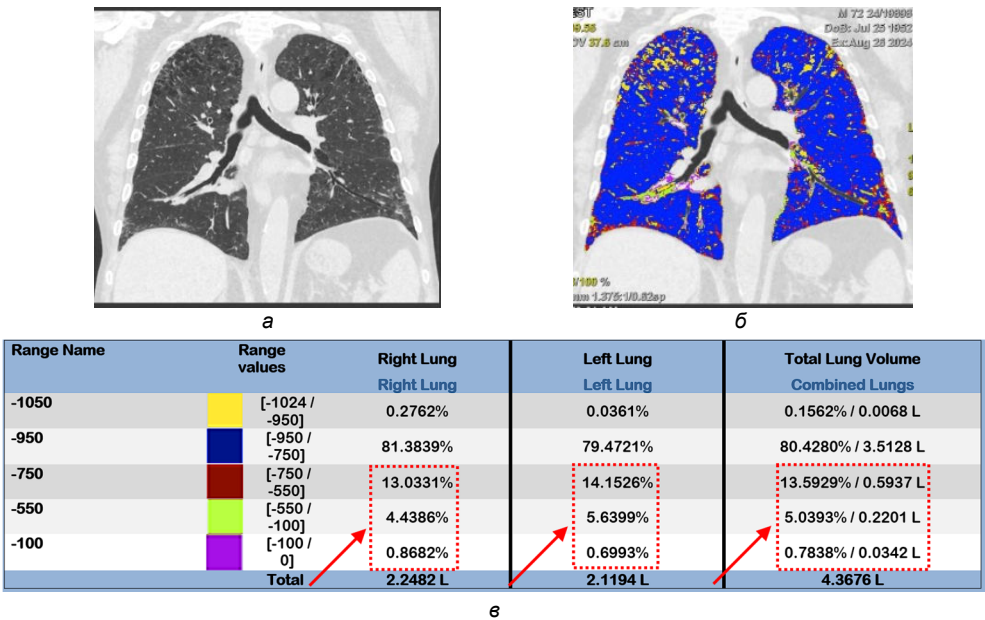


Рис. 6. Анализ карт плотности легочной ткани пациента 48 лет с СОЛП (двухсторонняя полисегментарная пневмония вирусной природы) в динамике через 5 сут.:
а – КТ-томограмма легких: корональный срез (легочное окно);
б – КТ-томограмма легких: корональный срез (качественная оценка плотности легочной ткани);
в – количественный анализ карт плотности легочной ткани (указано стрелками)

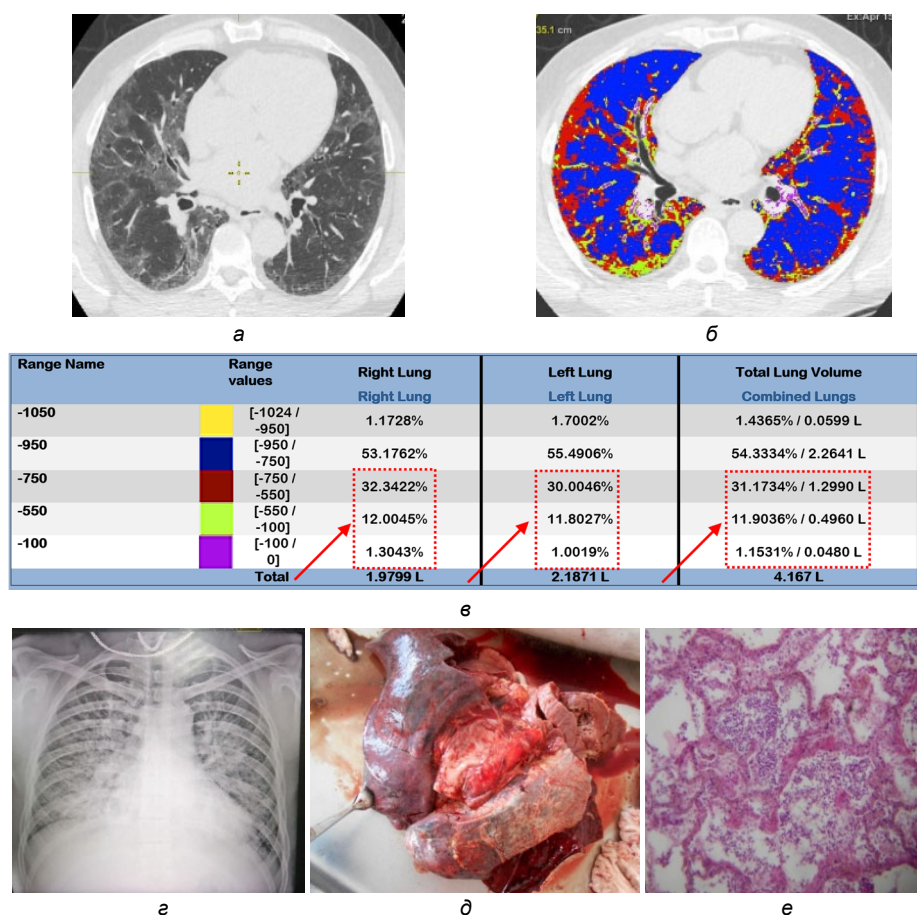


Рис. 7. Диагностические критерии карты плотности легочной ткани у пациента 61 года через 7 месяцев после выписки из стационара:
 а – КТ-томограмма легких: аксиальный срез (легочное окно); б – КТ-томограмма легких: аксиальный срез (качественная оценка плотности легочной ткани); в – количественный анализ карт плотности легочной ткани (при СОЛП (указано стрелками); г – обзорная рентгенограмма ОГК (передняя прямая проекция) через 2 сут. пребывания в отделении реанимации; д – аутопсийный материал на макроморфологическом препарате; е – микроморфологическое исследование ткани легких (окраска гематоксилин-эозином, Ув. $\times 200$)

Количественная оценка карт плотности легочной ткани при СОЛП показала, что более 26% легочной ткани имело повышенную плотность, что ассоциировалось с неблагоприятным течением СОЛП и высоким риском неблагоприятного исхода.

Обзорная рентгенограмма ОГК через 2 сут. пребывания в отделении реанимации выявила признаки альвеолярного отека (рис. 7). Через 3 сут. пребывания наступил летальный исход. Аутопсийный материал на макроморфологическом препарате показал изменение паренхимы обоих легких, признаки отека легких, указывавшие на избыточное скопление жидкости в интерстициальном пространстве и альвеолах, субтотальное нарушение кровоснабжения легких, что могло привести к ишемии и некрозу легочной ткани. При микроморфологическом исследовании ткани легких выявлены следующие изменения: признаки альвеолярного поражения с деструкцией альвеолярных стенок, наличие экссудата в альвеолах,

кровоизлияния в альвеолы и отек альвеол, выраженная макрофагальная реакция, которая свидетельствовала о воспалительном процессе в легочной ткани, множественные гиалиновые мембраны, характерные для ОРДС.

Представленные клинические примеры указывают на необходимость совместной оценки качественного и количественного критериев карт плотности легочной ткани. Была проведена оценка диагностической и прогностической значимости рентгеновского исследования органов грудной клетки и МСКТ с картами плотности при поступлении и в динамическом наблюдении за пациентами (рис. 8).

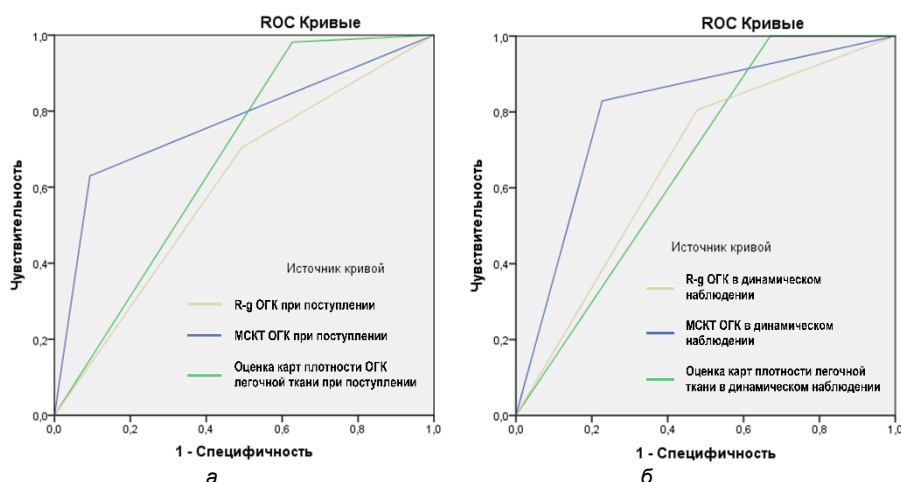


Рис. 8. Сравнительная диагностическая эффективность критериев карт плотности легочной ткани и рентгеновского исследования органов грудной клетки: а – при поступлении; б – при динамическом наблюдении

Таким образом, установлено, что наиболее диагностической и прогностической значимостью обладает МСКТ ОГК (AUC ROC – 0,992, 95% ДИ – 0,890–0,995). Стоит отметить, что при изменении карт плотности увеличивается значимость метода при поступлении (AUC ROC – 0,995, 95% ДИ – 0,992–0,997) и динамическом наблюдении (AUC ROC – 0,997, 95% ДИ – 0,994–0,999).

Обсуждение. Легочные осложнения у пациентов в критическом состоянии представляют собой серьезную проблему современной медицины. В России и за рубежом данному вопросу уделяется пристальное внимание, что обусловлено высокой частотой развития и тяжестью данных осложнений. Развитие патологических изменений в легких у реанимационных больных может быть обусловлено как ятрогенными факторами (интубация, трахеостомия, катетеризация центральных вен и дренирование), так и патологическим процессом, лежащим в основе заболевания [3, 22, 24]. В научной литературе, в особенности в зарубежных изданиях, публикуется большое количество работ, посвященных острой легочной патологии у пациентов в отделениях интенсивной терапии. Наиболее распространенными формами данной патологии являются отек легких [4, 7, 10, 20], пневмония [6, 15–17, 19, 20] и ателектазы [9, 11–14]. Несмотря на значительное количество исследований, в данной области остаются нерешенные вопросы, в частности, отсутствие комплексного подхода к изучению изменений в легких у реанимационных больных, что препятствует разработке эффективных диагностических алгоритмов. В работе А.В. Власенко и соавт. [1, 4, 23] подчеркивается значение индекса оксигенации в диагностике респираторных

нарушений. Авторы отмечают также изменчивость данного показателя и его зависимость от множества факторов, что снижает его диагностическую ценность. Для объективизации тяжести дыхательной недостаточности и своевременной диагностики ОРДС необходимо комплексно оценивать клиническую картину, учитывать этиологию и форму ОПЛ, а также эффективность проводимой терапии. Индекс оксигенации, обладая чувствительностью к различным факторам, не всегда позволяет своевременно и точно диагностировать ОРДС, что может привести к задержке в назначении адекватного лечения. Вышеописанные публикации характеризуются определенным временным интервалом получения информативных результатов, что связано с особенностями течения СОЛП. Существующие методы оценки гипоксемии, такие как расчет индекса оксигенации, часто применимы лишь при критических состояниях пациента, например, во время искусственной вентиляции легких или при выраженных лучевых изменениях в легких. Однако эти поздние диагностические критерии не решают ключевую проблему – необходимость раннего выявления гипоксемии для предотвращения прогрессирования патологии. Именно эту задачу и реализовывает предложенный в нашем исследовании метод, позволяющий диагностировать нарушения оксигенации на более ранних стадиях.

Выводы. Риск развития СОЛП и его неблагоприятного течения следует считать при количественном критерии по данным карт плотности легочной ткани более 26%. Сниженные денситометрические показатели внутренних органов (печени, головного мозга, почек) при поступлении и в динамическом наблюдении, количественный критерий СОЛП более 26% – неблагоприятное течение нозологических форм у пациентов реанимационного отделения. Наибольшей диагностической и прогностической значимостью обладает МСКТ ОГК (AUC ROC – 0,992, 95% ДИ – 0,890–0,995), причем дополнительное применение карт плотности увеличивает значимость метода при поступлении (AUC ROC – 0,995, 95% ДИ – 0,992–0,997) и динамическом наблюдении (AUC ROC – 0,997, 95% ДИ – 0,994–0,999).

Литература

1. Власенко А.В., Мороз В.В. Острый респираторный дистресс-синдром: современные подходы к диагностике и лечению // *Общая реаниматология*. 2020. Т. 16, № 1. С. 5–20. DOI: 10.20953/1813-2095-2020-1-5-20.
2. Зильбер А.П. Этюды критической медицины. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2022. 586 с.
3. Зиновьев А.В., Айсанов С.А., Цой А.Н. Современные методы оценки функционального состояния легких у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом // *Клиническая медицина*. 2023. Т. 101, № 1. С. 45–52. DOI: 10.30629/0023-2165-2023-101-1-45-52.
4. Информативность индекса оксигенации при диагностике острого респираторного дистресс-синдрома / А.В. Власенко, В.В. Мороз, В.Н. Яковлев, В.Г. Алексеев // *Общая реаниматология*. 2009. Т. 5, № 5. С. 54–62.
5. Карташов Д.А., Васильев А.Ю. Современные подходы к лучевой диагностике острого респираторного дистресс-синдрома // *Радиология – практика*. 2022. № 3. С. 12–21.
6. Кишкун А.А. Диагностика неотложных состояний: руководство для специалистов клинико-диагностической лаборатории и врачей-клиницистов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 736 с.
7. Компьютерная томография легких как средство прогноза летального исхода у онкологических пациентов с пневмонией, обусловленной вирусом SARS-CoV-2 / В.В. Паршин, Д.А. Лежнев, Э.Э. Бережная, А.В. Мишина // *Радиология – практика*. 2022. № 5. С. 39–48.
8. Молчанов И.В., Ярошецкий А.И. Острый респираторный дистресс-синдром: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения // *Анестезиология и реаниматология*. 2020. № 6. С. 75–83. DOI: 10.17116/anesthesiology202006175.
9. Особенности лучевой диагностики острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с COVID-19 / М.Е. Кузьмичев, В.В. Лаптев, М.В. Петрова и др. // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2021. Т. 18, № 2. С. 36–44. DOI: 10.21202/1991-5617-2021-2-36-44.
10. Петрова М.В., Иванов А.А., Сидоров С.И. Диагностика острого респираторного дистресс-синдрома: современные возможности // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2022. Т. 19, № 3. С. 45–53. DOI: 10.21202/1991-5617-2022-3-45-53.
11. Сафонов Д.В., Кузнецов А.С., Николаева Е.В. Оценка легочной гемодинамики с помощью компьютерной томографии у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом // *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2022. Т. 103, № 1. С. 28–35. DOI: 10.24835/1607-0763-2022-1-28-35.

12. Современные подходы к диагностике и лечению острого респираторного дистресс-синдрома / И.А. Козлов, И.Ю. Панина, А.В. Беляев, А.И. Козлов // Медицинский совет. 2020. № 18. С. 18–25. DOI: 10.21518/2079-7763-2020-18-18-25.
13. Сперанская А.А. Роль искусственного интеллекта в оценке прогрессирующих фиброзирующих болезней легких // Терапевтический архив. 2022. Т. 94, № 3. С. 409–412. DOI: 10.26442/00-403660.2022.03.201407.
14. Царева Н.А., Авдеев С.Н. Острый респираторный дистресс-синдром: современная концепция // Пульмонология. 2021. Т. 31, № 6. С. 764–774. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-764-774.
15. Яковлев С.В., Иванов А.В., Грачев П.Р. Диагностическая ценность биомаркеров в раннем выявлении острого респираторного дистресс-синдрома // Клиническая лабораторная диагностика. 2022. Т. 67, № 11. С. 665–671. DOI: 10.47410/0869-2084-2022-665-671.
16. Bitker L., Talmor D., Richard J.C. Imaging the acute respiratory distress syndrome: past, present and future. *Intensive Care Med*, 2022, vol. 48(8), pp. 995–1008. DOI: 10.1007/s00134-022-06809-8.
17. Bos L.D., Ware L.B., Corcoran T.E. The changing landscape of acute respiratory distress syndrome: new insights and future directions. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2021, vol. 9(10), pp. 1161–1174. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00155-2.
18. Burns K.H., Simpson M.T., Kelly L.D. Artificial Intelligence in the Diagnosis of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Respiratory Care*, 2023, vol. 68(1), pp. 78–86. DOI: 10.4187/respcare.10234.
19. Fan E., Del Sorbo L., Goligher E.C. et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adults with Acute Respiratory Distress Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2021, vol. 203(6), pp. 74–91. DOI: 10.1164/rccm.202102-0502ST.
20. Koenig S., Narasimhan J., Mayo J. Point-of-Care Ultrasound for Acute Respiratory Distress Syndrome. *Chest*, 2020, vol. 158(6), pp. 2651–2663.
21. Li L., Wang J., Zhang Y. Advanced Imaging Techniques for the Diagnosis of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Journal of Thoracic Imaging*, 2023, vol. 38(1), pp. 56–64. DOI: 10.1097/RTI.00-0000000000000728.
22. Matthey M.A., Thompson B.T., Read E.J. et al. Acute respiratory distress syndrome: underlying biology and new clinical approaches. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2020, vol. 8(5), pp. 518–528. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30119-X.
23. Prokop S., Wichmann W. Radiological findings in COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Medicine*, 2020, vol. 46(6), pp. 1149–1158. DOI: 10.1007/s00134-020-06072-8.
24. Suzuki K., Yamada Y., Tanaka T. Advanced techniques in lung imaging for acute respiratory distress syndrome. *European Radiology*, 2023, vol. 33(4), pp. 2789–2801. DOI: 10.1007/s00330-022-09254-5.
25. Volpicelli A., Soldati G., Copetti M. The Role of Lung Ultrasound in the Early Diagnosis of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Critical Care Medicine*, 2021, vol. 49(8), pp. 1327–1336. DOI: 10.1097/CCM.00000000000004987.
26. Wild J.F., Prisk A., West J.B. Functional MRI of the lung in acute respiratory distress syndrome. *Journal of Applied Physiology*, 2023, vol. 134(1), pp. 123–132. DOI: 10.1152/jappphysiol.00624.2022.
27. Yang K.J., Wang C.H., Huang Y.C. et al. Clinical experience of whole-body computed tomography as the initial evaluation tool after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in patients of out-of-hospital cardiac arrest. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2020, vol. 28(1), p. 54. DOI: 10.1186/s13049-020-00746-5.

БОРМЫШЕВ АЛЕКСЕЙ ВИКТОРОВИЧ – аспирант кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом ДПО, Смоленский государственный медицинский университет, Россия, Смоленск (aleksei-bormyshev@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5934-1332>).

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

Aleksey V. BORMYSHEV, Tatiana G. MOROZOVA

THE ROLE OF CRITERIA FOR EARLY DIAGNOSIS AND PROGRESSION OF ACUTE PULMONARY INJURY SYNDROME IN INTENSIVE CARE UNIT PATIENTS ACCORDING TO MULTISPIRAL COMPUTED TOMOGRAPHY

Key words: computed tomography, acute pulmonary injury syndrome, prognosis, pulmonary tissue density maps, quantitative indicator.

In modern medical practice, multispiral computed tomography is the most informative and preferred method of diagnosing acute respiratory distress syndrome in adult patients.

The **purpose of the study** is to determine the role of criteria for early diagnosis and progression of acute pulmonary injury syndrome in intensive care unit patients according to multispiral computed tomography.

Materials and methods of the study. 83 patients who were admitted to the intensive care unit of the Regional State Funded Healthcare Facility «Clinical Hospital № 1» (Smolensk) were examined; 63 patients (93.1%) remained under follow-up for two and a half years. All patients from the main group underwent multispiral computed tomography of the chest organs with additional analysis of pulmonary tissue density. According to computed tomography data, densitometric indicators of possible damage to life support systems were also evaluated: the liver, the brain, kidneys. 39 patients in the main group underwent chest X-ray examination. The values of laboratory parameters of all patients were analyzed: partial pressure of carbon dioxide in the arterial blood, oxygenation index.

Research results. In 61 patients (73.5%) with an acute pulmonary injury syndrome index of less than 26% and normal laboratory and radiation criteria, the stay in the intensive care unit ranged from 3 to 5 days, followed by transfer to an in-patient department, and the rehabilitation period reached 3 months. In case of decreased densitometric parameters of internal organs upon admission and in dynamic follow-up, the reverse dynamics was noted in 22 (26.5%), the quantitative criterion of acute pulmonary injury syndrome was more than 26%, the number of inpatient days was from 7 to 11 days, their rehabilitation process lasted more than 6-9 months, in 7 (31.8%) of them there was fatal outcome. Timely adjusted therapeutic and diagnostic measures in 15 patients (68.2%) contributed to the improvement of the clinical and laboratory presentation.

Conclusions. The risk of developing acute pulmonary injury syndrome and its unfavorable course should be considered with a quantitative criterion according to pulmonary tissue density maps of more than 26%. Decreased densitometric parameters of internal organs (the liver, the brain, kidneys) upon admission and under dynamic follow-up, the quantitative criterion of acute pulmonary injury syndrome of more than 26% indicate an unfavorable course of nosological forms in patients of the intensive care unit. Multispiral computed tomography of the chest organs has the greatest diagnostic and prognostic significance (AUC ROC – 0.992, 95% CI – 0.890–0.995), along with this additional use of density maps increases the significance of the method upon admission (AUC ROC – 0.995, 95% CI – 0.992–0.997) and dynamic follow-up (AUC ROC – 0.997, 95% CI – 0.994–0.999).

References

1. Vlasenko A.V., Moroz V.V. *Ostryi respiratornyi distress-sindrom: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu* [Acute respiratory distress syndrome: current approaches to diagnosis and treatment]. *Obshchaya reanimatologiya*, 2020, vol. 16, no 1, pp. 5–20. DOI: 10.20953/1813-2095-2020-1-5-20.
2. Zil'ber A.P. *Etyudy kriticheskoi meditsiny. 2-e izd.* [Etudes of critical medicine. 2nd ed.]. Moscow, MEDpress-inform Publ., 2022, 586 p.
3. Zinov'ev A.V., Aisanov S.A., Tsoi A.N. *Sovremennye metody otsenki funktsional'nogo sostoyaniya legkikh u patsientov s ostrym respiratornym distress-sindromom* [Modern methods for assessing the functional state of the lungs in patients with acute respiratory distress syndrome]. *Klinicheskaya meditsina*, 2023, vol. 101, no. 1, pp. 45–52. DOI: 10.30629/0023-2165-2023-101-1-45-52.
4. Vlasenko A.V., Moroz V.V., Yakovlev V.N., Alekseev V.G. *Informativnost' indeksa oksigenatsii pri diagnostike ostrogo respiratornogo distress-sindroma* [Informativ content of the oxygenation index in the diagnosis of acute respiratory distress syndrome]. *Obshchaya reanimatologiya*, 2009, vol. 5, no 5, pp. 54–62.
5. Kartashov D.A., Vasil'ev A.Yu. *Sovremennye podkhody k luchevoi diagnostike ostrogo respiratornogo distress-sindroma* [Modern approaches to radiological diagnosis of acute respiratory distress syndrome]. *Radiologiya – praktika*, 2022, no. 3, pp. 12–21.
6. Kishkun A.A. *Diagnostika neotlozhnykh sostoyanii: rukovodstvo dlya spetsialistov kliniko-dagnosticheskoi laboratorii i vrachei-klinitsistov* [Diagnosis of emergency conditions: a guide for specialists of the clinical diagnostic laboratory and clinicians]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2019, 736 p.
7. Parshin V.V., Lezhnev D.A., Berezhnaya E.E., Mishina A.V. *Komp'yuternaya tomografiya legkikh kak sredstvo prognoza letalnogo iskhoda u onkologicheskikh patsientov s pnevmoniei, obuslovlennoi virusom SARS-CoV-2* [Computed tomography of the lungs as a means of predicting lethal outcome in cancer patients with pneumonia caused by the SARS-CoV-2 virus]. *Radiologiya – praktika*, 2022, no. 5, pp. 39–48.
8. Molchanov I.V., Yaroshetskii A.I. *Ostryi respiratornyi distress-sindrom: sovremennye aspekty patogeneza, diagnostiki i lecheniya* [Acute respiratory distress syndrome: modern aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*, 2020, no. 6, pp. 75–83. DOI: 10.17116/anesthesiology202006175.
9. Kuz'michev M.E., Laptev V.V., Petrova M.V. et al. *Osobennosti luchevoi diagnostiki ostrogo respiratornogo distress-sindroma u patsientov s COVID-19* [Features of radiological diagnosis of acute respiratory distress syndrome in patients with COVID-19]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*, 2021, vol. 18, no. 2, pp. 36–44. DOI: 10.21202/1991-5617-2021-2-36-44.
10. Petrova M.V., Ivanov A.A., Sidorov S.I. *Diagnostika ostrogo respiratornogo distress-sindroma: sovremennye vozmozhnosti* [Diagnosis of acute respiratory distress syndrome: modern possibilities]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*, 2022, vol. 19, no. 3, pp. 45–53. DOI: 10.21202/1991-5617-2022-3-45-53.
11. Safonov D.V., Kuznetsov A.S., Nikolaeva E.V. *Otsenka legochnoi gemodinamiki s pomoshch'yu komp'yuternoi tomografii u patsientov s ostrym respiratornym distress-sindromom* [Evaluation of pulmonary

hemodynamics using computed tomography in patients with acute respiratory distress syndrome]. *Vestnik rentgenologii i radiologii*, 2022, vol. 103, no 1, pp. 28–35. DOI: 10.24835/1607-0763-2022-1-28-35.

12. Kozlov I.A., Panina I.Yu., Belyaev A.V., Kozlov A.I. *Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu ostrogo respiratornogo distress-sindroma* [Modern approaches to the diagnosis and treatment of acute respiratory distress syndrome]. *Meditsinskii sovet*, 2020, no. 18, pp. 18–25. DOI: 10.21518/2079-7763-2020-18-18-25.

13. Speranskaya A.A. *Rol' iskusstvennogo intellekta v otsenke progressiruyushchikh fib-roziruyushchikh boleznei legkikh* [The role of artificial intelligence in the assessment of progressive fibrosing lung diseases]. *Terapevticheskii arkhiv*, 2022, vol. 94, no. 3, pp. 409–412. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201407.

14. Tsareva N.A., Avdeev S.N. *Ostryi respiratornyi distress-sindrom: sovremennaya kontseptsiya* [Acute respiratory distress syndrome: modern concept]. *Pul'monologiya*, 2021, vol. 31, no. 6, pp. 764–774. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-764-774.

15. Yakovlev S.V., Ivanov A.V., Grachev P.R. *Diagnostichestskaya tsennost' biomarkerov v ranne mvyavlenii ostrogo respiratornogo distress-sindroma* [Diagnostic value of biomarkers in the early detection of acute respiratory distress syndrome]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Clinical Laboratory Diagnostics], 2022, vol. 67, no. 11, pp. 665–671. DOI: 10.47410/0869-2084-2022-665-671.

16. Bitker L., Talmor D., Richard J.C. Imaging the acute respiratory distress syndrome: past, present and future. *Intensive Care Med*, 2022, vol. 48(8), pp. 995–1008. DOI: 10.1007/s00134-022-06809-8.

17. Bos L.D., Ware L.B., Corcoran T.E. The changing landscape of acute respiratory distress syndrome: new insights and future directions. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2021, vol. 9(10), pp. 1161–1174. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00155-2.

18. Burns K.H., Simpson M.T., Kelly L.D. Artificial Intelligence in the Diagnosis of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Respiratory Care*, 2023, vol. 68(1), pp. 78–86. DOI: 10.4187/respcare.10234.

19. Fan E., Del Sorbo L., Goligher E.C. et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adults with Acute Respiratory Distress Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2021, vol. 203(6), pp. 74–91. DOI: 10.1164/rccm.202102-0502ST.

20. Koenig S., Narasimhan J., Mayo J. Point-of-Care Ultrasound for Acute Respiratory Distress Syndrome. *Chest*, 2020, vol. 158(6), pp. 2651–2663.

21. Li L., Wang J., Zhang Y. Advanced Imaging Techniques for the Diagnosis of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Journal of Thoracic Imaging*, 2023, vol. 38(1), pp. 56–64. DOI: 10.1097/RTI.0000000000000728.

22. Matthay M.A., Thompson B.T., Read E.J., Calfee C.S. Acute respiratory distress syndrome: underlying biology and new clinical approaches. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2020, vol. 8(5), pp. 518–528. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30119-X.

23. Prokop S., Wichmann W. Radiological findings in COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Medicine*, 2020, vol. 46(6), pp. 1149–1158. DOI: 10.1007/s00134-020-06072-8.

24. Suzuki K., Yamada Y., Tanaka T. Advanced techniques in lung imaging for acute respiratory distress syndrome. *European Radiology*, 2023, vol. 33(4), pp. 2789–2801. DOI: 10.1007/s00330-022-09254-5.

25. Volpicelli A., Soldati G., Copetti M. The Role of Lung Ultrasound in the Early Diagnosis of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Critical Care Medicine*, 2021, vol. 49(8), pp. 1327–1336. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004987.

26. Wild J. F., Prisk A., West J. B. Functional MRI of the lung in acute respiratory distress syndrome. *Journal of Applied Physiology*, 2023, vol. 134(1), pp. 123–132. DOI: 10.1152/japplphysiol.00624.2022.

27. Yang K.J., Wang C.H., Huang Y.C. et al. Clinical experience of whole-body computed tomography as the initial evaluation tool after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in patients of out-of-hospital cardiac arrest. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2020, vol. 28(1), p. 54. DOI: 10.1186/s13049-020-00746-5.

ALEKSEY V. BORMYSHEV – Post-Graduate Student, Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy with a course of Additional Professional Education, Smolensk State Medical University, Russia, Smolensk (aleksei-bormyshev@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5934-1332>).

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: Бормышев А.В., Морозова Т.Г. Роль критериев ранней диагностики и прогрессирования синдрома острого легочного повреждения у пациентов реанимационного отделения по данным мультиспиральной компьютерной томографии [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. 2025. № 2. С. 1–13. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2025/2/1>. DOI: 10.47026/2413-4864-2025-2-1-13.

УДК 616.5-073.75:616.716

ББК 56.12+57.13

В.Н. ДИОМИДОВА, Б.Н. ХАНБИКОВ

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КОЖИ И ПОДКОЖНЫХ СТРУКТУР ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, эхоструктура, кожа, мягкие ткани, челюстно-лицевая область, волосистая часть головы.

Внедрение высокочастотных ультразвуковых технологий существенно расширило диагностические возможности ультразвукового исследования кожи и подкожных структур челюстно-лицевой области, стало возможным получение высокодетализированных изображений ранее недоступных элементов эхоструктуры. Однако в настоящее время остается актуальной проблема вариабельности результатов, обусловленная зависимостью качества исследований от профессиональной квалификации специалиста и выбора оптимальных режимов сканирования.

Цель исследования – оценка эхоструктуры кожи и мягких тканей челюстно-лицевой области с проведением сравнительного анализа аналогичных структур шеи и волосистой части головы.

Материалы и методы. Исследовано 20 здоровых женщин репродуктивного возраста (средний возраст – $31,6 \pm 0,37$ лет) на ультразвуковом сканере Resona 7 (Mindray, Kumaй) с линейными высокоплотными датчиками L9-3U и L11-3U. Используются режимы двумерного серошкального, цветового и энергетического доплеровского картирования с расширением стандартного протокола оценки васкуляризации с помощью программного обеспечения сканера V Flow, двумерной эластографии сдвиговой волной с эластометрией. Качественная и количественная оценка упруго-эластических свойств кожи и мягких тканей производилась после получения корректных измерений, выполненных не менее чем в трех зонах интереса, с автоматическим вычислением значений прибором и регистрацией среднего, минимального и максимального значений жесткости и коэффициента стандартного отклонения. Диаметр измерений при исследовании в режиме двумерной эластографии сдвиговой волной с эластометрией всех вышеуказанных отделов в оценке кожи не превышал 2 мм, мягких тканей – 5 мм. Проведен сравнительный анализ результатов ультразвуковой оценки эхоструктуры кожи и мягких тканей челюстно-лицевой области, передней поверхности шейной области в зоне подподъязычного треугольника, поднижнечелюстной области, волосистой части головы в симметричных зонах соответствующих областей слева и справа.

Результаты. Эхогенность эпидермы у здоровых женщин репродуктивного возраста определялась более высокой (гиперэхогенной), чем дерма, а гиподерма – умеренно пониженной эхогенности однородной структуры, мягкие мышечные ткани – также гипозоногенные, но с наличием гиперэхогенных нитевидных структур. В челюстно-лицевой области статистически значимо была толще гиподерма, чем эпидерма и дерма. Меньшая толщина гиподермы определена в шейной области и волосистой части головы. Сравнительный морфометрический анализ количественных значений толщины эхоструктур кожи и подкожных структур слева и справа, проведенный в различных зонах, статистически значимых различий в зависимости от стороны исследования не показал. Во всех областях исследования средние количественные значения жесткости эпидермы были выше, чем дермы и гиподермы.

Выводы. Применение расширенного протокола с использованием высокоплотных линейных датчиков и современных ультразвуковых технологий (как эластография сдвиговой волной) и дополнительных возможностей сканера (как режимы улучшения визуализации изображения и васкуляризации) позволяют неинвазивным способом получить дополнительный объем диагностической информации в оценке нормальных структур челюстно-лицевой, шейной и волосистой частей головы.

Введение. В современной клинической медицине практически во всех ее областях врачами-специалистами разных профилей применяются современные ультразвуковые технологии и в диагностических, и в лечебных целях, как

по плановым показаниям, так и при неотложных состояниях. Не исключением стала и дерматология. Благодаря научно-техническому прогрессу и появлению высокоплотных датчиков с переменной частотой более 15 МГц стало возможно *in vivo* (при жизни) осуществлять визуализацию невидимых ранее элементов эхоструктуры ногтей, кожи и ее придатков [1, 8–10].

В настоящее время уже известны методики для ультразвуковой диагностики кожи, получены характеристики визуального изображения кожи в зависимости от возраста, пола пациента, области тела в норме и при наличии изменений разного рода [1, 8, 9]. Однако, несмотря на неинвазивность, экономическую эффективность, достигнутые результаты в области ультразвуковой диагностики и многообещающие перспективы высокочастотного ультразвукового метода в будущем для оценки состояния кожи и подкожных структур, остаются вопросы, касающиеся персонализированного подхода к пациенту, зависимости результатов исследования от опыта специалиста [6].

Цель исследования – оценка эхоструктуры кожи и мягких тканей челюстно-лицевой области (ЧЛО) с проведением сравнительного анализа аналогичных структур шеи и волосистой части головы.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ результатов ультразвуковой оценки эхоструктуры кожи и мягких тканей ЧЛО (измерения проводились в трех зонах с последующим исчислением средних значений – скуловой, медиальной поверхности щеки, нижнечелюстной областях), передней поверхности шейной области (ШО) в зоне подподъязычного треугольника (ППЯТ), поднижнечелюстной области (ПНЧО), волосистой части головы (ВЧГ). Все лица прошли исследование с использованием ультразвукового сканера Resona 7 (Mindray, Китай). Применены высокоплотные линейные датчики с переменной частотой L9-3U и L11-3U.

Разработана и внедрена следующая *методика для оценки нормальной эхографической структуры кожи и мягких тканей* ЧЛО, ШО, ВЧГ, ПНЧО.

Режимы сканирования: двумерное серошкальное; цветовое доплеровское картирование (ЦДК) и энергетическая доплерография (ЭД) с расширением стандартного протокола оценки васкуляризации с помощью программного обеспечения сканера V Flow (для векторного отображения кровотока независимо от угла оценки скорости потока в любом месте в сосуде); двумерная эластография сдвиговой волной с эластометрией (2Д ЭСВ) с применением пакетов программ STE и STQ; улучшение детализации и контрастности исследуемых эхоструктур кожи и мягких тканей в выбранной зоне сканирования с помощью программы HD Scope™.

Области и зоны исследования: УЗИ с качественным и количественным анализом эхоструктуры и жесткости исследуемых структур кожи и мягких тканей выполнено в симметричных зонах соответствующих областей ЧЛО и шеи слева и справа: щечной, скуловой, поднижнечелюстной областей, передней поверхности шеи в области ППЯТ. Оценка ультразвукового изображения и жесткости ВЧГ слева и справа в аналогичных зонах производилась в лобной, теменной, височной, затылочной областях.

В режиме эластографии с эластометрией качественная и количественная оценка упруго-эластических свойств кожи и мягких тканей производилась после получения корректных измерений, выполненных не менее чем в трех зонах интереса, с автоматическим вычислением значений прибором и регистрацией среднего (E_{mean}), минимального (E_{min}), максимального (E_{max}) значений жесткости

и коэффициента стандартного отклонения SD, выраженных в килопаскалях (кПа). Диаметр измерений при исследовании в режиме 2Д ЭСВ всех вышеперечисленных отделов в оценке кожи не превышал 2 мм, мягких тканей – 5 мм.

Положение датчика при УЗИ ЧЛО, ШО, ПНЧО, ВЧГ с применением различных режимов сканирования было строго перпендикулярно к коже, зафиксировано с помощью кисти исследователя путем легкого упора на область исследования пятым пальцем (мизинцем), но без нажима датчиком на кожу. Использовалось большое количество ультразвукового геля. Между поверхностями датчика и кожи в исследуемой зоне при этом создавалось безвоздушное пространство, заполненное гелем, толщиной 1-2 мм с полным погружением поверхности датчика в него. При этом исследование ВЧГ проводилось с использованием дополнительного диагностического приема: вдоль предварительно подготовленного пробора волос накладывался слой подогретого ультразвукового геля высокой вязкости (подогрев производился автоматически с помощью встроенного подогревателя геля с регуляровкой температуры (программа Gel Warmer).

Положение пациента при проведении оценки морфологических структур кожи и мягкотканых структур зависело от зоны исследования:

- при исследовании передних областей ЧЛО, ШО, ВЧГ, ПНЧО исследуемый находился в положении лежа на спине с использованием мягкого валика из поролона под шею высотой 10 см в прямом переднем положении головы, в зависимости от стороны исследования голова пациента поворачивалась влево или вправо;

- при исследовании задних областей ВЧГ пациент находился в положении лежа на животе в прямом заднем положении головы (лицом вниз), в зависимости от стороны исследования голова пациента поворачивалась влево или вправо.

Все УЗИ проведены в отделении ультразвуковой диагностики БУ «Городская клиническая больница № 1» Минздрава Чувашии. В группу исследования включены 20 здоровых женщин репродуктивного возраста (возрастной диапазон – 18–49 лет, средний возраст – $31,6 \pm 0,47$ года).

Критериями включения в исследование были: отсутствие каких-либо заболеваний органов и систем (в том числе и стоматологической патологии) как по объективным данным, так и по результатам клинико-лабораторных и инструментальных исследований, отсутствие последствий перенесенных травм и повреждений, оперативных и косметологических вмешательств в зоне ЧЛО, ШО, ВЧГ, ПНЧО, отсутствие профессиональной нагрузки на структуры исследуемых зон, нормальный диапазон индекса массы тела (ИМТ >16 и $<29,99$), информированное согласие человека на включение в исследование.

Критериями исключения были: возраст исследуемых до 18 лет и старше 50 лет, ИМТ <16 и $>29,99$, наличие врожденных аномалий развития, посттравматических, послеожоговых, послеоперационных рубцов и повреждений ЧЛО, ШО, ВЧГ, ПНЧО, заболеваний зубов, ротовой полости, волос, наличие любой острой и сопутствующей хронической патологии, прием гормональных препаратов, отсутствие согласия пациента на включение в исследование.

Статистическая обработка количественных результатов УЗИ, полученных в разных зонах исследования кожи и мягких тканей, выполнена с помощью современных программ медицинской статистики и представлена в виде среднего, минимального, максимального значений, стандартного отклонения, медианы (25–75-го перцентилей). Результаты полученных значений считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования. Качественная и количественная оценка эхоструктуры кожи и мягких тканей заключалась в четкой визуализации эхослоев (эпидермы, дермы, гиподермы – подкожной клетчатки и мягких тканей) с детализацией эхогенности, степени васкуляризации всех названных структурных составляющих в зонах исследования и морфометрии толщины и жесткости отдельных слоев и в целом всей кожи, подкожных структур (рис. 1–5).

Эхогенность поверхности кожи (эпидермы) во всех случаях исследования у здоровых женщин репродуктивного возраста ($n = 20$) определялась более высокой (гиперэхогенной), четко дифференцирующей от слоя дермы ввиду наличия между ними тонкой гипоэхогенной линейной полоски. У более чем половины из них – 12 женщин (60,0%) – дерма четко визуализировалась двухслойной (умеренно пониженной эхогенности – слой кожи ближе к эпидерме, средней или умеренно повышенной эхогенности – слой над гиподермой, имеющей более низкую акустическую плотность). В остальных 8 случаях данная дифференцировка слоев дермы визуализировалась нечетко.

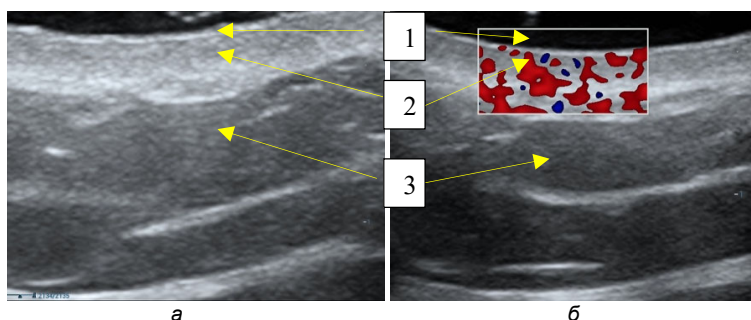


Рис. 1. Ультразвуковое изображение кожи и подкожных структур в ШО:
а – в серошкальном двумерном режиме сканирования; б – в режиме ЦДК:
1 – гиперэхогенная тонкая линия эпидермы с четкой дифференцировкой на границе с дермой;
2 – дерма, более толстая и высокой эхогенности (но эхогенность дермы несколько ниже, чем эпидермы); 3 – гипоэхогенная гиподерма, более толстая, чем дерма

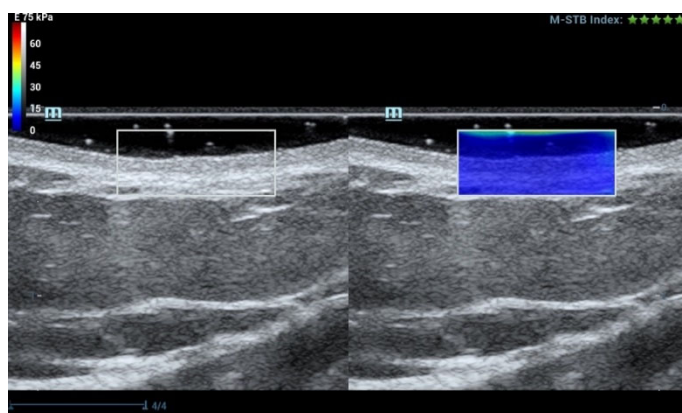


Рис. 2. Ультразвуковое изображение кожи и подкожных структур в ШО в режиме ЭСВ.
Синее гомогенное прокрашивание в окне интереса свидетельствует о структурах средней жесткости

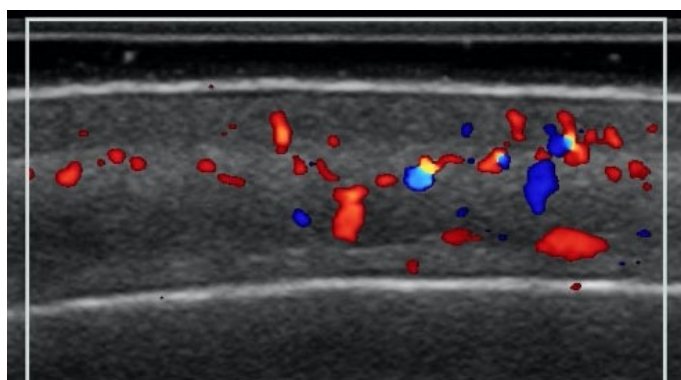


Рис. 3. Ультразвуковое изображение кожи ВЧГ в режиме ЦДК. Визуализируются сосуды дермы и гиподермы

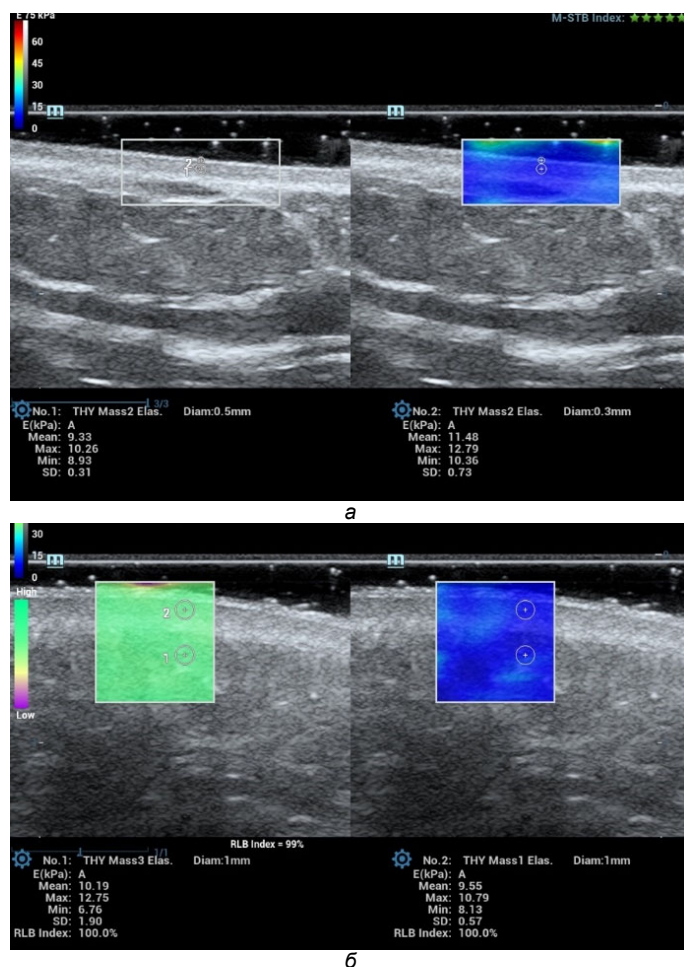


Рис. 4. Ультразвуковое изображение кожи и подкожных структур в ШО (а) и в медиальной зоне щеки (б) в режиме ЭСВ. Представлены количественные показатели жесткости в области эпидермы (а – 2), дермы (а – 1; б – 2) и подкожной клетчатки (б – 1)

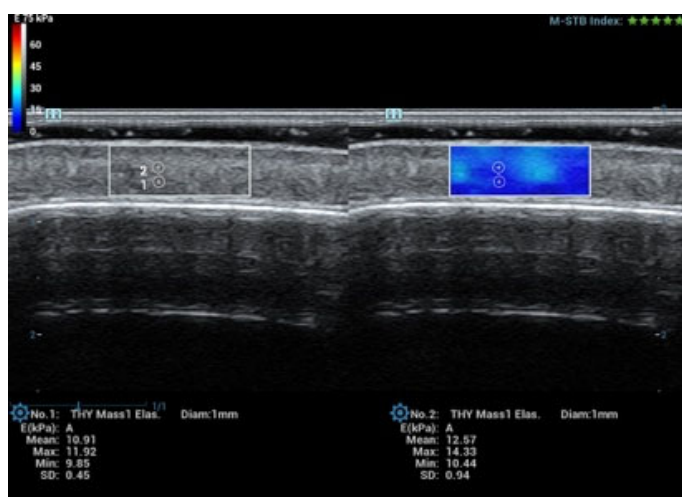


Рис. 5. Ультразвуковое изображение дермы (2) и гиподермы (1) ВЧГ в режиме эластографии с эластометрией

Изучение васкуляризации кожи в исследованных областях с использованием режима улучшения визуализации (V Flow) значимых различий по количественным признакам не показало.

По результатам ультразвуковой морфометрии проведен анализ толщины эпидермы, дермы и гиподермы в ЧЛО, ШО, ВЧГ, ПНЧО с последующим сравнением полученных количественных значений в зависимости от области исследования (таблица).

Показатели толщины структур кожи в исследуемых зонах по данным ультразвуковой визуализации ($M \pm m$), мм

Область исследования	Количественные значения толщины, мм			p
	Эпидерма	Дерма	Гиподерма	
ЧЛО (n = 20)	0,38±0,04	2,71±0,15	4,7±0,18	0,000000
ШО (n = 20)	0,18±0,05	1,91±0,1	1,1±0,06	0,000000
ВЧГ (n = 20)	0,22±0,03	1,61±0,11	1,9±0,35	0,000320
ПНЧО (n = 20)	0,61±0,15	1,39±0,09	4,0±0,7	0,000701

Изучение эхослоев кожи показало значимое различие толщины эпидермы и дермы во всех отделах исследования при сравнении их значений между собой ($p < 0,000320$).

Сравнительный анализ толщины эпидермы в различных отделах исследования позволил установить меньшие количественные значения данного показателя в ШО ($0,18 \pm 0,05$ мм, $p = 0,003465$) и ВЧГ ($0,18 \pm 0,05$ мм, $p = 0,0028$), чем в ЧЛО и ПНЧО (соответственно, $p = 0,009896$, $p = 0,015064$). Различия значений толщины эпидермы в ЧЛО и ПНЧО не имели статистической значимости, хотя были большие в области ПНЧО ($0,61 \pm 0,15$ мм; $p = 0,171$).

Статистически значимо большее количественное значение толщины дермы установлено в ЧЛО, меньшее – в ПНЧО ($p = 0,000000$). По результатам ультразвуковой морфометрии, во всех зонах исследования ЧЛО статистически значимо была толще гиподерма ($4,7 \pm 0,18$ мм), чем эпидерма и дерма ($p = 0,000000$). В сравнении с остальными областями исследования, меньшая толщина гиподермы определена в ШО и ВЧГ (соответственно, $1,1 \pm 0,06$ мм,

1,9±0,35 мм, $p = 0,000000$). Толщина гиподермы в ЧЛО практически не имела различий в сравнении с аналогичным показателем в ПНЧО ($p = 0,339087$).

Сравнительный морфометрический анализ количественных значений толщины экзоструктур кожи и подкожных структур слева и справа ЧЛО и других отделов (ШО, ВЧГ, ПНЧО), проведенный в различных зонах, статистически значимых различий в зависимости от стороны исследования не показал.

Результаты эластографии с ЭСВ (дополнительно к серошкальному и доплерографическим режимам визуализации) позволили более четко дифференцировать структуры кожи и подкожных структур и показали следующее.

Во всех областях исследования (ЧЛО, ШО, ВЧГ, ПНЧО) количественные значения ($M \pm \sigma$, кПа) E_{mean} жесткости эпидермы были выше, чем дермы и гиподермы. Жесткость эпидермы статистически значимо определялась выше в ВЧГ (12,97±1,15) и ШО (13,1±2,11), чем в ЧЛО (11,10±0,07) и ПНЧО (11,29±0,12) ($p < 0,05$). Упруго-эластические свойства дермы ($M \pm \sigma$, E_{mean}) имели примерно равные значения и составили: в ЧЛО – 9,8±0,45; в ШО – 10,33±0,51; в ПНЧО – 10,02±0,70; в ВЧГ – 11,19±0,55 кПа. Жесткость мягких тканей ЧЛО имела статистически значимо меньшие значения (8,91±0,71 кПа), ШО – большие (10,1±0,3 кПа), чем мягкие ткани ПНЧО и ВЧГ.

Обсуждение. В исследованиях И.Н. Бондаренко (2021) установлена статистическая зависимость толщины кожи лица от возраста женщины, которая составляет в среднем 1,87±0,35 мм в группе молодых женщин и 1,57±0,23 мм среди женщин среднего возраста ($p < 0,0001$) [1].

В публикациях X. Wortsman (2017) и M. Vergilio et al. (2022) приведены результаты сравнительного анализа экзогенности структур кожи в зависимости от морфологии. Отмечено, что гиперэкзогенность эпидермиса в основном обусловлена содержанием в нем кератина, а меньшая от эпидермы экзогенность дермы – содержанием в ней коллагена, гипозэкзогенность гиподермы – наличием жировой ткани (с гиперэкзогенными тонкими линейными перегородками между слоями жира). При этом более поверхностный субэпидермальный слой дермы имеет более низкую экзогенность из-за отложений гликозаминогликанов, образующихся в результате фотостарения у взрослых [7, 9].

Зависимость толщины кожи от анатомической области и возраста установлена и в исследованиях А.Т. Омурзаковой и В.А. Изранова [3].

Исследования гистотопографических особенностей строения кожи лица С.А. Карымова с соавт. (2017) показали, что кожа в области лба толще, меньше по толщине – в височной и щечной областях лица, это обусловлено большей толщиной дермы в этих областях. Отмечено также, что толщина эпидермы в области подбородка больше и обуславливает общую толщину кожи в данной области (в отличие от остальных отделов лица) [2].

Полученные результаты нашего исследования согласовываются с результатами ультразвуковой оценки эхоморфологии и морфометрии кожи и подкожных структур и подтверждают, что метод УЗИ является одним из быстроразвивающихся и неинвазивных методов, дополняющих результаты клинического исследования важной диагностической информацией [5].

В исследованиях представленных авторов отмечено, что в оценке структуры кожи и мягких тканей лица и шеи необходимо использовать высокоплотный ультразвуковой датчик частотой, превышающей 15 МГц, и проводить полипозиционное сканирование с расширением протокола УЗИ с такими дополнительными диагностическими технологиями, как ультразвуковая доплерография.

Однако, несмотря на изложенное выше, об использовании режимов ультразвуковой эластографии с ЭСВ нашлись единичные публикации, где авторы в своем пилотном исследовании отмечают количественные показатели жесткости щечной мышцы в разных возрастных категориях женщин, полученные при ультразвуковой ЭСВ [4].

Выводы. Результаты УЗИ в оценке эхоструктуры кожи и мягких тканей ЧЛО, ШО, ПНЧО и ВЧГ показали следующее. Применение расширенного протокола с использованием высокоплотных линейных датчиков и современных ультразвуковых технологий (как эластография сдвиговой волной) и дополнительных возможностей сканера (как режимы улучшения визуализации изображения и васкуляризации) позволяют неинвазивным способом получить дополнительный объем диагностической информации в оценке нормальных структур ЧЛО, ШО, ПНЧО и ВЧГ.

Литература

1. Бондаренко И.Н. Ультразвуковая характеристика кожи, мягких тканей лица, шеи, кистей рук у женщин разных возрастных групп: нерандомизированное обсервационное кросс-секционное исследование // Кубанский научный медицинский вестник. 2021. Т. 28(3). С. 16–28. DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-3-16-28.
2. Гистотопографические особенности строения кожи лица / О.Н. Карымов, С.А. Калашникова, И.О. Соловьева, Л.В. Полякова // Журнал анатомии и гистопатологии. 2017. Т. 6, № 1. С. 29–32.
3. Омуракова А.Т., Изранов В.А. Ультразвуковые особенности строения кожи лица // Лучевая диагностика и терапия. 2020. Т. 11(1S). С. 217–218.
4. Ультразвуковая эластография сдвиговой волной в оценке жесткости щечной мышцы лица у пациенток различных возрастных групп (пилотное исследование) / Ю.А. Степанова, Д.А. Куселева, Н.О. Султанова, А.И. Курочкина // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2023. № 1. С. 88–94. DOI: 10.24835/1607-0771-2023-1-88-94.
5. Almuhan N., Wortsman X., Wohlmuth-Wieser I. et al. Overview of Ultrasound Imaging Applications in Dermatology. *J Cutan Med Surg.*, 2021, vol. 25(5), pp. 521–529. DOI: 10.1177/1203475421999326.
6. Pequeno A.L.V., Bagatin E. Dermatological ultrasound in assessing skin aging. *Front Med (Lausanne)*, 2024, vol. 11, 1353605. DOI: 10.3389/fmed.2024.1353605.
7. Vergilio M.M., Aiello L.M., Furlan A.S. et al. In vivo evaluation of topical ascorbic acid application on skin aging by 50 MHz ultrasound. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 2022, vol. 21(10), pp. 4921–4926. DOI: 10.1111/jocd.14892.hal-03835488.
8. Vergilio M.M., Vasques L.I., Leonardi G.R. Characterization of skin aging through high-frequency ultrasound imaging as a technique for evaluating the effectiveness of anti-aging products and procedures: A review. *Skin Res Technol.*, 2021, vol. 27(5), pp. 966–973. DOI: 10.1111/srt.13033.
9. Wortsman X. Sonography of dermatologic emergencies. *J Ultrasound Med.*, 2017, vol. 36, pp. 1905–1914. DOI: 10.1002/jum.14211.
10. Wortsman X. Sonography of the nail. In: Wortsman X, Jemec GBE, editors. *Dermatologic ultrasound with clinical and histologic correlations*. New York, Springer, 2013, pp. 419–476.

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>).

ХАНБИКОВ БУЛАТ НАИЛЕВИЧ – врач – стоматолог-хирург, ООО «Сириус», Россия, Казань; аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (sirius.kazan16@yandex.ru).

Valentina N. DIOMIDOVA, Bulat N. KHANBIKOV

METHODOLOGICAL AND CLINICAL ASPECTS OF ULTRASOUND EXAMINATION OF MAXILLOFACIAL SKIN AND SUBCUTANEOUS STRUCTURES

Key words: ultrasound, echostructure, skin, soft tissues, maxillofacial region, scalp.

Introduction of high-frequency ultrasound technologies has significantly expanded the diagnostic capabilities of ultrasound examination of maxillofacial skin and subcutaneous structures, and it has become possible to obtain highly detailed images of previously inaccessible elements of the echostructure. However, at present, the problem of results variability remains relevant, due to examination quality dependence on the specialist's professional qualifications and the choice of optimal scanning modes.

The aim of the study was to evaluate the echostructure of the maxillofacial skin and soft tissues with conducting a comparative analysis of similar structures of the neck and scalp.

Materials and methods. 20 healthy reproductive age women (average age – 31.6 ± 0.37 years) were examined using Resona 7 ultrasound scanner (Mindray, China) with linear high-density sensors L9-3U and L11-3U. The modes of two-dimensional gray scale, color and power Doppler mapping were used with extended standard protocol for assessing vascularization using the V Flow scanner software, two-dimensional shear wave elastography with elastometry. Qualitative and quantitative assessment of elastic properties of the skin and soft tissues was performed after receiving correct measurements performed in at least three areas of interest, with automatic calculation of the values by the device and registration of the average, minimum and maximum stiffness values and the standard deviation coefficient. The diameter of measurements during the study in the mode of two-dimensional shear wave elastography with elastometry of all the above-mentioned regions in the skin assessment did not exceed 2 mm, that in soft tissues – 5 mm. The results of ultrasound evaluation of the echostructure of maxillofacial skin and soft tissues, the anterior surface of the neck region in the sublingual triangle region, the submandibular region, and the scalp in the symmetrical zones of the corresponding areas on the left and right were subjected to a comparative analysis.

Results. The echogenicity of the epidermis in healthy reproductive age women was determined to be higher (hyperechoic) than the dermis, while the hypodermis had a moderately decreased echogenicity of a homogeneous structure, and soft muscle tissues were also hypoechoic, but with the presence of hyperechoic filamentous structures. The hypodermis was significantly thicker in the maxillofacial region than the epidermis and dermis. A lesser thickness of the hypodermis is determined in the neck region and scalp. A comparative morphometric analysis of the quantitative thickness values of skin echostructures and subcutaneous structures on the left and right, conducted in different zones, did not show statistically significant differences depending on the side of the study. In all areas of the study, the average quantitative values of epidermal stiffness were higher than those of the dermis and hypodermis.

Conclusions. The use of an extended protocol using high-density linear sensors and modern ultrasound technologies (such as shear wave elastography) and advanced scanner features (such as image visualization and vascularization enhancement modes) make it possible to obtain additional diagnostic information in a non-invasive way in assessing the normal maxillofacial, neck and scalp structures.

References

1. Bondarenko I.N. *Ul'trazvukovaya kharakteristika kozhi, myagkikh tkanei litsa, shei, kistei ruk u zhenshchin raznykh vozrastnykh grupp: nerandomizirovannoe observatsionnoe kross-sektsionnoe issledovanie* [Ultrasonic diagnosis of skin, facial, neck and hand soft tissue in women of different age: a non-randomised observational cross-sectional study]. *Kuban Scientific Medical Bulletin*, 2021, vol. 28(3), pp. 16–28. DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-3-16-28.
2. Karymov O.N., Kalashnikova S.A., Solov'eva I.O., Polyakova L.V. *Gistotopograficheskie osobennosti stroeniya kozhi litsa* [Histotopographic Features of Facial Skin Structure]. *Journal of Anatomy and Histopathology*, 2017, vol. 6(1), pp. 29–32.
3. Omurzakova A.T., Izranov V.A. *Ul'trazvukovye osobennosti stroeniya kozhi litsa* [Ultrasonic features of the structure of the facial skin]. *Luchevaya diagnostika i terapiya*, 2020, vol. 11(1S), pp. 217–218.
4. Stepanova Yu.A., Kiseleva D.A., Sultanova N.O., Kurochkina A.I. *Ul'trazvukovaya elastografiya sdvigovoi volnoi v otsenke zhestkosti shchechnoi myshtsy litsa u patsientok razlichnykh vozrastnykh grupp (pilotnoe issledovanie)* [Shear wave elastography assessment of buccinator stiffness in patients of different age groups]. *Ultrasound & Functional Diagnostics*, 2023, no. 1, pp. 88–94. DOI: 10.24835/1607-0771-2023-1-88-94.
5. Almuhanha N., Wortsman X., Wohlmuth-Wieser I. et al. Overview of Ultrasound Imaging Applications in Dermatology. *J Cutan Med Surg.*, 2021, vol. 25(5), pp. 521–529. DOI: 10.1177/12034-754219-99326.
6. Pequeno A.L.V., Bagatin E. Dermatological ultrasound in assessing skin aging. *Front Med (Lausanne)*, 2024, vol. 11, 1353605. DOI: 10.3389/fmed.2024.1353605.

7. Vergilio M.M., Aiello L.M., Furlan A.S. et al. In vivo evaluation of topical ascorbic acid application on skin aging by 50 MHz ultrasound. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 2022, vol. 21(10), pp. 4921–4926. DOI: 10.1111/jocd.14892.hal-03835488.
8. Vergilio M.M., Vasques L.I., Leonardi G.R. Characterization of skin aging through high-frequency ultrasound imaging as a technique for evaluating the effectiveness of anti-aging products and procedures: A review. *Skin Res Technol.*, 2021, vol. 27(5), pp. 966–973. DOI: 10.1111/srt.13033.
9. Wortsman X. Sonography of dermatologic emergencies. *J Ultrasound Med.*, 2017, vol. 36, pp. 1905–1914. DOI: 10.1002/jum.14211.
10. Wortsman X. Sonography of the nail. In: Wortsman X, Jemec GBE, editors. *Dermatologic ultrasound with clinical and histologic correlations*. New York, Springer; 2013, pp. 419–476.

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>).

BULAT N. KHANBIKOV – Dentist-Surgeon, Sirius LLC, Russia, Kazan; Post-Graduate Student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Radiation Diagnostics, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (sirius.kazan16@yandex.ru).

Формат цитирования: Диомидова В.Н., Ханбиков Б.Н. Методологические и клинические аспекты ультразвукового исследования кожи и подкожных структур челюстно-лицевой области [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica*. 2025. № 2. С. 14–23. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2025/2/2>. DOI: 10.47026/2413-4864-2025-2-14-23.

УДК 616.212.5-073

ББК 53.433.8+56.824+54.1/57.4,3

А.Р. КОРМИЛИНА, Н.С. СЕРОВА,
М.Г. ТУХБАТУЛЛИН, М.Н. ГИЛЯЛОВ**УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЗОНЫ КИССЕЛЬБАХА–ЛИТТЛА**

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, зона Киссельбаха–Литтла, цветковое дуплексное сканирование, кровоснабжение полости носа.

Артерии, снабжающие носовую перегородку и боковую стенку, включают сосуды, которые берут начало от наружной сонной артерии и внутренней сонной артерии. Эндоназальные слизистые лоскуты на ножках, находящиеся в верхних отделах полости носа, могут быть использованы для пластических операций на перегородке носа. Основные лоскуты кровоснабжаются за счет терминальных ветвей клиновидно-небной артерии и передней решетчатой артерии, эти же ветви участвуют в формировании зоны Киссельбаха–Литтла в нижней трети полости носа.

Цель исследования – изучение возможностей ультразвуковых исследований зоны Киссельбаха–Литтла в прогнозировании жизнеспособности перемещаемых эндоназальных лоскутов слизистой для закрытия перфоративного отверстия перегородки носа.

Материалы и методы. В ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан в 2022–2025 гг. было обследовано 56 субъектов, из них 20 – без патологии перегородки носа (контрольная группа), 36 – с перфорацией перегородки носа (20 женщин, 16 мужчин в возрасте от 18 до 52 лет). Ультразвуковое исследование зоны Киссельбаха–Литтла проводили на сканерах SUPERSONIC AIXPLORER (Франция), RESONA 7 (Миндрей, Китай), с линейными датчиками частотой 10–16 МГц. При дуплексном цветовом сканировании выявляли сеть кровеносных сосудов выше, около и ниже перфоративного отверстия перегородки носа. Определяли максимальную и минимальную скорости кровотока и индекс резистентности в артериальных сосудах зоны Киссельбаха–Литтла.

Результаты. У обследуемых контрольной группы в артериальных сосудах зоны Киссельбаха–Литтла максимальная скорость кровотока достигала 15–35 см/с, индекс резистентности составлял 0,5–0,59 ед. Снижение максимальной скорости кровотока (менее 15 см/с) и повышение индекса резистентности (более 0,59 ед.) достоверно ассоциируется с повышением риска некроза перемещаемого эндоназального лоскута для закрытия перфоративного отверстия перегородки носа.

Выводы. Ультразвуковое исследование в режиме цветового дуплексного сканирования позволяет определить гемодинамические показатели артериальных сосудов зоны Киссельбаха–Литтла. Гемодинамические показатели артериальных сосудов зоны Киссельбаха–Литтла дают возможность оценить кровоснабжение потенциально перемещаемых эндоназальных лоскутов слизистой для закрытия перфоративного отверстия перегородки носа и спрогнозировать их приживление.

Введение. Кровеносная система полости носа имеет сложное строение за счет формирования обширной сети анастомозов [1, 3, 5, 6, 9, 10]. Основными сосудами являются ветви наружной и внутренней сонных артерий. Из наружной сонной артерии формируется основно-небная артерия, которая, в свою очередь, делится на две ветви, кровоснабжающие задние отделы полости носа. Из внутренней сонной артерии берет начало глазничная артерия, продолжением которой являются передняя и задняя решетчатая артерии, кровоснабжающие решетчатый лабиринт и передние отделы полости носа. Терминальные ветви вышеуказанных сосудов и клиновидно-небной артерии (ветвь верхнечелюстной артерии) участвуют в формировании зоны (сплетения) Киссельбаха–Литтла в передне-нижней части перегородки носа. Перегородка полости носа –

это часть архитектоники полости носа, которая имеет крайне важное физиологическое значение для дыхательной и ряда других функций полости носа. Хирургические вмешательства на перегородке носа выполняются во всем мире [2, 8, 11]. Нежелательный послеоперационный результат встречается в 10–27% случаев. Наиболее частые из них: перфорация, флотация, вторичная деформация в передних отделах перегородки носа, деформация наружного носа. Формирование стойкой перфорации перегородки носа (ППН) снижает качество жизни пациентов, заставляя их снова обращаться за помощью. Для пластики ППН предложены различные методики перемещения лоскутов слизистой, как на питающей ножке, так и свободных. Полного закрытия ППН удается добиться у 50–76% оперированных пациентов. Различные местные эндоназальные лоскуты на ножках могут быть использованы для пластических операций по закрытию перфоративного отверстия. Для приживания перемещаемого лоскута важную роль играет кровоснабжение данного лоскута. Основные лоскуты кровоснабжаются за счет терминальных ветвей клиновидно-небной артерии (ветвь верхнечелюстной артерии) и передней решетчатой артерии, эти же ветви участвуют в формировании зоны Киссельбаха–Литтла в нижней трети перегородки носа. Таким образом, гемодинамические показатели сосудов данной зоны могут отражать состояние сосудов, которые участвуют в ее формировании.

Цель исследования – изучение возможностей ультразвуковых исследований зоны Киссельбаха–Литтла в прогнозировании жизнеспособности перемещаемых эндоназальных лоскутов слизистой для закрытия перфоративного отверстия перегородки носа.

Материалы и методы. В ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан в 2022–2025 гг. было обследовано 56 субъектов, из них 20 – без патологии перегородки носа (контрольная группа), 36 – с перфорацией перегородки носа (20 женщин, 16 мужчин в возрасте от 18 до 52 лет). Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводили на сканерах SUPERSONIC AIXPLORER (Франция), RESONA 7 (Миндрей, Китай) с линейными датчиками с частотой 10–16 МГц (режимы сканирования: В-режим, цветовой дуплексное сканирование). Датчик после предварительного нанесения ультразвукового геля устанавливали на коже вдоль и ниже переносицы в хрящевой части перегородки носа. Кожа крыла носа прижималась датчиком к перегородке носа. Для улучшения акустического окна (проводимости ультразвуковых волн) в полость носа вводили около 1–2 мл ультразвукового геля. Далее сканировали зону перфорации перегородки носа в В-режиме (рис. 1), определяли точную локализацию перфорации от края носа и ее размеры в мм (длина, ширина).

При дуплексном цветовом сканировании выявляли сеть кровеносных сосудов выше, около и ниже перфоративного отверстия. Определяли максимальную ($V_{\max}$) и минимальную ($V_{\min}$) скорости кровотока и индекс резистентности (R_i) в артериальных сосудах [4] зоны Киссельбаха–Литтла (рис. 2). Такие исследования проводили последовательно с правой и левой стороны перегородки носа. Все статистические анализы выполняли в программном пакете SPSS 13.0. В качестве параметров описательной статистики для непрерывных нормально распределенных выборок рассчитывали среднее арифметическое и стандартное отклонение, для ненормально распределенных – медиану и размах вариации. Для категориальных переменных рассчитывали частоты в виде количества (процента) наблюдений.

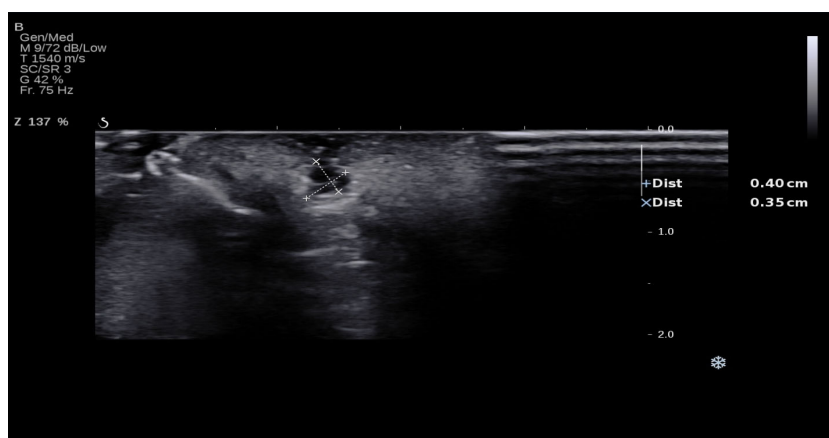


Рис. 1. Эхограмма пациента М., 32 года. В-режим.
Перфоративное отверстие перегородки носа размерами 4х3,5 мм

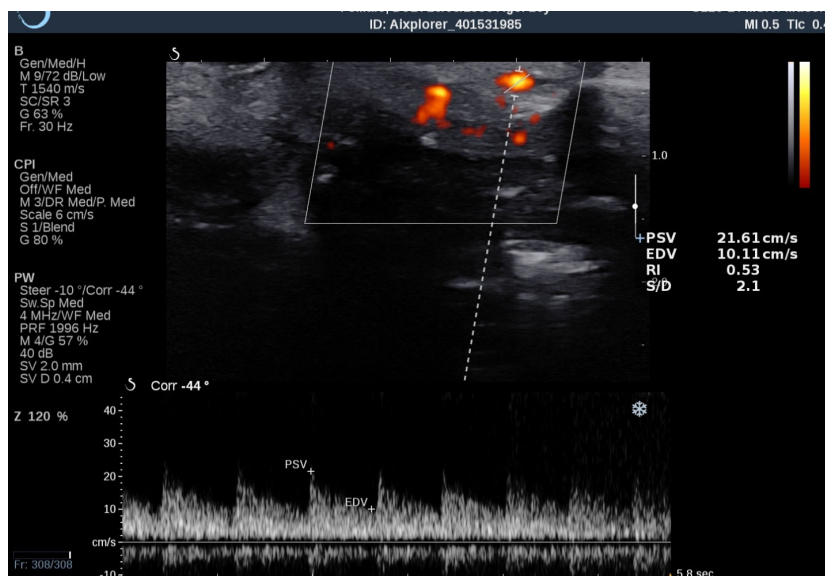


Рис. 2. Цветовое дуплексное сканирование артериального сосуда
в зоне Киссельбаха–Литтла. Вариант нормы. $V_{max} = 21,61$ см/с; $Ri = 0,53$ ед.

Сравнение нормально распределенных выборок производили с использованием t -критерия Стьюдента, ненормально распределенных – критериев Уилкоксона и χ^2 (для сравнения долей). Для оценки нормальности распределения выборок применялся критерий Колмогорова–Смирнова. Анализ параметрической корреляции осуществлялся с использованием критерия Пирсона, непараметрической – Кендалла или Спирмена. Статистическую достоверность различия сравниваемых выборок констатировали при получении значений $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. У обследуемых контрольной группы в артериальных сосудах зоны Киссельбаха–Литтла максимальная скорость кровотока достигала 15–35 см/с, Ri составляла от 0,5 до 0,59 ед. [7].

Результаты гемодинамических показателей в артериальных сосудах зоны Киссельбаха–Литтла у пациентов с перфорацией перегородки носа представлены в таблице.

Гемодинамические показатели сосудов зоны Киссельбаха–Литтла у пациентов с нормальным приживлением лоскутов и с некрозом лоскутов

Пациенты	$V_{\max}$, см/с			Ri , ед.		
	медиана	min	max	медиана	min	max
С нормальным приживлением лоскутов	26,0	14,0	35,0	0,54	0,50	0,59
С некрозом лоскутов	10,0	8,0	15,0	0,56	0,52	0,62

В послеоперационном периоде у двух пациентов наблюдали частичный некроз перемещенных эндоназальных лоскутов для закрытия перфоративного отверстия перегородки носа. Снижение $V_{\max}$ (менее 15 см/с) и повышение Ri (более 0,59 ед.) достоверно ассоциируется с повышением риска некроза лоскута (рис. 3). При этом оба показателя слабо коррелировали между собой ($R^2 = 0,227$), т.е. возможно включение обоих параметров в многофакторную модель.

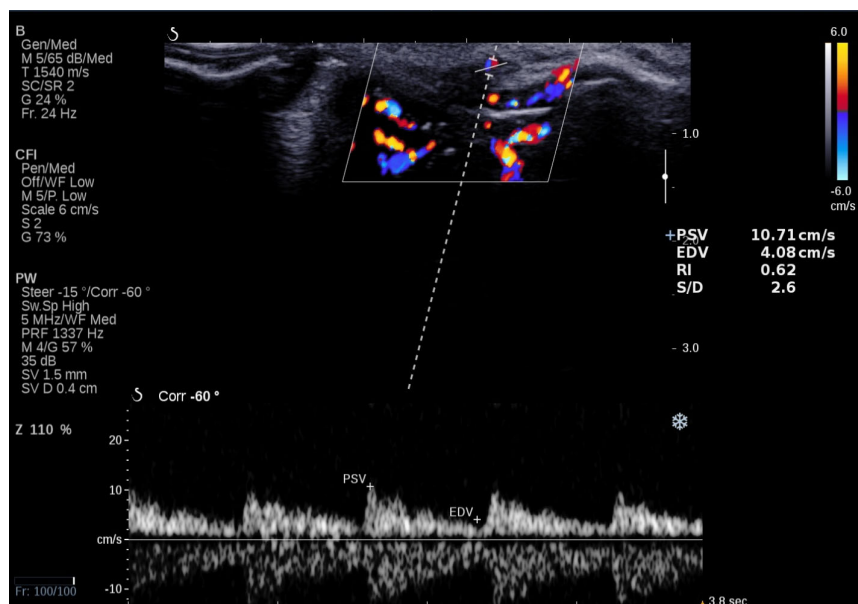


Рис. 3. Эхограмма пациентки С., 38 лет. Цветовое дуплексное сканирование артериального сосуда зоны Киссельбаха–Литтла выше перфоративного отверстия перегородки носа: $V_{\max} = 10,71$ см/с; $Ri = 0,62$.

После операции пластики перегородки носа краевой некроз перемещенного лоскута

В результате логистического регрессионного анализа было рассчитано следующее уравнение вероятности некроза лоскута:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(10,214V_{\max} - 1997,332RI + 930,08)}}$$

Рассчитанные по данному уравнению значения $p < 0,5$ свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе приживления лоскута. Это пограничное значение обеспечило 100% точность прогнозирования.

Кровоснабжение полости носа осуществляется за счет ветвей наружной сонной и внутренней сонной артерий. Эти артериальные ветви анастомозируют между собой и образуют обширную сосудистую сеть в слизистой полости носа [4, 10]. Таким образом, сосудистая сеть в верхних отделах полости носа имеет тесную связь с сосудистой сетью в нижних его отделах. По данным ряда авторов, а. Sphenopalatina является наиболее важным сосудом и кровоснабжает большую часть полости носа. Данная артерия делится на три ветви, две из которых кровоснабжают передненижнюю часть перегородки носа, т.е. зону Киссельбаха–Литтла [1, 3, 5]. В кровоснабжении нижних отделов полости носа и, соответственно, в формировании зоны Киссельбаха–Литтла участвуют терминальные ветви верхнечелюстной артерии (а. Maxillaris), которые, как было сказано выше, создают анастомозы с терминальными ветвями а. Sphenopalatina. Такая тесная связь между сосудами, несомненно, отражается и на их гемодинамических показателях. Гемодинамические показатели сосудов зоны Киссельбаха–Литтла в целом показывают состояние сосудов в верхних отделах полости носа, где выкраиваются эндоназальные лоскуты слизистой для закрытия перфоративного отверстия перегородки носа. Наши исследования подтверждают такую взаимосвязь сосудов верхних и нижних отделов полости носа.

Выводы. УЗИ в режиме цветового дуплексного сканирования позволяет определить гемодинамические показатели артериальных сосудов зоны Киссельбаха–Литтла. Гемодинамические показатели артериальных сосудов зоны Киссельбаха–Литтла дают возможность оценить кровоснабжение потенциально перемещаемых эндоназальных лоскутов слизистой для закрытия перфоративного отверстия перегородки носа и спрогнозировать их приживление.

Литература

1. Аведисян В.Э. К вопросу клинической анатомии сосудистого русла полости носа // Современные наукоемкие технологии. 2007. № 5. С. 58–59.
2. Белоусов А.Е. Функциональная ринопластика. Очерки пластической хирургии: в 3 т. СПб.: Изд-во Политех. ун-та, 2010. Т. 2. 512 с.
3. Елизарьев В.В., Савельева Е.Е. Сравнительная оценка кровоснабжения слизистой перегородки носа после септопластики с использованием двух видов интраназальных сплинтов // Уральский медицинский журнал. 2020. № 1. С. 101–104.
4. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. М.: Реальное время, 2003. 322 с.
5. Особенности организации слизистой оболочки и сосудистой системы полости носа: Морфо-функциональные и клинические аспекты (обзор) / А.А. Молдавская, Н.С. Храппо, Б.Н. Левитан, В.В. Петров // Успехи современного естествознания. 2006. № 5. С. 18–22.
6. Патент 2 299 686 РФ, МПК С2 А61В 8/00 (2006.01). Способ диагностики гемодинамики полости носа / Мосихин С.Б., Баранова Е.А.; заявитель и патентообладатель Казанский государственный медицинский университет, № 2004103178/14; заявл. 04.02.2004; опубл. 27.05.2007, Бюл. № 15. 6 с.
7. Патент 2807147 РФ, МПК С1 А61В 8/00 (2006.01), А61В 17/24 (2006.01). Способ определения состоятельности перемещаемого лоскута слизистой оболочки перегородки носа / Тухбатуллин М.Г., Гилялов М.Н., Кормилина А.Р. и др.; заявитель и патентообладатель ГАУЗ РКБ Минздрава Татарстана, № 2022130973; заявл. 28.11.2022; опубл. 09.11.2023, Бюл. № 31. 13 с.
8. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. Клиническая ринология. 3-е изд., доп. М.: МИА, 2017. 750 с.
9. Харченко В.В. Морфология сосудов притока различных зон слизистой оболочки носа // Российская ринология. 2003. № 2. С. 19.
10. Riederer A., Fischer A., Knipping S. et al. Basic innervation pattern and distribution of classic autonomic neurotransmitters in human nasal mucosal vasculature. *Laryngoscope*, 1996, vol. 106, no. 3(1), p. 286.
11. Sapmaz E., Toplu Y., Somuk B.T. A new classification for septal perforation and effect soft treatment methods on quality of life. *Braz J Otorhinolaryngol.*, 2019, no. 6, pp. 716–723.

КОРМИЛИНА АЛСУ РИФКАТОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры ультразвуковой диагностики, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; врач отделения ультразвуковых исследований № 1, Республиканская клиническая больница, Россия, Казань (alsukormilina@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3549-4421>).

СЕРОВА НАТАЛЬЯ СЕРГЕЕВНА – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент, Российская академия наук; профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Россия, Москва (dr.serova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6697-7824>).

ТУХБАТУЛЛИН МУНИР ГАБДУЛФАТОВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ультразвуковой диагностики, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Россия, Казань (munir.tuhbatullin@tatar.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0055-4746>).

ГИЛЯЛОВ МАРАТ НАИЛЕВИЧ – заведующий отделением оториноларингологии, Республиканская клиническая больница, Россия, Казань (gilyalov_m@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0903-5843>).

Alsu R. KORMILINA, Natalia S. SEROVA, Munir G. TUKHBATULLIN, Marat N. GILYALOV

ULTRASOUND EXAMINATION OF THE KISSELBACH–LITTLE AREA

Key words: ultrasound examination, Kisselbach–Little area, color duplex scanning, blood supply to the nasal cavity.

The arteries supplying the nasal septum and the lateral wall of the nose include vessels that originate from the external carotid artery and the internal carotid artery. Endonasal mucosal pedicle flaps located in the upper parts of the nasal cavity can be used for plastic surgery on the nasal septum. The main flaps are supplied with blood by the terminal branches of the cuneiform-palatine artery and the anterior ethmoid artery, these same branches are involved in the formation of Kisselbach–Little area in the lower third of the nasal cavity.

The aim of the study was to study the opportunities of ultrasound examinations of Kisselbach–Little area in predicting viability of relocatable endonasal mucosal flaps to close the perforated foramen of the nasal septum.

Materials and methods. In 2022–2025, 56 subjects were examined at the Autonomous Public Health Care Institution «Republican Clinical Hospital» under the Health Ministry of the Republic of Tatarstan, 20 of them had no pathology of the nasal septum (control group), 36 had perforation of the nasal septum (20 women, 16 men aged 18 to 52 years). Ultrasound examination of Kisselbach–Little area was performed using SUPERSONIC AIXPLORER (France) and RESONA 7 (Mindreuil, China) scanners with linear sensors with a frequency of 10–16 MHz. Duplex color scanning revealed a network of blood vessels above, near and below the perforated foramen of the nasal septum. The maximum and minimum blood flow rates and the resistance index in the arterial vessels of Kisselbach–Little area were determined.

Results. In control group subjects, maximum blood flow velocity in the arterial vessels of Kisselbach–Little area reached 15–35 cm/s, the resistance index was 0.5–0.59 units. A decrease in the maximum blood flow velocity (less than 15 cm/s) and an increase in the resistance index (more than 0.59 units) are significantly associated with an increased risk of necrosis of the displaced endonasal flap to close the perforated foramen of the nasal septum.

Conclusions. Ultrasound examination in color duplex scanning mode makes it possible to determine the hemodynamic parameters of arterial vessels in Kisselbach–Little area. Hemodynamic parameters of arterial vessels in Kisselbach–Little area make it possible to assess the blood supply to potentially displaced endonasal mucosal flaps to close the perforated foramen of the nasal septum and predict their engraftment.

References

1. Avedisyan V.E. *K voprosu klinicheskoi anatomii sosudistogo rusla polosti nosa* [On the subject of clinical anatomy of the vascular nasal half-throat]. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii*, 2007, no. 5, pp. 58–59.
2. Belousov A.E. *Funktsional'naya rinoplastika. Ocherki plasticheskoi khirurgii: v 3 t.* [Functional rhinoplasty. Essays on Plastic Surgery: 3 vols.]. St. Petersburg, 2010, vol. 2, 512 p.

3. Elizar'ev V.V., Savel'eva E.E. *Sravnitel'naya otsenka krovosnabzheniya slizistoi peregorodki nosa posle septoplastiki s ispol'zovaniem dvukh vidov intranasal'nykh splintov* [Comparative assessment of blood supply to the nasal septal mucosa after septoplasty using two types of intranasal splints]. *Ural'skii meditsinskii zhurnal*, 2020, no. 1, pp. 101–104.
4. Lelyuk V.G., Lelyuk S.E. *Ul'trazvukovaya angiologiya* [Ultrasound angiolog]. Moscow, 2003, 322 p.
5. Moldavskaya A.A., Khrappo N.S., Levitan B.N., Petrov V.V. *Osobennosti organizatsii slizistoi obolochki i sosudistoi sistemy polosti nosa: Morfo-funktsional'nye i klinicheskie aspekty (obzor)* [Features of the organization of the mucous membrane and vascular system of the nasal cavity: Morpho-functional and clinical aspects (review)]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*, 2006, no. 5, pp. 18–22.
6. Mosikhin S.B., Baranova E.A. *Sposob diagnostiki gemodinamiki polosti nosa* [Method for diagnosing hemodynamics of the nasal cavity]. Patent RF, no. 2299686.
7. Tukhbatullin M.G., Gilyalov M.N., Kormilina A.R. et al. *Sposob oprede-leniya sostoyatel'nosti peremeshchaemogo loskuta slizistoi obolochki peregorodki nosa* [A method for determining the consistency of a removable flap of the nasal septal mucosa]. Patent RF, no. 2807147.
8. Piskunov G.Z., Piskunov S.Z. *Klinicheskaya rinologiya. 3-e izd., dop.* [Clinical rhinology. 3rd ed.]. Moscow, MIA Publ., 2017, 750 p.
9. Kharchenko V.V. *Morfologiya sosudov pritoka razlichnykh zon slizistoi obolochki nosa* [Morphology of inflow vessels of different zones of the nasal mucosa]. *Rossiiskaya rinologiya*, 2003, no. 2, p. 19.
10. Riederer A., Fischer A., Knipping S. et al. Basic innervation pattern and distribution of classic autonomic neurotransmitters in human nasal mucosal vasculature. *Laryngoscope*, 1996, vol. 106, no. 3(1), p. 286.
11. Sapmaz E., Toplu Y., Somuk B.T. A new classification for septal perforation and effect softreatment methods on quality of life. *Braz J Otorhinolaryngol.*, 2019, no. 6, pp. 716–723.

ALSU R. KORMILINA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Ultrasound Diagnostics, Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Doctor, Department of Ultrasound No 1, Republican Clinical Hospital, Russia, Kazan (alsukormilina@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3549-4421>).

NATALIA S. SEROVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences; Professor, Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy of the N.V. Sklifosovsky, Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Russia, Moscow (dr.serova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6697-7824>).

MUNIR G. TUKHBATULLIN – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Ultrasound Diagnostics, Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Russia, Kazan (munir.tukhatullin@tatar.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0055-4746>).

MARAT N. GILYALOV – Head of the Otorhinolaryngology Department, Republican Clinical Hospital, Russia, Kazan (gilyalov_m@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0903-5843>).

Формат цитирования: Ультразвуковое исследование зоны Киссельбаха–Литтла [Электронный ресурс] / А.Р. Кормилина, Н.С. Серова, М.Г. Тухбатуллин, М.Н. Гилялов // *Acta medica Eurasica*. 2025. № 2. С. 24–30. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2025/2/3>. DOI: 10.47026/2413-4864-2025-2-24-30.

О.С. ТАСАКОВА, Н.Н. ГОЛУБЦОВА, А.Г. ГУНИН

ТИОРЕДОКСИНОВАЯ АНТИОКСИДАНТНАЯ СИСТЕМА И РЕПЛИКАТИВНОЕ СТАРЕНИЕ ФИБРОБЛАСТОВ – АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ И РОЛИ В КОЖЕ ЧЕЛОВЕКА*

Ключевые слова: дерма, фибробласты, тиоредоксин, тиоредоксин-редуктаза, тиоредоксинсвязывающий протеин, старение.

Одним из ключевых звеньев защиты клетки от окислительного повреждения является тиоредоксиновая система, включающая тиоредоксин, тиоредоксин-редуктазу и тиоредоксинсвязывающий протеин. Убедительных данных, подтверждающих роль окислительного стресса в развитии естественного старения, на сегодняшний день нет, поэтому данное направление исследований сохраняет свою актуальность.

Цель исследования – проанализировать взаимосвязь возрастных изменений экспрессии белков системы тиоредоксина и активности пролиферации фибробластов дермы в период внутриутробного развития и естественного старения кожи человека.

Материалы и методы. Материалами исследования были аутопсии кожи плодов и людей обоих полов. Иммуногистохимия использовалась для идентификации экспрессии тиоредоксина, тиоредоксин-редуктазы, тиоредоксинсвязывающего протеина и ядерного антигена пролиферирующих клеток.

Результаты. Во внутриутробный период содержание фибробластов с ИГХ-выявляемыми белками системы тиоредоксина составляет не более 2%, в то время как около половины дермальных фибробластов экспрессируют PCNA. По всей видимости, в коже плодов тиоредоксиновая система не оказывает влияния на пролиферацию фибробластов дермы. Сразу после рождения и до 85 лет доля фибробластов дермы, содержащих белки системы тиоредоксина, достоверно увеличивается ($p < 0,05$). Возрастное увеличение числа фибробластов с положительной окраской на тиоредоксин можно рассматривать в качестве адаптационного процесса в ответ на появление в клетках субстратов тиоредоксина. Однако прогрессивное нарастание влияния тиоредоксиновых белков в дерме от рождения до 85 лет в целом обратно пропорционально пролиферативной активности фибробластов. Тем не менее, вероятно, в каждый возрастной период имеет значение соотношение тиоредоксиновых белков в дермальных фибробластах, которое является решающим для регуляции пролиферации/апоптоза основных клеток дермы.

Выводы. 1. Репликативное старение фибробластов дермы человека обратно коррелирует с экспрессией белков тиоредоксинового комплекса. 2. Во внутриутробный период наблюдается наиболее интенсивная пролиферация фибробластов дермы, не регулируемая тиоредоксин-опосредованными механизмами. 3. Увеличение экспрессии белков системы тиоредоксина в постнатальный период совпадает со снижением пролиферативной активности фибробластов дермы. 4. Результативный эффект тиоредоксиновой системы на пролиферацию в каждый возрастной период связан с активностью компонентов системы тиоредоксина в фибробласте.

Введение. Способность клетки регулировать концентрацию активных форм кислорода (АФК) является определяющим продолжительность жизни фактором. Однако есть мнение, что системы антиоксидантной защиты недостаточно эффективны и клетки постоянно подвергаются окислительному стрессу. Убедительных данных, подтверждающих роль окислительного стресса

* Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-00374, <https://rscf.ru/project/22-25-00374>.

в развитии естественного старения, на сегодняшний день нет, поэтому данное направление исследований сохраняет свою актуальность.

Одним из ключевых звеньев защиты клетки от окислительного повреждения является тиоредоксиновая система [15], включающая тиоредоксин (TRX), тиоредоксин-редуктазу (TRXR) и тиоредоксинсвязывающий протеин (TRXR-IP). Не вызывает сомнений связь тиоредоксинзависимой системы с ростом, пролиферацией и апоптозом. Многочисленные литературные сведения демонстрируют активирующее влияние тиоредоксина на пролиферацию и угнетающее – на апоптоз [8, 13]. Большой уровень тиоредоксина обнаруживается практически во всех изученных опухолях – тканях с высокой пролиферативной активностью. Гиперэкспрессия тиоредоксина характерна для опухолевых тканей головного мозга, молочной железы, легких, полости рта и языка [9, 11]. Увеличение синтеза тиоредоксина способствует активации пролиферации клеток различных опухолей [5].

Данные по тиоредоксин-редуктазе показывают, что она способствует пролиферации тканей и ингибированию апоптоза [16]. Блокирование тиоредоксин-редуктазы имеет обратный эффект. Блокаторы тиоредоксин-редуктазы используются для лечения онкологических заболеваний [2]. В клетках млекопитающих были идентифицированы две основные изоформы TRX/ TRXR: TRX1/ TRXR1 в цитозоле и ядре и TRX2/ TRXR2 в митохондриях [3]. Хотя TRXR1 и TRXR2 млекопитающих локализованы в отдельных регионах клетки, их каталитические процессы похожи [18]. Многочисленные клинические наблюдения и лабораторные исследования показали, что дисфункция TRXR тесно связана с возникновением и прогрессированием таких заболеваний, как рак и нейродегенерация [4].

Имеющиеся сведения по тиоредоксинсвязывающему протеину однозначно свидетельствуют о том, что он тормозит пролиферацию и активирует апоптоз [6], следовательно, есть основание предполагать, что в процессе развития и естественного старения важным звеном является согласованная функция белков, составляющих тиоредоксин-опосредованную антиоксидантную систему защиты.

Активация фибробластов является ключевым событием в процессе нормального восстановления тканей кожи после травматического повреждения [17]. Кроме того, фибробласты определяют не только регенеративные изменения в коже, но и возрастные превращения, ассоциированные с количеством, пролиферативным потенциалом и биосинтетической активностью этих клеток. Десятилетия наблюдений *in vitro* дали основание считать, что фибробласты также могут способствовать врожденной иммунной защите [7]. Иммунодействующие фибробласты играют ключевую роль во врожденном иммунном ответе кожи [1]. Фибробласты играют важную роль и в развитии некоторых патологических процессов, включая рак, где они составляют часть стромы опухоли и секретируют различные факторы роста и цитокины, которые влияют на рост опухоли и метастазирование [12]. В отношении кожи, являющейся барьерным органом, который напрямую демонстрирует результаты повреждающего действия эндо- и экзогенных факторов в течение жизни человека появлением видимых признаков старения, изучение роли системы тиоредоксина является на сегодняшний день актуальной, но так и не решенной задачей.

Цель исследования – проанализировать взаимосвязь возрастных изменений экспрессии белков системы тиоредоксина и активности пролиферации

фибробластов дермы в период внутриутробного развития и естественного старения кожи человека.

Материалы и методы. Материалами исследования были кожные фрагменты, взятые с нижней части передней поверхности шеи у 124 людей обоих полов при патологоанатомическом исследовании в БУ «Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы» Минздрава Чувашии (Протокол локального этического комитета № 4 от 15.11.2021).

Иммуногистохимия использовалась для идентификации экспрессии тиоредоксина, тиоредоксин-редуктазы, тиоредоксинсвязывающего протеина и ядерного антигена пролиферирующих клеток в аутопсиях кожи человека. Образцы органа фиксировали, заливали парафином и делали срезы толщиной 3–5 мкм с помощью микротомы Thermo Fisher Scientific HM 340E. Депарафинированные срезы кожи промывали в 3%-й перекиси водорода в течение 10 мин для блокирования эндогенной пероксидной активности, а также в воде и TBS-буфере. После срезы инкубировали с первичными антителами к тиоредоксину (GeneTex, 1:50), тиоредоксин-редуктазе (GeneTex, 1:50), тиоредоксинсвязывающему протеину (Novus Biologicals, 1:50) и ядерному антигену пролиферирующих клеток (AbD Serotec, 1:100) в течение ночи. Затем инкубировали с соответствующими вторичными антителами, контрастно окрашивали ядра гематоксилином, дегидратировали и монтировали в соответствии с инструкциями производителя. Структуры, содержащие белки системы тиоредоксина и ядерный антиген пролиферирующих клеток, положительно окрашивались в коричневый цвет, ядра докрашивали гематоксилином. Окрашенные срезы фотографировали в трех полях зрения с помощью микроскопа Nikon Eclipse 200, цифровой камеры DS-Ri2, персонального компьютера и программы NIS-Elements Br (Nikon, Япония). В каждом случае рассчитывали отношение числа положительно окрашенных фибробластов к общему числу фибробластов на 1 мм² площади дермы. Полученное значение выражали в процентах. После количественных измерений проводили дешифровку образцов, в результате было выделено 5 групп по возрастному принципу: группа 1 – образцы кожи плодов от 20 до 40 недель внутриутробного развития, группа 2 – образцы кожи людей от рождения до 20 лет, группа 3 – образцы кожи людей от 21 до 40 лет, группа 4 – от 41 до 60 лет и группа 5 – от 61 до 85 лет.

Статистический метод применяли для расчета средних арифметических величин (M) и их стандартных ошибок (m). Достоверность отличий между содержанием положительно окрашенных фибробластов в разных возрастных группах оценивали по t -критерию Стьюдента. Достоверными считали отличия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты получены при анализе большого массива количественных данных о численности и распределении иммунопозитивных и иммунонегативных фибробластов кожи людей в широком возрастном диапазоне от 20 нед. гестации до 85 лет, что позволяет рассуждать о закономерностях развития кожи в период антенатального и постнатального роста, физиологической регенерации, старения и роли белков системы тиоредоксина в указанных процессах.

В группе 1, объединяющей образцы кожи плодов 20–40 нед. внутриутробного развития, для фибробластов кожи была характерна наименьшая экспрессия белков системы тиоредоксина (рис. 1, а), при этом содержание фибробластов с ИГХ-выявляемыми белками системы тиоредоксина не превышало 2%.

В то же время около половины дермальных фибробластов плодов экспрессировали ядерный антиген пролиферирующих клеток (рис. 2, а и г). По всей видимости, в фибробластах кожи плодов тиоредоксин-опосредованные механизмы не вовлечены в регуляцию пролиферативной активности фибробластов.

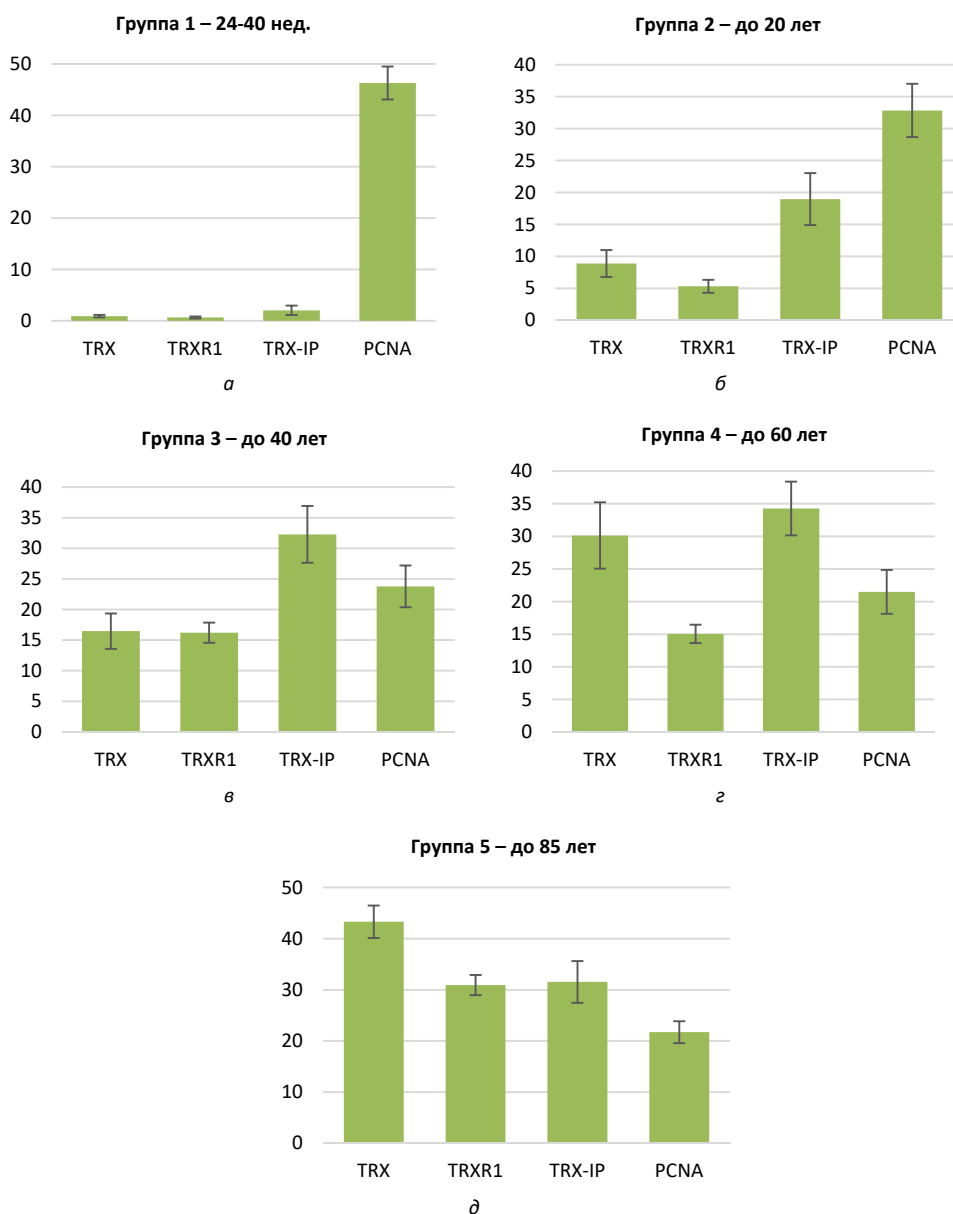


Рис. 1. Изменение доли фибробластов, имеющих положительное ИГХ-окрашивание к маркерам системы тиоредоксина и пролиферации (по оси ординат – доля иммунопозитивных фибробластов по отношению к общей численности фибробластов дермы для каждого возрастного периода, %)

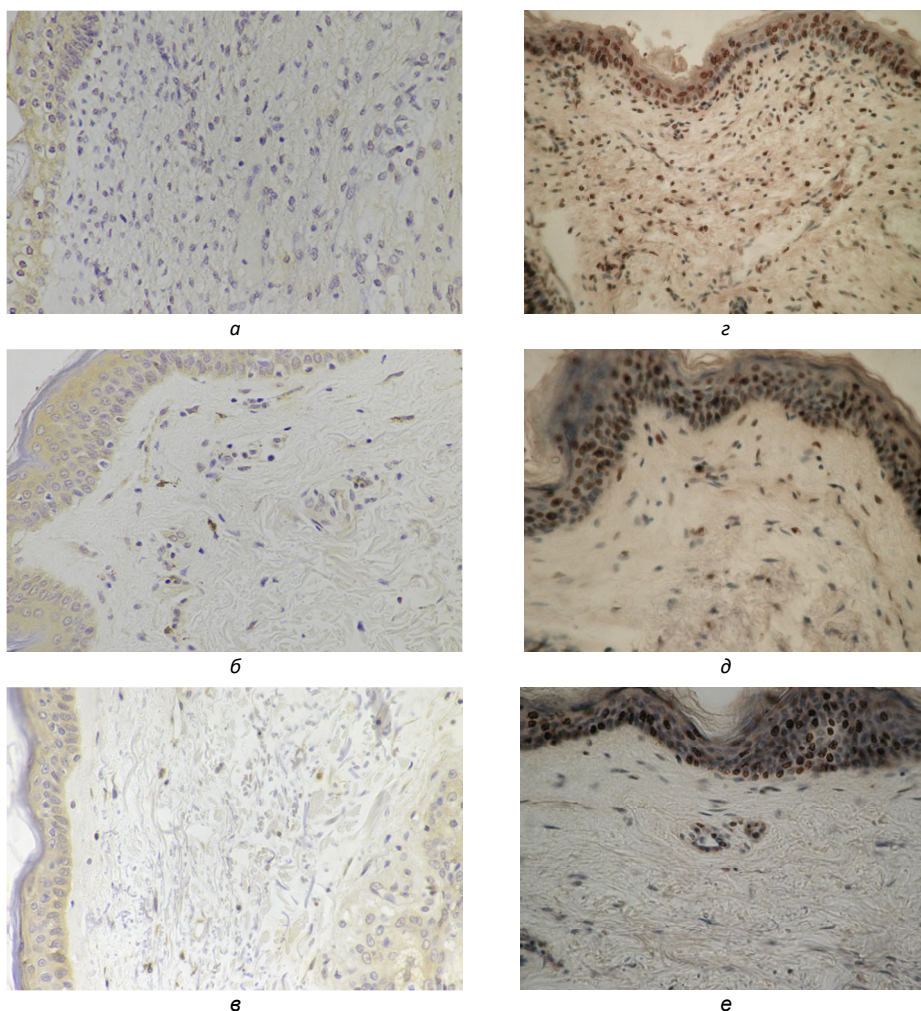


Рис. 2. Результаты иммуногистохимического окрашивания на тиоредоксин (а–с) и ядерный антиген пролиферирующих клеток (д–е):
а и д – данные группы 1 (от 20 до 40 нед. внутриутробного развития);
б и е – данные группы 3 (от 21 до 40 лет);
в и ф – данные группы 5 (от 61 до 85 лет). Ув. $\times 400$

В возрастной группе 2, в которую вошли фрагменты кожи людей от рождения до 20-летнего возраста, доля TRX+ фибробластов превышала значение, характерное для антенатального периода, в 10 раз, а доля TRXR1+ и TRXR-IP+ фибробластов – в 9 раз ($p < 0,05$) (рис. 1, б). Указанные изменения сопровождалось снижением доли пролиферирующих фибробластов кожи до 32%. Увеличение содержания фибробластов, экспрессирующих белки системы тиоредоксина, наблюдаемое сразу после рождения, происходит вследствие повышения в клетках содержания субстратов тиоредоксина, в том числе АФК. Это предположение согласуется с литературными данными, которые демонстрируют возрастное увеличение содержания компонентов системы тиоредоксина и возрастание уровня активных метаболитов кислорода в различных

тканях, включая дерму [10]. Среди изученных белков-тиоредоксинов в этой возрастной группе превалирует TRXR-IP, что оказывает влияние на сдвиг процессов пролиферации/апоптоза в сторону апоптоза.

По результатам нашего исследования в группе 3, объединяющей образцы кожи 21–40-летних, было отмечено увеличение доли TRX+ фибробластов в 1,8 раза, доли TRXR1+фибробластов – в 3 раза и доли TRXR-IP+ фибробластов – в 1,7 раза ($p < 0,05$) по отношению к предыдущему возрастному периоду (рис. 1, е), при этом сохранилась тенденция преобладания экспрессии TRXR-IP. Как известно из литературы, увеличение содержания тиоредоксинсвязывающего протеина приводит к торможению их роста и пролиферации [14], как следствие, наблюдалось уменьшение экспрессии ядерного антигена пролиферирующих клеток и уменьшение доли PCNA+ фибробластов в 1,4 раза (рис. 2, б и д).

В группе 4 (41–60 лет) и в группе 5 (61–85 лет) было выявлено нарастание содержания TRX+ фибробластов в 1,8 и 1,4 раза соответственно (рис. 1, г и д), что создало условия для стимулирования пролиферации. Однако недостаточная активность TRXR1 в данном возрастном сегменте не позволила восстановить весь окисленный тиоредоксин. Вместе с тем до 60-летнего возраста определяется по-прежнему много TRX-IP+ фибробластов. Все это приводит к преобладанию процессов апоптоза над пролиферацией фибробластов дермы 41–60-летних, и экспрессия PCNA в коже продолжается снижаться. Результаты исследования позволяют предположить, что низкая активность тиоредоксин-редуктазы, наблюдаемая от 20 до 60-летнего возраста, приводит к необратимым изменениям в популяции фибробластов, связанным с их репликативным старением. Поэтому наступающее с 60 лет возрастание активности тиоредоксин-редуктазы и уровня тиоредоксина (рис. 1, д и рис. 2, в и е) не может вновь способствовать активации пролиферации фибробластов и увеличению численности их популяции в дерме.

Таким образом, результаты проведенных исследований и данные литературы показывают, что тиоредоксин и тиоредоксин-редуктаза активируют пролиферативные процессы в тканях, тиоредоксинсвязывающий протеин способствует угнетению пролиферации. Прогрессивное нарастание влияния тиоредоксиновых белков в дерме от рождения до 85 лет в целом обратно пропорционально пролиферативной активности фибробластов, но в каждый возрастной период имеет значение соотношение тиоредоксиновых белков в дермальных фибробластах, которое является решающим для регуляции пролиферации/апоптоза основных клеток дермы. Представленная работа является первой, которая продемонстрировала роль тиоредоксиновой системы в регуляции развития и естественного старения кожи человека.

Выводы: 1. Репликативное старение фибробластов дермы человека обратно коррелирует с экспрессией белков тиоредоксинового комплекса. 2. Во внутриутробный период наблюдается наиболее интенсивная пролиферация фибробластов дермы, не регулируемая тиоредоксин-опосредованными механизмами. 3. Увеличение экспрессии белков системы тиоредоксина в постнатальный период совпадает со снижением пролиферативной активности фибробластов дермы. 4. Результативный эффект тиоредоксиновой системы на пролиферацию в каждый возрастной период связан с активностью компонентов системы тиоредоксина в фибробласте.

Литература

1. Кожа и иммунная система (обзор литературы) / Ю.А. Кузьмин, Ж.Б. Испаева, Г.Н. Маегаева и др. // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2019. № 2. С. 296–300.
2. Budak B., Kalin S.N., Yarpca O.E. Antiproliferative, antimigratory, and apoptotic effects of difractal and vulpinic acids as thioredoxin reductase 1 inhibitors on cervical cancer. *Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharmacol.*, 2023, vol. 397, pp. 1525–1535.
3. Cai W., Zhang L., Song Y. et al. Small molecule inhibitors of mammalian thioredoxin reductase. *Free Radic. Biol. Med.*, 2012, vol. 52, pp. 257–265.
4. Chupakhin E., Krasavin M. Thioredoxin reductase inhibitors: Updated patent review (2017–present). *Expert Opin. Ther. Pat.*, 2021, vol. 31, pp. 745–758.
5. Cui X.Y., Park S.H., Park W.H. Auranofin inhibits the proliferation of lung cancer cells via necrosis and caspase-dependent apoptosis. *Oncol. Rep.*, 2020, vol. 44, pp. 2715–2724.
6. Dagdeviren S., Lee R.T., Wu N. Physiological and pathophysiological roles of thioredoxin interacting protein: A perspective on redox inflammation and metabolism. *Antioxid. Redox Signal.*, 2023, vol. 38, no. 4–6, pp. 442–460.
7. Davidson S., Coles M., Thomas T. et al. Fibroblasts as immune regulators in infection, inflammation and cancer. *Nat. Rev. Immunol.*, 2021, vol. 21, no. 11, pp. 704–717.
8. Garcia-Hernandez B., Moran J. Txnip expression promotes JNK-mediated neuronal death in response to reactive oxygen species. *Front. Mol. Neurosci.*, 2023, vol. 16, 1210962.
9. Hasan A.A., Kalinina E., Tatarskiy V., Shtil A. The Thioredoxin System of Mammalian Cells and Its Modulators. *Biomedicines*, 2022, vol. 10, no. 7, p. 1757.
10. Jankovic A., Saso L., Korac A., Korac B. Relation of redox and structural alterations of rat skin in the function of chronological aging. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2019, vol. 2019, 2471312.
11. Jia J.J., Geng W.-S., Wang Z.-Q. et al. The role of thioredoxin system in cancer: strategy for cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol.*, 2019, vol. 84, no. 3, pp. 453–470.
12. Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer. *Nat. Rev. Cancer.*, 2016, vol. 16, pp. 582–598.
13. Liu X., Dong X., Hu Y., Fang Y. Identification of thioredoxin-1 as a biomarker of lung cancer and evaluation of its prognostic value based on bioinformatics analysis. *Front. Oncol.*, 2023, vol. 13, 1080237.
14. Liu Y., Xue N., Zhang B. et al. Role of thioredoxin-1 and its inducers in human health and diseases. *Europ. J. Pharmacol.*, 2022, vol. 919, 174756.
15. Liu Z. Antioxidant activity of the thioredoxin system. *Biophys. Rep.*, 2023, vol. 9, no. 1, pp. 26–32.
16. Oberacker T., Kraft L., Schanz M. et al. The importance of thioredoxin-1 in health and disease. *Antioxidants (Basel)*, 2023, vol. 12, no. 5, p. 1078.
17. Schuster R., Rockel J. S., Kapoor M., Hinz B. The inflammatory speech of fibroblasts. *Immunol Rev.*, 2021, vol. 302, no. 1, pp. 126–146.
18. Zhang J., Zhang B., Li X. et al. Small molecule inhibitors of mammalian thioredoxin reductase as potential anticancer agents: An update. *Med. Res. Rev.*, 2019, vol. 39, pp. 5–39.

ТАСАКОВА ОЛЬГА СЕРГЕЕВНА – врач-кардиолог кардиологического отделения № 3, Республиканский кардиологический диспансер, Россия, Чебоксары (olya.tasakova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2089-2205>).

ГОЛУБЦОВА НАТАЛЬЯ НИКОЛАЕВНА – доктор биологических наук, доцент, заведующая кафедрой общей и клинической морфологии и судебной медицины, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (golubnata@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5436-1333>).

ГУНИН АНДРЕЙ GERMAHOVICH – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии имени Г.М. Воронцовой, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (drgunin@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8383-5190>).

Olga S. TASAKOVA, Natalya N. GOLUBTSOVA, Andrei G. GUNIN

THIOREDOXIN ANTIOXIDANT SYSTEM AND REPLICATIVE AGING OF FIBROBLASTS – ANALYSIS OF INTERCONNECTION AND ROLE IN HUMAN SKIN

Key words: dermis, fibroblasts, thioredoxin, thioredoxin reductase, thioredoxin-binding protein, aging.

One of the key components of cell protection against oxidative damage is the thioredoxin system, which includes thioredoxin, thioredoxin reductase, and thioredoxin-binding protein.

To date, there is no convincing evidence confirming the role of oxidative stress in the development of natural aging, so this area of research remains relevant.

The aim of the study was to analyze the relationship between age-related changes in the expression of thioredoxin system proteins and the proliferation activity of dermal fibroblasts during intrauterine development and natural aging of human skin.

Material and methods. The research material was autopsies of fetal skin and of people of both sexes. Immunohistochemistry was used to identify the expression of thioredoxin, thioredoxin reductase, thioredoxin-binding protein and proliferating cell nuclear antigen.

Results. In the intrauterine period, the content of fibroblasts with IHC-detectable proteins of the thioredoxin system is no more than 2%, while about half of dermal fibroblasts express PCNA. Apparently, the thioredoxin system in fetal skin has no effect on proliferation of dermal fibroblasts. Immediately after birth and up to 85 years of age, the proportion of dermal fibroblasts containing proteins of the thioredoxin system increases significantly ($p < 0.05$). The age-related increase in the number of fibroblasts with a positive thioredoxin stain can be considered as an adaptive process in response to the appearance of thioredoxin substrates in cells. However, progressive increase in the effect of thioredoxin proteins in the dermis from birth to 85 years of age is generally inversely proportional to the proliferative activity of fibroblasts. Nevertheless, it is likely that the ratio of thioredoxin proteins in dermal fibroblasts is important in each age period, which is crucial for regulating proliferation/apoptosis of the main dermis cells.

Conclusions. 1. The replicative aging of human dermal fibroblasts is inversely correlated with the expression of thioredoxin complex proteins. 2. In the intrauterine period, the most intense proliferation of dermal fibroblasts is observed, which is not regulated by thioredoxin-mediated mechanisms. 3. An increase in the expression of thioredoxin system proteins in the postnatal period coincides with a decrease in the proliferative activity of dermal fibroblasts. 4. The useful effect of the thioredoxin system on proliferation in each age period is associated with the activity of the thioredoxin system components in a fibroblast.

Литература

1. Kuz'min Yu.A., Ispaeva Zh.B., Maemgenova G.N. et al. *Kozha i immunnaya sistema (obzor literatury)* [The skin and immune system (literature review)]. *Vestnik Kazakhskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta*, 2019, no. 2, pp. 296–300.
2. Budak B., Kalin S.N., Yapca O.E. Antiproliferative, antimigratory, and apoptotic effects of diffractaic and vulpinic acids as thioredoxin reductase 1 inhibitors on cervical cancer. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 2023, vol. 397, pp. 1525–1535.
3. Cai W., Zhang L., Song Y. et al. Small molecule inhibitors of mammalian thioredoxin reductase. *Free Radic. Biol. Med.*, 2012, vol. 52, pp. 257–265.
4. Chupakhin E., Krasavin M. Thioredoxin reductase inhibitors: Updated patent review (2017-present). *Expert Opin. Ther. Pat.*, 2021, vol. 31, pp. 745–758.
5. Cui X.Y., Park S.H., Park W.H. Auranofin inhibits the proliferation of lung cancer cells via necrosis and caspase-dependent apoptosis. *Oncol. Rep.*, 2020, vol. 44, pp. 2715–2724.
6. Dagdeviren S., Lee R.T., Wu N. Physiological and pathophysiological roles of thioredoxin interacting protein: A perspective on redox inflammation and metabolism. *Antioxid. Redox Signal.*, 2023, vol. 38, no. 4–6, pp. 442–460.
7. Davidson S., Coles M., Thomas T. et al. Fibroblasts as immune regulators in infection, inflammation and cancer. *Nat. Rev. Immunol.*, 2021, vol. 21, no. 11, pp. 704–717.
8. Garcia-Hernandez B., Moran J. Txnip expression promotes JNK-mediated neuronal death in response to reactive oxygen species. *Front. Mol. Neurosci.*, 2023, vol. 16, 1210962.
9. Hasan A.A., Kalinina E., Tatarskiy V., Shtil A. The Thioredoxin System of Mammalian Cells and Its Modulators. *Biomedicines*, 2022, vol. 10, no. 7, p. 1757.
10. Jankovic A., Saso L., Korac A., Korac B. Relation of redox and structural alterations of rat skin in the function of chronological aging. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2019, vol. 2019, 2471312.
11. Jia J.J., Geng W.-S., Wang Z.-Q. et al. The role of thioredoxin system in cancer: strategy for cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol.*, 2019, vol. 84, no. 3, pp. 453–470.
12. Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer. *Nat. Rev. Cancer.*, 2016, vol. 16, pp. 582–598.
13. Liu X., Dong X., Hu Y., Fang Y. Identification of thioredoxin-1 as a biomarker of lung cancer and evaluation of its prognostic value based on bioinformatics analysis. *Front. Oncol.*, 2023, vol. 13, 1080237.
14. Liu Y., Xue N., Zhang B. et al. Role of thioredoxin-1 and its inducers in human health and diseases. *Europ. J. Pharmacol.*, 2022, vol. 919, 174756.
15. Liu Z. Antioxidant activity of the thioredoxin system. *Biophys. Rep.*, 2023, vol. 9, no. 1, pp. 26–32.

16. Oberacker T., Kraft L., Schanz M. et al. The importance of thioredoxin-1 in health and disease. *Antioxidants (Basel)*, 2023, vol. 12, no. 5, p. 1078.
17. Schuster R., Rockel J. S., Kapoor M., Hinz B. The inflammatory speech of fibroblasts. *Immunol Rev.*, 2021, vol. 302, no. 1, pp. 126–146.
18. Zhang J., Zhang B., Li X. et al. Small molecule inhibitors of mammalian thioredoxin reductase as potential anticancer agents: An update. *Med. Res. Rev.*, 2019, vol. 39, pp. 5–39.

OLGA S. TASAKOVA – Cardiologist, Cardiology Department No. 3, Republican Cardiology Dispensary, Russia, Cheboksary (olya.tasakova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2089-2205>).

NATALYA N. GOLUBTSOVA – Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Head of the Department of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (golubnata@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5436-1333>).

ANDREI G. GUNIN – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology named after G.M. Vorontzova, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (drgunin@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1519-2319>).

Формат цитирования: Тасакова О.С., Голубцова Н.Н., Гунин А.Г. Тиоредоксиновая антиоксидантная система и репликативное старение фибробластов – анализ взаимосвязи и роли в коже человека [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica*. 2025. № 2. С. 31–39. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2025/2/4>. DOI: 10.47026/2413-4864-2025-2-31-39.

УДК 615.031
ББК P52.81

Р.М. ТЕРМУЛАЕВА, К.Д. БЛИНОВ, Д.Е. ТИМОШКИН, Е.В. БЛИНОВА,
И.А. ГРОМОВА, Д.О. ШМАТОК, А.С. ПИРОЖКОВ, Н.Д. БУНЯТЯН

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПОСЛЕ РЕПЕРFUЗИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ФОРМАМИ ПРОИЗВОДНЫХ ТАУРИНА

Ключевые слова: головной мозг, реперфузия, окклюзия, отек, ишемия, нимодипин, цитокины, таурин.

Исход реперфузионной терапии острого нарушения мозгового кровообращения во многом зависит от сохранения жизнеспособности клеток зоны пенумбры. В настоящее время в мире широко изучается роль соединений природного происхождения в качестве регуляторов метаболических процессов в центральной нервной системе.

Цель исследования – определить фармакологический потенциал двух металлосодержащих соединений амино- и кетокислоты в виде жидкой лекарственной формы по коррекции метаболических нарушений головного мозга крыс, вызванных церебральной ишемией и последующей реперфузией.

Материалы и методы. Исследование было выполнено на 72 самцах половозрелых крыс линии Wistar. У всех животных воспроизводили острую ишемию головного мозга путем внутрипросветного введения микрофиламента с последующей реперфузией. Все животные случайным образом были разделены на 4 группы, каждая из которых включала по 18 крыс. Животные первой группы (контроль) получали 0,9%-й раствор хлорида натрия за 10 мин до моделирования острой ишемии и за 10 мин до восстановления мозгового кровотока; животные второй группы – жидкую лекарственную форму – 2%-й раствор ЛХТ–317 (магния бис-2-ацетаминотансульфоноат) внутривенно в дозе 12,5 мг/кг; животные третьей группы – жидкую лекарственную форму – 2%-й раствор ЛХТ–318 (цинковая соль 2-аминоэтансульфоновой кислоты) в разовой дозе 29 мг/кг, в четвертой группе крысам вводили внутривенно нимодипин в дозе 0,8 мг/кг. Через 3, 24 и 48 ч после восстановления мозговой перфузии крыс выводили из эксперимента, извлекали головной мозг. Уровень отека головного мозга определяли путем измерения веса контрлатеральных полушарий и последующим 24-часовым высушиванием ткани при температуре 110°C с вычислением доли жидкости в тканях головного мозга в процентах, pH-методом умбеллифероновой флуоресценции по Csiba, тканевую концентрацию ФНО-альфа и интерлейкина 10 – количественным ИФА. Статистический анализ результатов выполняли методами вариационной статистики при сравнении средних величин с вероятностью ошибки не более 5%.

Результаты исследования. У животных контрольной группы спустя сутки после восстановления мозговой перфузии отмечалось нарастание отека тканей головного мозга: к концу наблюдения доля жидкости от общей массы полушария достигала 84,3%. В экспериментальных группах животных, получавших внутривенно жидкие лекарственные формы ЛХТ-3-17 и ЛХТ-318 и нимодипин, данный показатель составил 65,4%, 71,3% и 69,1% соответственно. Ограничение кровоснабжения в зоне ишемии сопровождалось закислением среды и развитием тканевого ацидоза у крыс группы контроля со средним значением pH 6,2. Обе исследуемые жидкие лекарственные формы производных 2-аминоэтансульфоновой кислоты к исходу первых суток наблюдения предотвращали развитие тканевого ацидоза, поддерживая pH правого полушария головного мозга на уровне 6,9–7,1. При измерении тканевой концентрации цитокинов установлена способность исследуемых веществ на 35–45% снижать уровень ФНО-альфа с компенсаторным повышением концентрации интерлейкина 10.

Выводы. В ходе проведения исследования была доказана активность жидких лекарственных форм новых соединений в отношении профилактики реперфузионного отека головного мозга. ЛХТ-317 и ЛХТ-318 в виде 2%-х растворов для инъекций снижают продукцию ФНО-альфа на фоне формирования метаболического ацидоза с повышением pH до 7,1, причем эффект ЛХТ-317 начинался сразу после реперфузии средней мозговой артерии, тогда как действие ЛХТ-318 развивалось через 48 ч после восстановления мозгового кровотока.

Введение. На сегодняшний день церебральный инсульт продолжает оставаться одной из главных причин смертности и инвалидизации населения во всем мире. Своевременная реперфузия ишемизированной области головного мозга (ГМ) с восстановлением нормального кровообращения является одной из тактик лечения. Патологические механизмы формирования острой ишемической атаки и реперфузионного повреждения ГМ имеют схожие черты. Они характеризуются значительным сдвигом внутриклеточных метаболических и электролитных процессов, приводящих к нарушению кальциевого гомеостаза и запуску процесса генерации реактивных форм кислорода, деструкции мембран клеток и в конечном счете клеточной гибели [5]. Дефицит основного нутриента – глюкозы – и кислорода обуславливает переключение церебрального метаболизма в сторону гликолиза с образованием большого количества кислых валентностей, сдвигающих рН поврежденных тканей в сторону метаболического ацидоза, создающего благоприятные условия для реализации некротического пути гибели клеток ЦНС [7]. Закисление среды приводит к замыканию порочного круга: нарушение кальциевого гомеостаза – гиперпродукция активных форм кислорода – повреждение мембран – нарушение энергопродукции – снижение рН [6]. Внутриклеточная аккумуляция ионов кальция и натрия, происходящая вследствие повышения проницаемости поврежденных мембран, приводит к формированию одного из наиболее грозных признаков повреждения головного мозга – его отеку. Набухание клеток сопровождается активацией кальций-зависимого экзоцитоза таурина с помощью транспортера TauT [2, 7]. Восстановление мозговой перфузии повышает выход таурина из клеток ГМ как через потенциал-зависимые хлорные каналы, так и через поврежденную клеточную мембрану [3, 8]. Биологическая роль таурина при этом заключается в стабилизации объема внутриклеточной среды и предотвращении гибели нейронов и клеток глии.

Поскольку таурин – 2-аминоэтансульфоновая кислота – представляет собой естественный регулятор церебрального метаболизма и нейропротектор короткого действия, были разработаны два металлосодержащих соединения таурина пролонгированного действия. Изучению некоторых метаболических эффектов этих веществ в виде жидкой инъекционной лекарственной формы на фоне развивающегося реперфузионного синдрома у животных посвящена настоящая работа.

Цель исследования – определить фармакологический потенциал двух металлосодержащих соединений амино- и кетокислоты в виде 2%-го раствора для инъекций по коррекции метаболических нарушений головного мозга крыс, вызванных церебральной ишемией и последующей реперфузией.

Материалы и методы. Исследование было выполнено на 72 самцах половозрелых крыс линии Wistar, полученных в специализированном питомнике ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства». У всех животных воспроизводили острую ишемию головного мозга с последующей реперфузией. Все животные случайным образом были разделены на 4 группы, каждая из которых включала по 18 крыс. Животные первой группы (контроль) получали 0,9%-й раствор хлорида натрия за 10 мин до моделирования острой ишемии и за 10 мин до восстановления мозгового кровотока; животные второй группы – жидкую лекарственную форму – 2%-й раствор для инъекций соединения ЛХТ–317 (магния бис-2-ацетаминотансульфоноат) внутривенно в дозе 12,5 мг/кг; животные третьей группы –

2%-й раствор для инъекций ЛХТ–318 (цинковая соль 2-аминоэтансульфоновой кислоты) в разовой дозе 29 мг/кг, в четвертой группе крысам вводили внутривенно нимодипин (субстанция с чистотой более 98%, Merck, Sigma-Aldrich, Германия) в дозе 0,8 мг/кг.

Острую окклюзию средней мозговой артерии (ОСМА) моделировали путем эндоваскулярного введения нейлоновой нити (окклюдера) через внутреннюю сонную артерию у животных, находящихся под изофлурановым ветеринарным наркозом. Реперфузия средней мозговой артерии (РСМА) осуществлялась путем извлечения нейлоновой нити из сосуда [3, 4]. Через 3, 24 и 48 ч после осуществления восстановления мозгового кровотока животных выводили из эксперимента по 4 особи в каждой временной точке случайным образом. После извлечения головного мозга ипси- и контрлатеральные полушария иссекали, взвешивали, после чего высушивали в течение суток в термостате при температуре 110°C. Процентную долю жидкости в полушариях ГМ крыс вычисляли по соотношению разницы исходного веса тканей и веса сухого остатка. Значение pH определяли в реакции умбеллифероновой флуоресценции по методу Csiba [1], тканевую концентрацию ФНО-альфа и интерлейкина 10 (ИЛ-10) – количественным иммуноферментным анализом (ИФА) с применением коммерческих тест-систем Cusabio Biotech (Китай) [7]. Полученные результаты после проверки нормальности распределения признака выражали в виде средней и среднеквадратичного отклонения. Межгрупповые сравнения выполняли с помощью теста ANOVA с последующим применением критерия Тьюки.

Результаты исследования и их обсуждение. У животных контрольной группы с острой ОСМА спустя сутки после восстановления мозговой перфузии отмечалось нарастание отека тканей головного мозга: к концу наблюдения доля жидкости от общей массы полушария достигала 84,3%. Полученные результаты, подтверждающие развитие массивного отека головного мозга у крыс с реперфузионным синдромом, проиллюстрированы на рис. 1, 2.

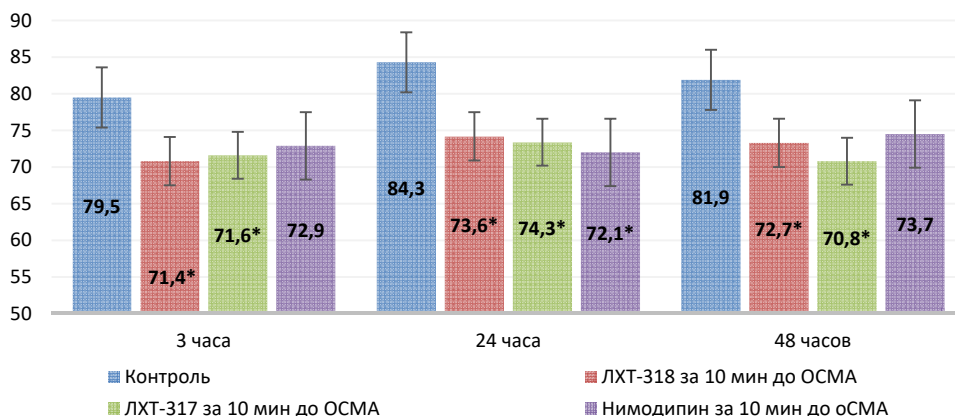


Рис. 1. Влияние внутривенного введения 2%-х растворов для инъекций металлосодержащих соединений 2-аминоэтансульфоновой кислоты и препарата сравнения (за 10 мин до ОСМА) на содержание жидкости в ткани правого полушария головного мозга крыс спустя 3, 24 и 48 ч после формирования РСМА.

Примечание. * Различия при сравнении с контрольной группой статистически значимы при $p < 0,05$ (ANOVA, критерий Тьюки).

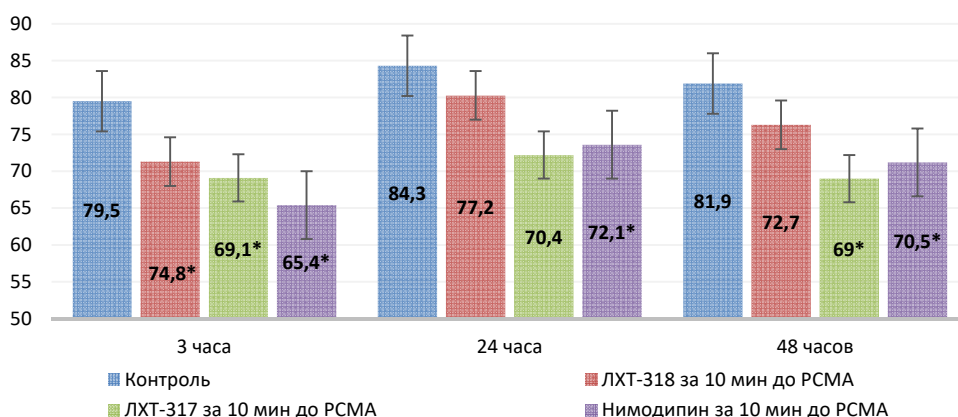


Рис. 2. Влияние внутривенного введения 2%-х растворов для инъекций металлосодержащих соединений 2-аминоэтансульфоновой кислоты и препарата сравнения (за 10 мин до РСМА) на содержание жидкости в ткани правого полушария головного мозга крыс спустя 3, 24 и 48 ч после формирования РСМА.

Примечание. * Различия при сравнении с контрольной группой статистически значимы при $p < 0,05$ (ANOVA, критерий Тьюки).

Введение жидких лекарственных форм исследуемых соединений ЛХТ-317 и ЛХТ-318, а также препарата сравнения нимодипина за 10 мин до ОСМА сдерживало развитие отека головного мозга, причем наибольшую активность в первой точке наблюдения проявило соединение ЛХТ-318, через 48 ч – соединение ЛХТ-317 (рис. 1). При введении исследуемых растворов за 10 мин до РСМА через 3 ч данный показатель был минимален в группе животных, получавших нимодипин, тогда как магниевое соединение ЛХТ-317 было эффективно во всех точках наблюдения (рис. 2).

Развитие экспериментального окклюзионно-реперфузионного синдрома приводило к формированию у животных контрольной группы метаболического ацидоза со снижением pH тканей правого полушария до $6,1 \pm 0,2$ через 3 ч после восстановления мозгового кровотока. Закисление тканей сохранялось в течение суток и лишь к 48 ч наблюдения происходило частичное восстановление pH поврежденных тканей (таблица). Внутривенное введение жидкой лекарственной формы соединения ЛХТ-318 перед формированием мозговой ишемии не влияло на pH тканей в области патологического процесса и предотвращало критическое снижение показателя через 3 часа после РСМА в группе крыс, которые получали 2%-й раствор соединения за 10 мин до реперфузии. В отличие от аналога жидкая инъекционная форма вещества ЛХТ-317 была более эффективной: при обоих режимах введения она полностью предотвращала формирование явлений метаболического ацидоза на основании измерений в точках 3 и 24 ч после РСМА.

При оценке тканевой концентрации про- и противовоспалительных цитокинов нами были получены следующие результаты (рис. 3): острая ишемия с последующей реперфузией головного мозга приводила к более чем четырехкратному росту ФНО-альфа – до 98,7 пг/мл и двукратному снижению тканевой концентрации ИЛ-10 – до 6,7 пг/мл. Все исследуемые жидкие лекарственные формы вызывали достоверное при сравнении с контролем изменение концентрации тканевых цитокинов, однако наиболее яркий эффект установлен у раствора соединения ЛХТ-317: концентрация ИЛ-10 в зоне поражения составляла в среднем 17,3 пг/мл, что не имело отличий от удаленной зоны, а концентрация ФНО-альфа снижалась почти двукратно при сравнении с контролем – до 71,4 пг/мл.

**Значение pH ткани правого полушария ГМ крыс
спустя 3, 24 и 48 ч после РСМА на фоне внутривенного введения
исследуемых лекарственных форм**

Группа	Период наблюдения после РСМА		
	через 3 ч	через 24 ч	через 48 ч
Контроль	6,0±0,1	6,2±0,2	6,6±0,3
ЛХТ-317 в/в 12,5 мг/кг за 10 мин до ОСМА	6,9±0,1*	7,1±0,2*	7,1±0,2*
ЛХТ-317 в/в 12,5 мг/кг за 10 мин до РСМА	6,7±0,2*	7,0±0,0*	7,0±0,2
ЛХТ-318 в/в 29 мг/кг за 10 мин до ОСМА	6,4±0,2	6,6±0,2	6,8±0,2
ЛХТ-318 в/в 29 мг/кг за 10 мин до РСМА	6,7±0,2*	6,5±0,2	6,9±0,2
Нимодипин в/в 0,8 мг/кг за 10 мин до ОСМА	7,1±0,1*	6,9±0,2*	7,0±0,1
Нимодипин в/в 0,8 мг/кг за 10 мин до РСМА	6,9±0,2*	7,0±0,2*	7,0±0,1

Примечание. * Различия достоверны при сравнении с контролем в период времени при $p < 0,05$ (одномерный дисперсионный анализ, критерий Даннета).

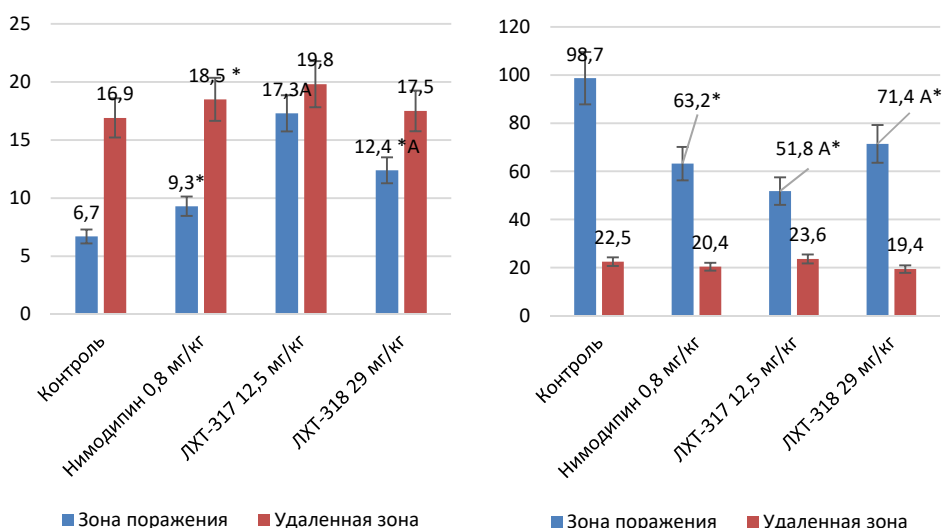


Рис. 3. Влияние внутривенного введения жидких лекарственных форм металлосодержащих соединений 2-аминоэтансульфоновой кислоты и препарата сравнения (за 10 мин до РСМА) на концентрацию ИЛ-10 (а) и ФНОальфа (б), в ткани правого полушария головного мозга крыс спустя 24 ч после формирования РСМА, пг/мл.

Примечание. * Различия при сравнении с удаленной зоной статистически значимы при $p < 0,05$; ^A различия при сравнении с контрольной группой (ANOVA, критерий Тьюки).

Выводы. В ходе проведения исследования была доказана сдерживающая активность жидких лекарственных форм – 2%-х растворов для инъекций производных 2-аминоэтансульфоноата в отношении отека головного мозга. Исследуемые инъекционные формы, в большей степени ЛХТ-317, предотвращают формирование метаболического ацидоза с повышением pH до 7,2, причем эффект ЛХТ-317 начинался сразу после восстановления кровотока по СМА, тогда как действие ЛХТ-318 развивалось лишь к 48 ч. Оба раствора для инъекций оптимизируют цитокиновый профиль поврежденных тканей головного мозга, что может косвенно свидетельствовать о противовоспалительном эффекте соединений.

Литература / References

1. Csiba L., Paschen W., Mies G. Regional changes in tissue pH and glucose content during cortical spreading depression in rat brain. *Brain Res.*, 1985, vol. 336, pp. 167–170. DOI: 10.1016/0006-8993(85)90430-5.
2. Inoue H., Mori S.I., Morishima S., Okada Y. Volume-sensitive chloride channels in mouse cortical neurons: Characterization and role in volume regulation. *Eur. J. Neurosci.*, 2015, vol. 21, pp. 1648–1658. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2005.04006.x.
3. Kurganov N.A., Blinova E.V., Semeleva E.V. et al. 2-aminoethanesulfonic acid compounds possess protective property in reperfusion-induced heart injury. *Research Results in Pharmacology*, 2018, vol. 4, no. 2, pp. 19–26. DOI: 10.3897/rpharmacology.4.27435.
4. Lemmerman L.R., Harris H.N., Balch M.H.H. et al. Transient Middle Cerebral Artery Occlusion with an Intraluminal Suture Enables Reproducible Induction of Ischemic Stroke in Mice. *Bio Protoc.*, 2022, vol. 12(3), e4305. DOI: 10.21769/BioProtoc.4305.
5. Moujalled D., Strasser A., Liddell J.R. Molecular mechanisms of cell death in neurological diseases. *Cell Death Differ.*, 2021, vol. 28, no. 7, pp. 2029–2044. DOI: 10.1038/s41418-021-00814-y.
6. Otsu Y., Donnegger F., Schwartz E.J., Poncer J.C. Cation-chloride cotransporters and the polarity of GABA signalling in mouse hippocampal parvalbumin interneurons. *J. Physiol.*, 2020, vol. 598, pp. 1865–1880. DOI: 10.1113/JP279221.
7. Rendeovski V., Aleksovski B., Stojanov D. et al. Validation of the ELISA Method for Quantitative Detection of TNF- α in Patients With Intracerebral Hemorrhage. *J. Med. Sci.*, 2017, vol. 5, pp. 702–707. DOI: 10.3889/oamjms.2017.170.
8. Wu P.F., Zhang Z., Wang F., Chen J.G. Natural compounds from traditional medicinal herbs in the treatment of cerebral ischemia/reperfusion injury. *Acta Pharmacol.*, 2010, vol. 31 (12), pp. 1523–1531. DOI: 10.1038/aps.2010.186.

ТЕРМУЛАЕВА РИТА МАГОМЕДОВНА – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории фармакологии, Чеченский государственный университет имени А.А. Кадырова, Россия, Грозный (ritaterm@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5300-5700>).

БЛИНОВ КИРИЛЛ ДМИТРИЕВИЧ – студент III курса, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Россия, Москва (pyrk2@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7195-2191>).

ТИМОШКИН ДМИТРИЙ ЕВГЕНЬЕВИЧ – научный сотрудник, Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Россия, Москва (Dmtimo@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1211-1096>).

БЛИНОВА ЕКАТЕРИНА ВАЛЕРИЕВНА – доктор медицинских наук, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); заведующая кафедрой фундаментальной медицины, Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Россия, Москва (bev-sechenov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0050-0251>).

ГРОМОВА ИРИНА АЛЕКСАНДРОВНА – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фармакологии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва, Россия, Саранск (IGromovaa@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4357-5958>).

ШМАТОК ДАНИЛА ОЛЕГОВИЧ – кандидат медицинских наук, научный сотрудник, Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Россия, Москва (masonry_25@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9874-3456>).

ПИРОЖКОВ АЛЕКСАНДР СЕРГЕЕВИЧ – аспирант кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва, Россия, Саранск (pirozkhov1996@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1895-5342>).

БУНЯТЯН НАТАЛЬЯ ДМИТРИЕВНА – доктор фармацевтических наук, профессор, эксперт, Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Россия, Москва (ndbun@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9466-1261>).

Rita M. TERMULAEVA, Kirill D. BLINOV, Dmitry E. TIMOSHKIN, Ekaterina V. BLINOVA, Irina A. GROMOVA, Danila O. SHMATOK, Alexander S. PIROZHKO, Natalia D. BUNYATYAN

METABOLIC PROFILE OF THE RAT BRAIN AFTER REPERFUSION UNDER EXPERIMENTAL TREATMENT WITH MEDICINAL FORMS OF TAURINE DERIVATIVES

Key words: brain, reperfusion, occlusion, edema, ischemia, nimodipine, cytokines, taurine.

The outcome of reperfusion therapy for acute cerebrovascular accident largely depends on maintaining the viability of penumbral cells. Currently, the role of natural origin compounds as regulators of metabolic processes in the central nervous system is widely studied in the world. **The aim of the study** was to determine the pharmacological potential of two metal-containing amino acid and ketoacid compounds in the form of a liquid dosage form to correct metabolic disorders in the rat brain caused by cerebral ischemia and subsequent reperfusion.

Materials and methods. The study was performed on 72 male sexually mature Wistar rats. Acute cerebral ischemia was reproduced in all animals by intraluminal microfilament injection followed by reperfusion. All the animals were randomly divided into 4 groups, each of which included 18 rats. Animals of the first group (control) received 0.9% sodium chloride solution 10 minutes before modeling acute ischemia and 10 minutes before restoring cerebral blood flow; animals of the second group received a liquid dosage form – 2% solution of LHT-317 (magnesium bis-2-acetaminoethanesulfonate) intravenously at the dose of 12.5 mg/kg; animals of the third group received a liquid dosage form – 2% solution of LHT-318 (zinc salt of 2-aminoethanesulfonic acid) in a single dose of 29 mg/kg, in the fourth group, rats were given intravenous nimodipine at the dose of 0.8 mg/kg. After 3, 24, and 48 hours after cerebral perfusion restoration, the rats were excluded from the experiment and the brain was extracted. The level of cerebral edema was determined by measuring the weight of the contralateral hemispheres and subsequent 24-hour tissue drying at the temperature of 110°C, calculating the percentage of fluid in brain tissues, using the Csiba umbelliferone fluorescence pH method, and the tissue concentration of TNF-alpha and interleukin 10 by quantitative ELISA. Statistical analysis of the results was performed using the methods of variational statistics when comparing the means with an error probability of no more than 5%.

Research results. In animals of the control group, a day after cerebral perfusion restoration, an increase in edema of brain tissues was noted: by the end of the observation, the proportion of fluid from the total mass of the hemisphere reached 84.3%. In the experimental groups of animals receiving intravenous liquid dosage forms LHT-317 and LHT-318 and nimodipine, this indicator was 65.4%, 71.3% and 69.1%, respectively. The restriction of blood supply in the ischemic zone was accompanied by acidification of the environment and the development of tissue acidosis in the control group rats with an average pH value of 6.2. By the end of the first day of observation, both liquid dosage forms of 2-aminoethanesulfonic acid derivatives prevented the development of tissue acidosis by maintaining the pH of the right brain hemisphere at the level of 6.9–7.1. When measuring the tissue concentration of cytokines, the ability of the substances under study to reduce TNF-alpha levels by 35–45% with a compensatory increase in the concentration of interleukin 10 was established.

Conclusions. The study proved the activity of liquid dosage forms of new compounds in relation to the prevention of reperfusion brain edema. LHT-317 and LHT-318 in the form of 2% injection solutions reduce TNF-alpha production against the background of metabolic acidosis formation with an increase in pH to 7.1, at this, the effect of LHT-317 began immediately after reperfusion of the medial cerebral artery, whereas the effect of LHT-318 developed 48 hours after cerebral blood flow restoration.

RITA M. TERMULAEVA – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Pharmacology Laboratory, A.A. Kadyrov Chechen State University, Russia, Grozny (ritaterm@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5300-5700>).

KIRILL D. BLINOV – 3rd year Student, N.V. Sclifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Russia, Moscow (pyrk2@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7195-2191>).

DMITRY E. TIMOSHKIN – Researcher, National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), Russia, Moscow (Dmtimo@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1211-1096>).

EKATERINA V. BLINOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University); Head of the Department of Fundamental Medicine, National Research Nuclear

University MEPHI (Moscow Engineering Physics Institute), Russia, Moscow (bev-sechenov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0050-0251>).

IRINA A. GROMOVA – Candidate of Medical Sciences, Department of Pharmacology, National Research Ogarev Mordovia State University, Russia, Saransk (IGromovaa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4357-5958>).

DANILO O. SHMATOK – Candidate of Medical Sciences, Research Fellow, National Research Nuclear University MEPHI (Moscow Engineering Physics Institute), Russia, Moscow (masonry_25@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9874-3456>).

ALEXANDER S. PIROZHKOV – Post-Graduate Student, Department of Public Health and Healthcare Organization, National Research Ogarev Mordovia State University, Russia, Saransk (pirozkhov1996@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1895-5342>).

NATALIA D. BUNYATYAN – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Expert, Scientific Center on Expertise of Medical Application Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, Moscow (ndbun@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9466-1261>).

Формат цитирования: Метаболический профиль головного мозга крыс после реперфузии при экспериментальном воздействии лекарственными формами производных таурина [Электронный ресурс] / *Р.М. Термулаева, К.Д. Блинов, Д.Е. Тимошкин и др.* // Acta medica Eurasica. 2025. № 2. С. 40–47. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2025/2/5>. DOI: 10.47026/2413-4864-2025-2-40-47.

А.А. ГАЛАКТИОНОВА, А.В. АНОХИНА, М. ЧАДДУД, Д.М. КУАНДЫКОВА

РОЛЬ АНАЛИЗА ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА В ДИАГНОСТИЧЕСКОМ ПРОЦЕССЕ ПЛАНИРОВАНИЯ ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Ключевые слова: височно-нижнечелюстной сустав, ортодонтическое лечение, диагностический процесс, предотвращение осложнений, индивидуализация плана лечения, современные диагностические технологии.

В статье представлен клинический случай диагностики дисфункций височно-нижнечелюстного сустава перед началом ортодонтического лечения, продемонстрировано применение эффективного диагностического алгоритма, показано влияние диагностики височно-нижнечелюстного сустава при ортодонтических вмешательствах. Тщательная диагностика – это важный этап, предшествующий началу коррекции прикуса. Она включает в себя не только сбор и анализ данных клинического и рентгенологического обследования, но и интерпретацию информации о пациенте. Специалист изучает положение зубов, состояние челюстей и конкретные проблемы, связанные с прикусом, а также состояние окружающих тканей для выявления сопутствующей патологии. На основании полученных данных врач-ортодонт определяет степень сложности и длительность ортодонтической коррекции и выбирает оптимальный метод, с помощью которого достигается желаемый результат. От качества проведенной диагностики зависит правильность постановки диагноза, а следовательно, и эффективность лечения.

Введение. В последние годы отмечается высокая распространенность патологий прикуса среди населения, что обуславливает рост потребности и интереса пациентов к их коррекции. Данная тенденция, в частности, связана с возрастающим влиянием эстетических норм общества, определяющих параметры идеальной улыбки и, как следствие, оказывающих влияние на уровень самооценки индивидов [1]. На любом из этапов ортодонтического лечения могут возникать осложнения, которые проявляются у многих пациентов функциональной перегрузкой пародонта (патологической подвижностью, рецессией десны, образованием карманов, резорбцией корня зуба и костной ткани), а также признаками перегрузки мышц и височно-нижнечелюстного сустава (болями в жевательных мышцах, в области височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) и ограничением открывания рта), что в совокупности приводит к ухудшению клинической картины и возврату к исходному состоянию [5]. В связи с этим важной задачей ортодонтии является грамотное планирование лечения, которое параллельно с удовлетворением эстетических потребностей обеспечивало бы максимальную эффективность и низкое число осложнений [2].

Диагностика в ортодонтии и полноценное планирование лечения базируются на тщательном клиническом и параклиническом обследовании с индивидуальным подходом, учитывающим комплекс морфометрических и рентгеноцефалометрических показателей, а также на применении информационных и компьютерных технологий наряду с традиционными методами, что повышает качество лечебно-диагностического подхода в ортодонтической практике и обеспечивает более глубокий анализ клинической информации [3]. Для эффективной работы врача-ортодонта необходимо планирование этапов лечения.

Для этого проводится комплекс необходимых мероприятий, включающих сбор общих данных посредством опроса, сбора анамнеза и осмотра пациента, получение подробного фотопротокола для визуализации клинической картины лица и полости рта, а также данных контрольно-диагностических моделей и цефалометрии, что позволяет составить план и прогноз лечения, а после анализа всей информации принять решение об углубленном исследовании или направлении пациента на консультацию к другим специалистам [6]. В настоящее время цефалометрические и другие данные в ортодонтии предпочтительно получают с использованием конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ), что способствует проведению более объемного и информативного анализа структур и получения подробной информации о пациенте для принятия решения о тактике лечения [4]. Поскольку в ходе ортодонтического лечения наиболее часто возникает или обостряется патология ВНЧС, целесообразно включать аксиографию в протокол диагностики, так как она позволяет графически регистрировать траекторию движения суставной головки при различных движениях челюсти, выявлять наличие шумов в суставе и определять характер смещения головки нижней челюсти и суставного диска в суставной впадине [8].

Это демонстрирует, насколько ортодонтия многогранна и сложна и требует индивидуального подхода с учетом взаимосвязанных систем организма, так как недостаточная диагностика и игнорирование дополнительных методов исследования могут привести к неправильным стратегиям лечения [7].

Описание клинического случая. В стоматологическую поликлинику обратился пациент М., 25 лет, с целью ортодонтического лечения с использованием брекет-системы.

Анамнез настоящего заболевания: пациент предъявляет жалобы на неправильное положение зубов, неудовлетворенность эстетикой улыбки в течение нескольких лет. В ходе опроса и анкетирования определено, что у пациента отмечаются щелчки ВНЧС справа, боль при широком открывании рта. Ранее ортодонтическое и ортопедическое лечение не проводилось.

Анамнез жизни: пациент отрицает наличие соматических, онкологических, острых инфекционных заболеваний, а также вредных привычек и аллергических реакций. Условия жизни и труда оценивает как удовлетворительные.

Объективно: при пальпации определяется напряженность жевательных мышц, «щелчок» в области правого ВНЧС, ограничение открывания рта.

В полости рта скученность зубов на верхней и на нижней челюсти. Фенотип десны – средний. Кривая Шпее на верхней челюсти – реверсивная; на нижней челюсти – глубокая (рис. 1).



Рис. 1. Фото полости рта пациента М. (вид спереди)

Результаты дополнительных методов обследования: при анализе диагностических моделей челюстей определено, что ширина зубной дуги в области премоляров сужена

на верхней и нижней челюстях, ширина зубной дуги в области моляров расширена на верхней челюсти и сужена на нижней челюсти. Характерны II степень сужения апикального базиса на верхней и нижней челюстях, укорочение апикального базиса.

Цефалометрический анализ: по данным КЛКТ была выделена телерентгенография головы в боковой и прямой проекциях, произведен расчет основных параметров. По методике Sassouni соотношение челюстей характеризует I скелетный класс (базальная дуга проходит на 1,8 мм кзади от точки В). Размер и положение верхней челюсти: размер основания верхней челюсти (PNS-A) по сагиттальной плоскости уменьшен, остальные параметры находятся в пределах нормальных значений. Размер и положение нижней челюсти: длина тела нижней челюсти справа на 0,6 мм меньше, чем слева; размер ветви нижней челюсти справа увеличен на 65,3 мм, слева – на 66,3 мм. Длина ветви нижней челюсти справа на 1,0 мм меньше, чем слева. Определено смещение подбородка относительно срединной плоскости черепа на 0,7 мм вправо (рис. 2).

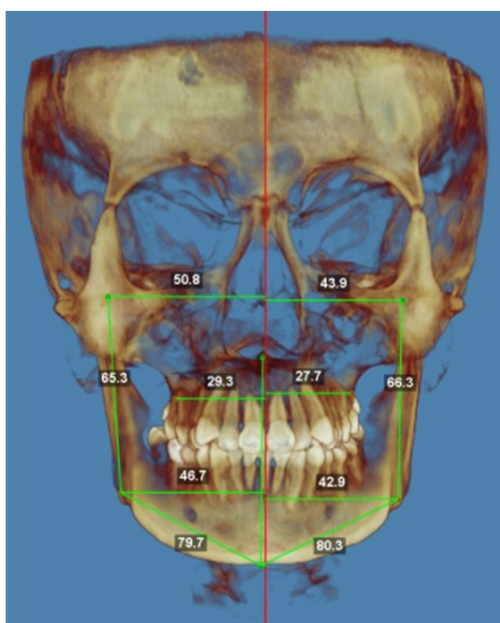


Рис. 2. Цефалометрический анализ пациента М. (25 лет) в прямой проекции

По данным КЛКТ выявлено сужение переднесуставного, верхнесуставного, заднесуставного и верхнелатерального отделов правого ВНЧС, сужение верхнесуставного, заднесуставного и верхнелатерального отделов левого ВНЧС (рис. 3).

В рассматриваемом случае после проведения КЛКТ ВНЧС выявились специфические особенности или тонкие структурные изменения, которые требовали более точной оценки динамики и функционального состояния сустава. Аксиография, обладая высокой разрешающей способностью и возможностью визуализации осевых движений сустава в реальном времени, предоставила необходимую информацию для полного понимания патологии.

При проведении метода аксиографии определено, что суставные головки правого и левого ВНЧС расположены дистально в сагиттальной проекции относительно суставных впадин, суставное пространство прослеживается неравномерно. Для правого ВНЧС характерно сужение суставного пространства на всем протяжении, для левого ВНЧС – в верхнезаднем и латеральных отделах (рис. 4).

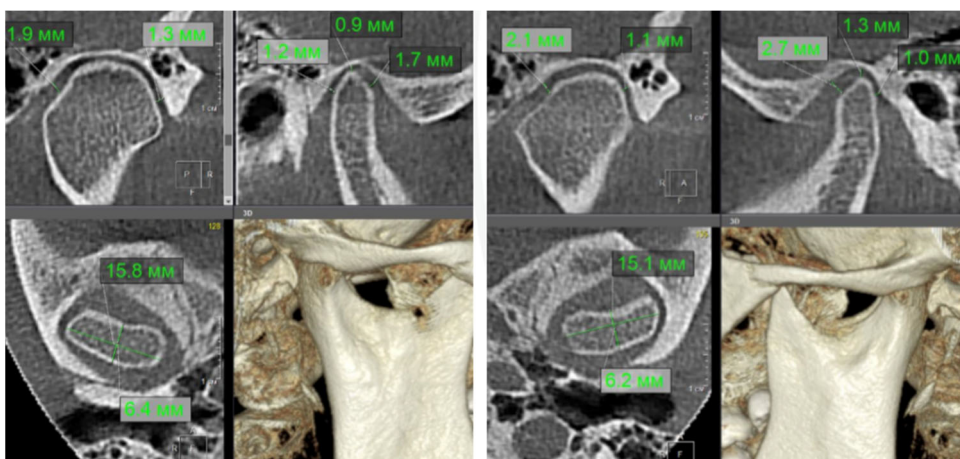


Рис. 3. Анализ ВНЧС по данным КЛКТ у пациента М. (25 лет)

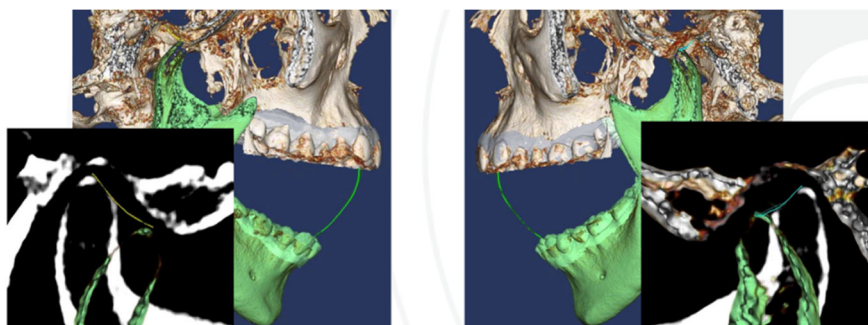


Рис. 4. Анализ положения суставных головок по данным аксиографии у пациента М.

При открывании и закрывании рта траектория резцового пути равна 38,1 мм. Траектория суставных головок не повторяемая. Длина суставного пути разная: справа – 10,6 мм, слева – 7,9 мм.

При латеротрузии вправо длина резцового пути составляет 4,2 мм. При выдвигении нижней челюсти вправо отмечаются контакты на зубах 4.4, 4.6, на балансирующей стороне контакты отсутствуют. При латеротрузии влево длина резцового пути составляет 6,5 мм. При выдвигении нижней челюсти влево присутствует контакт на зубе 3.1, на балансирующей стороне контакты отсутствуют. При протрузии длина резцового пути равна 5,4 мм. При выдвигении нижней челюсти вперед контакты отсутствуют.

Кроме аксиографии в данном случае потребовалось проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ). МРТ является незаменимым методом исследования мягких тканей, обеспечивая высокую детализацию структур, таких как диски сустава, мышцы и другие мягкотканые компоненты ВНЧС.

После выполнения КЛКТ и аксиографии стало очевидно, что для полноценного понимания функциональных и структурных изменений необходимо оценить состояние мягких тканей, что невозможно с помощью только рентгенологических методов.

На серии магнитно-резонансных томограмм, взвешенных по T1, T2, Pd FS WI в аксиальной, корональной и кососагитальной плоскостях, были визуализированы структуры ВНЧС и окружающие их мягкие ткани. По данным МРТ были выявлены МР-признаки

передней дислокации суставных дисков обоих ВНЧС с репозицией. Двусторонний артроз ВНЧС 0-I стадии.

На основании данных анамнеза, анализа субъективных и объективных методов обследования был поставлен диагноз по МКБ-10: скелетный I класс с тенденцией к III классу. Скуоченность зубов (K07.3 Аномалии положения зубов). Синдром болевой дисфункции ВНЧС (K07.6 Болезни височно-нижнечелюстного сустава).

В результате исследования, направленного на повышение точности выявления нарушений ВНЧС и улучшение клинических результатов для пациентов с различными дисфункциями ВНЧС, пациенту было предложено начать лечение с перестройки нервно-мышечного комплекса, выравнивания окклюзионно-артикуляционных отношений и установления суставных головок ВНЧС в оптимальном положении путем изготовления спланта на нижнюю челюсть. С помощью цифрового вариатора было создано новое рекомендованное положение нижней челюсти. Было выполнено виртуальное моделирование спланта (рис. 5). Пациент отмечал комфортное положение нижней челюсти при использовании спланта (рис. 6), более редкое появление щелчков в правом ВНЧС.

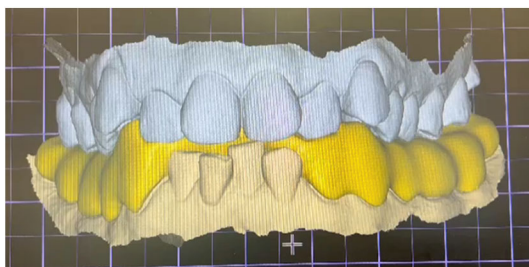


Рис. 5. Виртуальное моделирование спланта на нижнюю челюсть пациента М.



Рис. 6. Изготовленный сплонт в полости рта пациента М. (25 лет)

Ношение специального спланта (окклюзионного аппарата) в течение 4 месяцев при наличии магнитно-резонансных признаков передней дислокации суставных дисков обоих ВНЧС с репозицией и двусторонним артрозом ВНЧС 0-I стадии привело к таким положительным результатам, как:

- улучшение функции сустава: снижение щелчков в левом суставе и полное исчезновение в правом, повышение у пациента субъективного ощущения подвижности челюсти, а следовательно, облегчения жевания и произношения;
- снижение болевых ощущений: облегчение мышечных спазмов и общей боли в области ВНЧС и окружающих мышц лица, уменьшение головных болей, связанных с напряжением мышц и нарушением работы сустава;

- предотвращение прогрессирования артроза: по данным повторного МРТ ухудшений нет, выявлена малая асимметрия просветов суставных щелей ВНЧС, преимущественно левого;

- достижение психологического комфорта: снижение стресса и дискомфорта, связанного с дисфункцией ВНЧС, улучшение общего качества жизни за счет восстановления нормальной функции челюсти.

Следующим этапом было запланировано ортодонтическое лечение с применением брекет-системы с целью коррекции скученности зубов, улучшения эстетики улыбки.

Обсуждение. В настоящее время трудно представить объем и алгоритм действий врача-ортодонта без проведения дополнительных методов исследования ВНЧС.

Современное ортодонтическое лечение требует комплексного диагностического подхода с применением инновационных технологий. Как показывает практика, традиционные методы обследования часто оказываются недостаточно информативными: по данным врачебных опросов, до 95% пациентов вынуждены обращаться за повторным лечением [2].

Проведенный анализ демонстрирует, что цифровые технологии в повседневной стоматологической практике становятся неотъемлемой частью работы. Активное внедрение компьютерных методов диагностики и лечения открывает новые возможности, позволяя повысить точность планирования стоматологических вмешательств, расширить спектр доступных лечебных методик и оптимизировать клинический прием [3]. Основные причины осложнений лечения – недостаточная диагностика (ограниченный диагностический арсенал) и некорректный выбор методик (применение неэффективных или травматичных техник) [5]. Полученные данные подчеркивают необходимость совершенствования диагностических протоколов.

Интеграция данных о состоянии ВНЧС позволяет индивидуализировать планы лечения, что приводит к более эффективным ортодонтическим результатам и повышению удовлетворенности пациентов. При выявлении дисфункции ВНЧС (на основании жалоб пациента или данных КЛКТ) эти сведения обязательно включаются в создание индивидуального протокола лечения для пациента [6].

Выводы. Тщательная диагностика – это важный этап, предшествующий началу коррекции прикуса. Она включает в себя не только сбор и анализ данных клинического и рентгенологического обследования, но и интерпретацию информации о пациенте. Специалист изучает положение зубов, состояние челюстей и конкретные проблемы, связанные с прикусом, а также состояние окружающих тканей для выявления сопутствующих патологий.

Тщательная диагностика позволяет предвидеть возможные проблемы, сочетанные с зубочелюстными аномалиями, и заранее их устранить, минимизируя риски осложнений.

На основании полученных данных врач-ортодонт определяет степень сложности и длительность ортодонтической коррекции и выбирает оптимальный метод, с помощью которого достигается желаемый результат. От качества проведенной диагностики зависит правильность постановки диагноза, а следовательно, и эффективность лечения.

Литература

1. Аверьянов С.В., Кадырбаев Г.Ф. Встречаемость зубочелюстных аномалий у лиц молодого возраста // Актуальные вопросы стоматологии: сб. науч. тр., посвящ. основателю кафедры ортопедической

стоматологии КГМУ профессору Исааку Михайловичу Оксману. Казань: Казан. гос. мед. ун-т, 2019. С. 12–16.

2. Дашидондоков С.Б., Новикова К.А., Раднаева А.Р. Анализ данных опроса врачей-ортодонтов о применении современных методов диагностики и планирования лечения в городе Чите // Медицина завтрашнего дня: материалы XX межрегион. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых. Чита: Чит. гос. мед. академия, 2021. С. 52–53.

3. Комплексное цифровое планирование в стоматологии / И.М. Сайфиев, М.Е. Лоншакова, А.Ю. Хайдукова, Д.А. Шабалина // Неделя молодежной науки – 2021: материалы Всерос. науч. форума с междунар. участием, посвящ. медицинским работникам, оказывающим помощь в борьбе с коронавирусной инфекцией. Тюмень: Айвекс, 2021. С. 359.

4. Протокол анализа конусно-лучевой компьютерной томографии в практике врача-ортодонта / А.А. Мамедов, Е.А. Булычева, А.М. Дыбов и др. // Институт стоматологии. 2020. № 2(87). С. 22–25.

5. Спицына О.Б., Трезубов В.Н. Ошибки и осложнения, возникающие на этапах ортодонтического лечения пациентов с различными формами зубочелюстных аномалий // Актуальные вопросы фундаментальной, клинической медицины и фармации: сб. науч. ст. по материалам Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 25-летию образования клинических кафедр Ин-та мед. образования Новгород. гос. ун-та имени Ярослава Мудрого. Великий Новгород: Новгород. гос. ун-т имени Ярослава Мудрого, 2020. С. 96–102.

6. Цифровые технологии в ортодонтии / Н.А. Соколов, Е.А. Олейник, Н.П. Петрова и др. // Институт стоматологии. 2020. № 2(87). С. 91–93.

7. Barreto G., Feitosa O. Iatrogenics in Orthodontics and its challenges. *Dental press journal of orthodontics*, 2016, vol. 21(5), pp. 114–125. DOI: 10.1590/2177-6709.21.5.114-125.sar.

8. Piancino M., Roberi L., Frongia G. Axiography et al. Computerized axiography in TMD patients before and after therapy with 'function generating bites'. *Journal of oral rehabilitation*, 2008, vol. 35(2), pp. 88–94. DOI: 10.1111/j.1365-2842.2007.01815.x.

ГАЛАКТИОНОВА АНАСТАСИЯ АНДРЕЕВНА – ассистент кафедры стоматологии и имплантологии, Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Россия, Казань (a.a.galaktionova@mail.ru).

АНОХИНА АНТОНИНА ВАСИЛЬЕВНА – доктор медицинских наук, профессор кафедры стоматологии и имплантологии, Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Россия, Казань (a_anokhina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5134-8590>).

ЧАДДУД МОХАМЕД – аспирант кафедры стоматологии и имплантологии, Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Россия, Казань (chaddued95@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4462-9027>).

КУАНДЫКОВА ДИАНА МАРАТОВНА – ординатор кафедры стоматологии и имплантологии, Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Россия, Казань (dianakuan@mail.ru).

Anastasia A. GALAKTIONOVA, Antonina V. ANOKHINA,
Mohamed CHADDOUD, Diana M. KUANDYKOVA

THE ROLE OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT ANALYSIS IN THE DIAGNOSTIC PROCESS OF ORTHODONTIC TREATMENT PLANNING

Key words: temporomandibular joint, orthodontic treatment, diagnostic process, prevention of complications, individualization of the treatment plan, modern diagnostic technologies.

The article presents a clinical case of diagnosing temporomandibular joint dysfunctions before the start of orthodontic treatment, as well as demonstrates the use of an effective diagnostic algorithm, and shows the impact of the temporomandibular joint diagnosis during orthodontic interventions. A thorough diagnostics is an important step before the start of bite correction. It includes not only collecting and analyzing clinical and X-ray examination data, but interpreting information about the patient as well. The specialist examines the position of the teeth, the condition of the jaws and specific problems associated with the bite, as well as the condition of the surrounding tissues to identify concomitant pathology. Based on the data obtained, the orthodontist determines the degree of complexity and duration of orthodontic correction and selects the optimal method by which the desired result is achieved. The correctness of the diagnosis and, consequently, the effectiveness of the treatment depend on the quality of diagnostics performed.

References

1. Aver'yanov S.V., Kadyrbaev G.F. *Vstrechaemost' zubocheľyustnykh anomalii u lits mladogo vozrasta* [Occurrence of dento-mandibular anomalies in young adults]. In: *Aktual'nye voprosy stomatologii: sb. nauch. tr., posvyashch. osnovatelyu kafedry ortopedicheskoi stomatologii KGMU professoru Isaaku Mikhailovichu Oksmanu* [Topical issues of stomatology: Collection of scientific papers]. Kazan, Kazan State Medical University Publ., 2019, pp. 12–16.
2. Dashidondokov S.B., Novikova K.A., Radnaeva A.R. *Analiz dannykh oprosa vrachei-ortodontov o primeneniі sovremennykh metodov diagnostiki i planirovaniya lecheniya v gorode Chite* [Analysis of data from a survey of orthodontists on the use of modern methods of diagnosis and treatment planning in the city of Chita]. In: *Meditsina zavtrashnego dnya: materialy XX mezhtregion. nauch.-prakt. konf. studentov i mladyykh uchenyykh* [Proc. of Sci. Conf. "Medicine of Tomorrow"]. Chita, Chita State Medical Academy Publ., 2021, pp. 52–53.
3. Saifiev I.M., Lonshakova M.E., Khaidukova A.Yu., Shabalina D.A. *Kompleksnoe tsifrovoe planirovaniye v stomatologii* [Comprehensive digital planning in dentistry]. In: *Nedelya mladozhnoi nauki – 2021: materialy Vseros. nauch. foruma s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashch. meditsinskim rabotnikam, okazyvayushchim pomoshch' v bor'be s koronavirusnoi infektsiei* [Proc. of Russ. Int. Forum "Youth Science Week-2021"]. Tyumen, Aiveks Publ., 2021, 359 p.
4. Mamedov A.A., Bulycheva E.A., Dybov A.M. et al. *Protokol analiza konusno-luchevoi komp'yuternoi tomografii v praktike vracha-ortodonta* [Protocol for the analysis of cone beam computed tomography in the practice of an orthodontist]. *Institut stomatologii*, 2020, no. 2(87), pp. 22–25.
5. Spitsyna O.B., Trezubov V.N. *Oshibki i oslozhneniya, voznikayushchie na etapakh ortodonticheskogo lecheniya patsientov s razlichnymi formami zubocheľyustnykh anomalii* [Errors and complications arising at the stages of orthodontic treatment of patients with various forms of dentoalveolar anomalies]. In: *Aktual'nye voprosy fundamental'noi, klinicheskoi meditsiny i farmatsii: sb. nauch. st. po materialam Vseros. nauch.-prakt. konf. s mezhdunar. uchastiem, posvyashch. 25-letiyu obrazovaniya klinicheskikh kafedr Instituta meditsinskogo obrazovaniya Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta imeni Yaroslava Mudrogo* [Proc. of Russ. Sci. Conf. "Actual issues of fundamental, clinical medicine and pharmacy"]. Veliky Novgorod, Yaroslav the Wise Novgorod State University Publ., 2020, pp. 96–102.
6. Sokolovich N.A., Oleinik E.A., Petrova N.P. et al. *Tsifrovye tekhnologii v ortodontii* [Digital technologies in orthodontics]. *Institut stomatologii*, 2020, no. 2(87), pp. 91–93.
7. Barreto G., Feitosa O. Iatrogenics in Orthodontics and its challenges. *Dental press journal of orthodontics*, 2016, vol. 21(5), pp. 114–125. DOI: 10.1590/2177-6709.21.5.114-125.sar.
8. Piancino M., Roberi L., Frongia G. Axiography et al. Computerized axiography in TMD patients before and after therapy with function generating bites. *Journal of oral rehabilitation*, 2008, vol. 35(2), pp. 88–94. DOI: 10.1111/j.1365-2842.2007.01815.x.

ANASTASIA A. GALAKTIONOVA – Assistant Lecturer, Department of Dentistry and Implantology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Russia, Kazan (a.a.galaktionova@mail.ru).

ANTONINA V. ANOKHINA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Dentistry and Implantology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Russia, Kazan (a_anokhina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5134-8590>).

MOHAMED CHADDOUD – Post-Graduate Student, Department of Dentistry and Implantology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Russia, Kazan (chaddued95@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4462-9027>).

DIANA M. KUANDYKOVA – Resident, Department of Dentistry and Implantology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Russia, Kazan (di-anakuan@mail.ru).

Формат цитирования: Роль анализа височно-нижнечелюстного сустава в диагностическом процессе планирования ортодонтического лечения [Электронный ресурс] / А.А. Галактионова, А.В. Анохина, М. Чаддуд, Д.М. Куандыкова // *Acta medica Eurasica*. 2025. № 2. С. 48–55. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2025/2/6>. DOI: 10.47026/2413-4864-2025-2-48-55.

Н.Ю. ТИМОФЕЕВА, И.С. СТОМЕНСКАЯ, О.Ю. КОСТРОВА

**КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ МАСКИ ТИРЕОТОКСИКОЗА
(случай из практики)**

Ключевые слова: щитовидная железа, гипотиреоз, гипертиреоз, нарушения ритма сердца, суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия, коронавирусная инфекция.

Щитовидная железа регулирует в организме человека все обменные процессы (энергетический, белковый, углеводный, жировой) и влияет на состояние психики, костно-мышечной, репродуктивной и сердечно-сосудистой систем. Состояние кардиомиоцитов зависит от уровня тиреоидных гормонов, что особенно заметно на фоне двух наиболее распространенных типов эндокринной патологии – гипотиреоза и гипертиреоза. Различные нарушения ритма и развитие артериальной гипертензии могут возникать вследствие дисбаланса тиреоидных гормонов. Последний может быть спровоцирован различными вирусными инфекциями, в том числе коронавирусной. В статье приводится клинический случай возникновения пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии на фоне недиагностированного ранее гипертиреоза, возникшего вследствие перенесенной коронавирусной инфекции.

Введение. Щитовидная железа – это одна из важнейших желез внутренней секреции. Тиреоидные гормоны выполняют многообразные функции, в том числе стимулируют рост и развитие, регулируют все обменные процессы (энергетический, белковый, углеводный, жировой), влияют на психику, костно-мышечную, репродуктивную и, конечно, сердечно-сосудистую системы [8, 9, 12, 13]. Одним из наиболее значимых органов-мишеней при нарушении функции щитовидной железы является сердце [2]. Основными гормонами щитовидной железы, оказывающими влияние на кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов, являются тироксин и трийодтиронин. При этом биологическая активность трийодтиронина в 5 раз выше, чем тирокина. Секреция тирокина и трийодтиронина осуществляется под контролем тиреотропного гормона гипофиза, на который, в свою очередь, влияет тиреолиберин гипоталамуса, а выработка последних контролируется механизмом отрицательной обратной связи [9]. Гормоны щитовидной железы оказывают влияние на основные функции миокарда путем связывания с ядерными рецепторами. Как недостаток, так и избыток тирокина и трийодтиронина негативно сказывается на работе сердечно-сосудистой системы и занимает ведущее место в клинике тиреоидных заболеваний.

Основными патологическими состояниями, вызванными дисбалансом тиреоидных гормонов и компенсаторными реакциями тиреотропного гормона, являются гипотиреоз и гипертиреоз [8, 12, 13]. Признаки сердечно-сосудистых нарушений обнаруживают у 80% больных гипотиреозом и у 85% с гипертиреозом. Гипотиреоз вызван снижением секреции тиреоидных гормонов щитовидной железы, что приводит к развитию нарушений обменных процессов и структурно-функциональным изменениям в миокарде и сосудах [9]. Клинические изменения сердечно-сосудистой системы при гипотиреозе характеризуются появлением одышки, особенно во время нагрузки, повышенной утомляемостью, снижением толерантности к физической работе, преимущественно диастолической артериальной гипертензией, брадикардией, экссудативным перикардитом (часто с плевритом), сердечной недостаточностью, прогрессированием атеросклероза, ишемической болезнью сердца [8, 12, 13].

Тиреотоксикоз в структуре эндокринной патологии занимает второе место после сахарного диабета [2]. По данным исследователей, распространенность составляет 2,1–3,9% случаев [2]. На фоне избытка тиреоидных гормонов снижается поглощение глюкозы кардиомиоцитами. Гипертиреоз сопровождается повышением влияния симпатического и угнетением воздействия парасимпатического отделов вегетативной нервной системы на сердце. Возникающие в результате этих процессов изменения приводят к гемодинамическим, метаболическим, энергетическим нарушениям, проявляющимся снижением толерантности к физической нагрузке, и в тяжелых случаях – к развитию тиреотоксического сердца – вторичной кардиомиопатии, проявляющейся выраженной структурно-функциональной перестройкой сердца и тяжелой сердечной недостаточностью [9]. В совокупности влияние тиреоидных гормонов на миокард вызывает положительный инотропный, хронотропный, дромотропный и батмотропный эффекты, что ведет к усилению и учащению сердечных сокращений, улучшению проведения возбуждения по миокарду и повышению возбудимости сердечной мышцы [9].

Наиболее часто у пациентов с тиреотоксикозом патология сердечно-сосудистой системы проявляется синусовой тахикардией (33%), артериальной гипертензией (33%) [4, 7] и симптомами хронической сердечной недостаточности (22%). Часто определяются нарушения проводимости в виде блокады ножки пучка Гиса (20%), преимущественно правой (87%) [7]. Реже встречаются нарушения ритма: экстрасистолы (6%) и фибрилляция предсердий (11%) [7]. Синусовая тахикардия отмечается преимущественно у лиц молодого возраста и составляет 58%. Экстрасистолия характерна для пациентов пожилого возраста. Фибрилляция предсердий в основном встречается у людей среднего (50% случаев) и пожилого возраста (37,5%) и связана с появлением функциональной неоднородности различных участков миокарда [4]. Артериальная гипертензия, чаще 1-й и 2-й степени, выявляется в 33% случаев, в основном у лиц молодого возраста. У лиц среднего возраста преобладает артериальная гипертензия 2-й степени (64%). Среди пожилых пациентов у 63% человек встречается 3-я степень артериальной гипертензии. Частота встречаемости ишемической болезни сердца составляет 6% от общей группы наблюдения, в основном это лица старше 50 лет. Симптомы хронической сердечной недостаточности выявлены преимущественно у лиц среднего и пожилого возраста, 35 и 47% соответственно [7]. Еще одним сердечно-сосудистым осложнением патологии щитовидной железы является пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия [3].

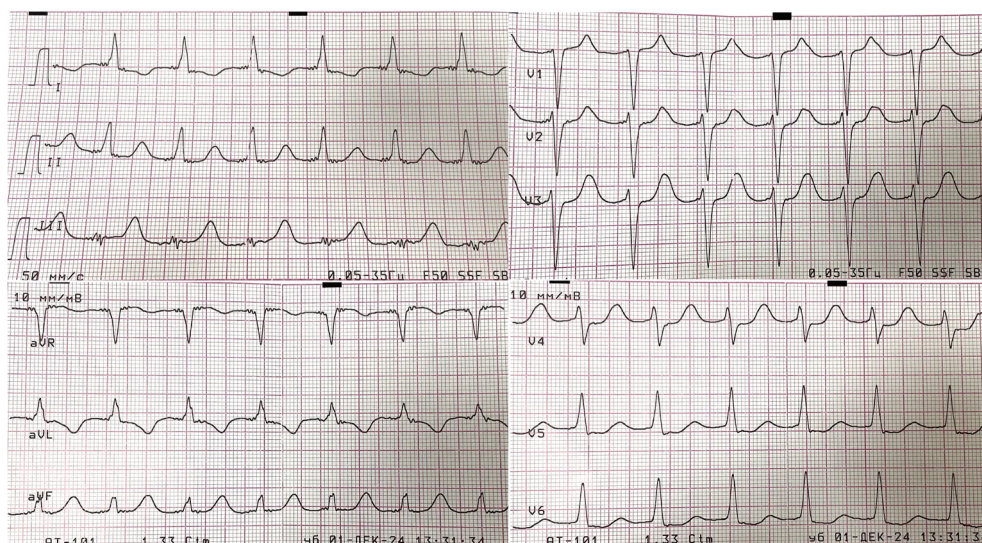
В последние годы приобретают актуальность работы, посвященные изучению патологии щитовидной железы вследствие коронавирусной инфекции. Так, согласно данным литературы, коронавирусная инфекция может осложниться возникновением гипертиреоза [11, 14, 15]. Известно, что коронавирус, вызывающий тяжелый респираторный дистресс-синдром, провоцирует аутоиммунные реакции в тканях щитовидной железы путем цитокинового шторма и кросс-реактивности с тиреопероксидазой за счет антигенной мимикрии. При этом поврежденные фолликулы не могут синтезировать новые гормоны, а секреция тиреотропного гормона подавляется механизмом отрицательной обратной связи. Повышенный уровень тиреоидных гормонов вызывает тиреотоксикоз [1]. Исследование результатов аутопсии пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 выявило апоптоз фолликулярных и парафолликулярных клеток щитовидной железы и десквамацию фолликулярного эпителия [6].

Цель работы – демонстрация клинического наблюдения пациентки с пароксизмом суправентрикулярной тахикардии как проявления тиреотоксического криза вследствие перенесенной коронавирусной инфекции.

Описание клинического случая. В приемный покой машиной «Скорой медицинской помощи» доставлена женщина 43 лет с жалобами на учащенное сердцебиение, дрожь в теле, общую слабость, вялость, плаксивость. Из анамнеза известно, что появление жалоб отмечает в течение 4 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции, по поводу которой лечилась амбулаторно. Диагноз коронавирусной инфекции установлен путем выявления РНК вируса в мазке из ротоглотки. Лечилась у терапевта амбулаторно, принимала бисопролол в дозе 10 мг в сутки, однако препарат самостоятельно отменила из-за тошноты, возникающей после его приема. Ввиду ухудшения состояния вызвала ОЗ.

При осмотре общее состояние относительно удовлетворительное. Кожные покровы физиологической окраски. Температура тела 36,0°C. В легких при аускультации дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений – 17 в мин. Sat O₂ – 98%. При аускультации сердца ритм правильный, тоны приглушены. Частота сердечных сокращений значительно повышена и составляет 167 уд./мин. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул и диурез не нарушены. Периферических отеков нет. При осмотре бросается в глаза экзофтальм и визуально увеличенная щитовидная железа, при пальпации имеющая мягкоэластическую консистенцию.

Проведена электрокардиография, где выявлена пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия с частотой сердечных сокращений 167 уд./мин (рисунок).



Суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия на электрокардиограмме

В приемном покое оказана помощь: бета-адреноблокаторы (метопролол 50 мг внутрь), калийно-магниевая смесь (раствор калия хлорида 4%-й 20,0 мл и раствор магния сульфата 25%-й 5,0 мл на 250 мл физиологического раствора внутривенно капельно). В результате проведенного лечения самочувствие улучшилось, восстановился синусовый ритм, частота сердечных сокращений уменьшилась до 78 уд./мин. Пациентке рекомендовано дообследование в амбулаторных условиях: проконсультироваться

с эндокринологом и сдать кровь на тиреотропный гормон (ТТГ), свободный трийодтиронин (свободный Т3) и тироксин (Т4), провести ультразвуковое исследование щитовидной железы, начать прием анаприлина при повышении пульса.

Амбулаторно сданы анализы крови на гормоны, в которых отмечено снижение уровня ТТГ до 0,07 мМЕ/л (референс 0,23–4,9 мМЕ/л) и увеличение гормонов щитовидной железы: свободный Т4 – 58,87 пмоль/л (референс 10–23,2 пмоль/л), свободный Т3 – 58,16 пмоль/л (референс 1,85–7,5 пмоль/л). Проведено ультразвуковое исследование щитовидной железы, выявлены диффузные изменения щитовидной железы по типу хронического аутоиммунного тиреоидита с увеличением объема долей железы и перешейка (общий объем 34,1 см³), узловые образования обеих долей размерами 9,3×9,1 мм и 9,7×9,8 мм. В общем анализе крови: лейкоциты 5,94×10¹²/л, скорость оседания эритроцитов – 28 мм/ч. Осмотрена эндокринологом. Выставлен диагноз: диффузный токсический зоб, тиреотоксикоз, впервые выявленный. Рекомендован прием тиреостатиков (тирозол 30 мг в сутки), бета-адреноблокаторов (метопролол 50 мг 2 раза в сутки под контролем частоты сердечных сокращений не менее 56 уд./мин) с контролем общего анализа крови и гормонов через 3 недели от начала терапии. На фоне терапии уровень свободного Т3 достиг 4,54 пмоль/л, свободный Т4 – 3,25 пмоль/л. Доза тиреостатика постепенно снижалась до 10 мг/сутки. Через 3 месяца ТТГ составил менее 0,005 мМЕ/мл, свободный Т4 – 24,2 пмоль/л, свободный Т3 – 29,56 пмоль/л на постоянном приеме тирозола в дозе 15 мг/сутки. Повторное ультразвуковое исследование выявило диффузные изменения щитовидной железы с умеренной гиперваскуляризацией, объем железы составил 45 см³, выявлен узел правой доли размерами 13×12×11 мм. Проведена тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем ультразвукового исследования. При исследовании аспирата выявлена цитологическая картина, указывающая на вероятную фолликулярную опухоль на фоне хронического аутоиммунного тиреоидита. В связи с рецидивом тиреотоксикоза пациентке было проведено оперативное лечение – тиреоидэктомия с последующим назначением заместительной гормональной терапии.

Обсуждение. Патология щитовидной железы является одной из частых причин, приводящих к сердечно-сосудистым катастрофам [10]. В настоящее время наблюдается рост количества пациентов с патологией щитовидной железы, среди которых наиболее сложным является диффузный токсический зоб [5].

Тиреотоксикоз – тяжелая степень гипертиреоза. Тиреотоксический криз определяется как опасное для жизни состояние, вызванное усилением клинических проявлений тиреотоксикоза, которые могут привести при отсутствии лечения к фатальным тахикардиям [14]. Обычно нарушения ритма проявляются в виде синусовой тахикардии или фибрилляции предсердий у 10–25% пациентов. Тахикардия, мерцательная аритмия и экстрасистолия оказывают значительное влияние на прогноз лечения больных тиреотоксикозом [5]. Суправентрикулярная тахикардия является нетипичным провоцирующим симптомом тиреотоксикоза, о котором следует знать врачам.

В литературе описываются различные наджелудочковые нарушения ритма сердца при тиреотоксикозе. Так, в работах Р.Н. Магомедовой (2019) представлены нарушения ритма в виде экстрасистол, синусовой тахикардии, блокады ножек пучка Гиса, фибрилляции предсердий [7].

Д.З. Алиева с соавт. (2023) отмечают, что синусовая тахикардия характерна для пациентов молодого возраста, экстрасистолии – для пожилых, фибрилляция предсердий – для лиц среднего и пожилого возраста [4].

А.А. Атласкировой (2018) описан случай пароксизмальной наджелудочковой тахикардии у пациентки с коморбидной патологией и гипертиреозом вследствие введения йодсодержащего препарата [3].

В работе М.Е. Pranasakti et al. (2022) приводится случай пароксизма суправентрикулярной тахикардии при дебюте тиреотоксикоза как первичного внелегочного проявления коронавирусной инфекции [15]. В клиническом примере, описанном С.Р. Austin (2022), также сообщается о случае суправентрикулярной тахикардии при тиреотоксикозе на фоне коронавирусной инфекции [14].

В описанном нами клиническом случае симптомом тиреотоксикоза является суправентрикулярная тахикардия, возникшая после перенесенной коронавирусной инфекции. У нашей пациентки был положительный результат теста на SARS-CoV-2 перед появлением этого симптома, ранее патологий щитовидной железы у нее не было.

В настоящее время наблюдается растущая взаимосвязь между коронавирусной инфекцией и патологиями щитовидной железы. Однако зависимость между дисфункцией щитовидной железы и инфекцией COVID-19 до конца не изучена. Считается, что возникновение патологии щитовидной железы при коронавирусной инфекции связано с экспрессией трансмембранных белков АПФ2 (ангиотензинпревращающий фермент 2) и TMPRSS2 (трансмембранная серинпротеаза 2), необходимых для проникновения SARS-CoV-2 в клетки хозяина, в щитовидной железе [14, 15]. Фолликулярные клетки, выстилающие просвет коллоида, экспрессируют белок АПФ2, который может способствовать интернализации SARS-CoV-2 и вызывать воспаление в щитовидной железе. Кроме того, SARS-CoV-2 способен нарушать иммунотолерантность, вызывая первичный тиреотоксикоз, усугубляя ранее существовавшие заболевания щитовидной железы, провоцируя идиопатический или иммуноопосредованный тиреоидит или вызывая рецидив. Неконтролируемый гипертиреоз может привести к неблагоприятным сердечно-сосудистым последствиям, включая аритмию, инфаркт миокарда и гемодинамическую нестабильность. В нашем случае тяжелый тиреотоксикоз, приведший к наджелудочковой тахикардии, мог быть спровоцирован системным воспалением, вызванным инфекцией COVID-19 [15].

Выводы. Из описанного клинического случая мы видим, что учащенное сердцебиение было основной жалобой пациентки. Присутствовали и симптомы вегетативных расстройств. Ввиду того, что причиной данной симптоматики была дисфункция щитовидной железы, бета-блокаторы и препараты калия помогали временно. Хочется отметить связь развития патологии щитовидной железы у данной пациентки с перенесенной коронавирусной инфекцией. Наиболее важным исследованием для выявления причин жалоб в данном случае стало лабораторное подтверждение дисбаланса тиреоидных гормонов, что в итоге привело пациентку к консультации у необходимого специалиста.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. SARS-COV-2 и щитовидная железа – экспериментальное исследование клеточных и тканевых реакций / О.Р. Хабаров, Е.Ю. Зяблицкая, Т.П. Макашиш и др. // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2024. Т. 19, № 3. С. 247–251.
2. Алиев С.У., Яркулова Ю.М. Совершенствование лечения и фармакоэкономический анализ препаратов сердечно-сосудистых осложнений у больных с тиреотоксикозом // Science Time. 2019. № 1(61). С. 60–64.
3. Атласкирова А.А. Сложное нарушение ритма у пациентки молодого возраста с коморбидной патологией // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2018. Т. 8, № 8. С. 338.
4. Взаимосвязь сердечно-сосудистых заболеваний с заболеваниями щитовидной железы / Д.З. Алиева, С.О. Абдулкадырова, А.Ш. Асельдерова, А.Ш. Муталиева // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2023. Т. 22, № 2. С. 74–81.

5. Влияние плазмафереза на динамику биоэлектрической активности миокарда больных диффузным токсическим зобом / А.В. Вилков, А.Г. Голубев, В.И. Давыдкин и др. // Таврический медико-биологический вестник. 2022. Т. 25, № 3. С. 63–69.
6. Задумина Д.Н., Скворцов В.В., Штонда Д.А. Влияние новой коронавирусной инфекции на эндокринную систему // Лечащий врач. 2023. Т. 26, № 3. С. 7–13.
7. Магомедова Р.Н. Тиреотоксикоз и сердечно-сосудистая заболеваемость // Научный медицинский вестник Югры. 2019. № 2(20). С. 71–73.
8. Методы моделирования гипотиреоза / А.М. Чаулин, В.А. Минеева, Г.Н. Суворова, Ю.В. Григорьева // Синтез наук как основа развития медицинских знаний: материалы I Межвуз. науч.-практ. конф. с междунар. участием. Самара, 2020. С. 460–465.
9. Моисеева Я.И., Волтов А.А. Патофизиологические аспекты влияния гормонов щитовидной железы на деятельность сердечно-сосудистой системы // Современная патология: опыт, проблемы, перспективы: сб. материалов I Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием / под ред. А.В. Колсанова, Г.П. Котельникова, Т.А. Федориной. Самара, 2020. С. 423–427.
10. Особенности течения диффузного токсического зоба у пациентов пожилого возраста / С.В. Булгакова, О.В. Косарева, Ю.А. Долгих и др. // Медицинский совет. 2023. Т. 17, № 13. С. 312–317.
11. Тишаев Ш.Ж., Яхьяева Х.Ш. Осложнения со стороны щитовидной железы при коронавирусной болезни // Новый день в медицине. 2022. № 3(41). С. 33–38.
12. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Суворова Г.Н. Экспериментальные модели гипотиреоза // Морфологические ведомости. 2021. Т. 29, № 1. С. 69–76.
13. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А., Дупляков Д.В. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека / А.М. Чаулин, Л.С. Карслян, Е.В. Григорьева и др. // Кардиология. 2019. Т. 59, № 11. С. 66–75.
14. Austin C.P., Odak M., Douedi S., Patel S.V. Supraventricular Tachycardia: An Atypical Presentation of Thyroid Storm. *Cureus*, 2022, vol. 29, no. 14(5), e25449. DOI: 10.7759/cureus.25449.
15. Pranasakti M.E., Talirasa N., Rasena H.A. et al. Thyrotoxicosis occurrence in SARS-CoV-2 infection: A case report. *Ann Med Surg (Lond)*, 2022, vol. 78, 103700. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.103700.

ТИМОФЕЕВА НАТАЛЬЯ ЮРЬЕВНА – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры факультетской терапии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (bla11blabla@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7596-0132>).

СТОМЕНСКАЯ ИРИНА СТАНИСЛАВОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (irina.stomenskaja@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7332-4477>).

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>).

Natalya Yu. TIMOFEEVA, Irina S. STOMENSKAYA, Olga Yu. KOSTROVA

CARDIOLOGICAL MASKS OF THYROTOXICOSIS (case study)

Key words: thyroid gland, hypothyroidism, hyperthyroidism, cardiac arrhythmias, supraventricular paroxysmal tachycardia, coronavirus infection.

The thyroid gland regulates all metabolic processes in the human body (energy, protein, carbohydrate, fat) and affects the state of the psyche, musculoskeletal, reproductive and cardiovascular systems. The condition of cardiomyocytes depends on the level of thyroid hormones, which is especially noticeable against the background of two most common types of endocrine pathology – hypo- and hyperthyroidism. Various rhythm disturbances and the development of arterial hypertension can occur due to an imbalance of thyroid hormones. The latter can be triggered by various viral infections, including coronavirus. The article presents a clinical case of paroxysmal supraventricular tachycardia against the background of previously undiagnosed hyperthyroidism resulting from a coronavirus infection.

References

1. Khabarov O.R., Zyablitskaya E.Yu., Makalish T.P. et al. Sars-cov-2 i shchitovidnaya zheleza – eksperimental'noe issledovanie kletochnykh i tkanevykh reaktsii [SARS-COV-2 and the thyroid gland: an experimental study of cell and tissue responses]. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza*, 2024, vol. 19, no 3. pp. 247–251.

2. Aliev S.U., Yarkulova Yu.M. *Sovershenstvovanie lecheniya i farmako-ekonomicheskii analiz preparatov serdechno-sosudistyykh oslozhnenii u bol'nykh s tireotoksikozom* [Improvement of treatment and pharmacoeconomic analysis of drugs for cardiovascular complications in patients with thyrotoxicosis]. *Science Time*, 2019, no. 1(61), pp. 60–64.
3. Atlaskirova A.A. *Slozhnoe narushenie ritma u patsientki molodogo vozrasta s komorbidnoi patologiei* [Complex rhythm disorder in a young patient with comorbid pathology]. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsii*, 2018, vol. 8, no. 8, p. 338.
4. Alieva D.Z., Abdulkadyrova S.O., Asel'derova A.Sh., Mutalieva A.Sh. *Vzaimosvyaz' serdechno-sosudistyykh zabolevanii s zabolevaniyami shchitovidnoi zhelezy* [Relationship of cardiovascular diseases with thyroid diseases]. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*, 2023, vol. 22, no. 2, pp. 74–81.
5. Vilkov A.V., Golubev A.G., Davydkin V.I., Efremova O.N., Zor'kin M.V. *Vliyanie plazmaferesa na dinamiku bioelektricheskoi aktivnosti miokarda bol'nykh diffuznym toksicheskim zobom* [Effect of plasmapheresis on the dynamics of myocardial bioelectrical activity in patients with diffuse toxic goiter]. *Tavrcheskii mediko-biologicheskii vestnik*, 2022, vol. 25, no. 3, pp. 63–69.
6. Zadumina D.N., Skvortsov V.V., Shtonda D.A. *Vliyanie novoi koronavirusnoi infektsii na endokrinnuyu sistemu* [Impact of COVID-19 on the endocrine system]. *Lechashchii vrach*, 2023, vol. 26, no. 3, pp. 7–13.
7. Magomedova R.N. *Tireotoksikoz i serdechno-sosudistaya zabolevaemost'* [Thyrotoxicosis and cardiovascular pathology]. *Nauchnyi meditsinskii vestnik Yugry*, 2019, no. 2(20), pp. 71–73.
8. Chaulin A.M., Mineeva V.A., Suvorova G.N., Grigor'eva Yu.V. *Metody modelirovaniya gipotireoza* [Methods for modeling hypothyroidism]. In: *Sintez nauk kak osnova razvitiya meditsinskikh znaniy: materialy mezhvuzovskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem* [Proc. of Sci. Conf. «Synthesis of sciences as a basis for the development of medical knowledge»]. Samara, 2020, pp. 460–465.
9. Moiseeva Ya.I., Voltov A.A. *Patofiziologicheskie aspekty vliyaniya gormonov shchitovidnoi zhelezy na deyatel'nost' serdechno-sosudistoi sistemy* [Pathophysiological aspects of the effect of thyroid hormones on the activity of the cardiovascular system]. In: *Sovremennaya patologiya: opyt, problemy, perspektivy. Sbornik materialov I Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem* [Proc. of Sci. Russ. Conf. «Modern pathology: experience, problems, prospects»]. Samara, 2020, pp. 423–427.
10. Bulgakova S.V., Kosareva O.V., Dolgikh Yu.A. et al. *Osobennosti techeniya diffuznogo toksicheskogo zoba u patsientov pozhilogo vozrasta* [Features of the course of diffuse toxic goiter in elderly patients]. *Meditsinskii sovet*, 2023, vol. 17, no. 13, pp. 312–317.
11. Teshaeв Sh.Zh., Yakh'yaeva Kh.Sh. *Oslozhneniya so storony shchitovidnoi zhelezy pri koronavirusnoi bolezni* [Complications of the thyroid gland with coronavirus disease]. *Novyi den' v meditsine*, 2022, no. 3(41), pp. 33–38.
12. Chaulin A.M., Grigor'eva Yu.V., Suvorova G.N. *Ekspperimental'nye modeli gipotireoza* [Experimental models of the hypothyroidism]. *Morfologicheskie vedomosti*, 2021, vol. 29, no. 1, pp. 69–76.
13. Chaulin A.M., Karslyan L.S., Grigor'eva E.V. et al. *Klinikodiagnosticheskaya tsennost' kardiomarkerov v biologicheskikh zhidkostyakh cheloveka* [Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Biological Fluids]. *Kardiologiya*, 2019, vol. 59, no. 11, pp. 66–75.
14. Austin C.P., Odak M., Douedi S., Patel S.V. *Supraventricular Tachycardia: An Atypical Presentation of Thyroid Storm*. *Cureus*, 2022, vol. 29, no. 14(5), e25449. DOI: 10.7759/cureus.25449.
15. Pranasakti M.E., Talirasa N., Rasena H.A. et al. *Thyrotoxicosis occurrence in SARS-CoV-2 infection: A case report*. *Ann Med Surg (Lond)*, 2022, vol. 78, 103700. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.103700.

NATALYA Yu. TIMOFEEVA – Candidate of Medical Sciences, Senior Lecturer, Department of Faculty Therapy, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (bla11blabla@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7596-0132>).

IRINA S. STOMENSKAYA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Faculty Therapy, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (irina.stomenskaja@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7332-4477>).

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

Формат цитирования: Тимофеева Н.Ю., Стоменская И.С., Кострова О.Ю. Кардиологические маски тиреотоксикоза (случай из практики) [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica*. 2025. № 2. С. 56–62. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2025/2/7>. DOI: 10.47026/2413-4864-2025-2-56-62.

DOI: 10.47026/2413-4864-2025-2-63-70

УДК 618.134-005.3-07:616-073.75

ББК 54.577.66+54.102.3+52.527.0+53.433.3

Е.Е. ФОМИНА, А.М. ЯХИН, Р.В. АХМЕТЗЯНОВ, М.З. ХАСАНОВ

**ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА АПЛАЗИИ НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ
КАК ПРИЧИНЫ ВАРИКОЗНОГО РАСШИРЕНИЯ ВЕН ТАЗА
И ВЕНЫ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ
(клинический случай)**

Ключевые слова: аплазия нижней полой вены, венозные коллатерали, компьютерно-томографическая флебография.

Аплазия нижней полой вены представляет собой врожденный порок развития, при котором отсутствует часть вены. Представлен собственный клинический случай диагностирования аплазии нижней полой вены без клинической симптоматики у молодой девушки. Продемонстрирована важность правильной интерпретации результатов, полученных с помощью лучевых методов диагностики, перед оперативным вмешательством. Использование ультразвукового исследования помогло определить этиологию нетипичного расположения варикозно-расширенных вен. Компьютерно-томографическая флебография дополнила картину анатомических особенностей. Совместное использование лучевых методов диагностики позволило сосудистым хирургам в неординарной ситуации поставить правильный диагноз и выработать тактику ведения пациентки.

Введение. Дисплазия – это любые нарушения в формировании ткани, органа или организма в целом, независимо от причины и времени возникновения. Все ткани и органы, пораженные дисплазией, состоят из нормальных или дистрофически измененных клеток, но не из опухолевых. К дисплазиям относятся аплазии, гипоплазии, дисформоплазии и т.д. [5].

Существуют четыре основных типа анатомических аномалий (дисплазий) нижней полой вены (НПВ):

- гипоплазия НПВ, в общей популяции встречается менее чем в 1% и чаще выявляется у молодых мужчин с тромбозом глубоких вен и отсутствием других предрасполагающих факторов (5%) [1, 13];
- левосторонняя НПВ, встречается от 0,2% до 0,5% в общей популяции населения;
- двойная НПВ, наблюдается менее чем у 3% населения;
- агенезия, аплазия НПВ, частота диагностики составляет менее 1% [3, 8, 9, 11].

Аплазия НПВ представляет собой врожденный порок развития, при котором отсутствует просвет магистралей на всем ее протяжении или сохраняются только супраренальный и/или печеночный сегменты [2].

Есть две теории возникновения аплазии НПВ. Согласно первой теории, НПВ – это нарушение эмбриогенеза венозной системы. В период с 6-й по 8-ю неделю эмбрионального развития происходит формирование сегментов НПВ из трех первичных продольных венозных систем. Когда процесс объединения и соединения частей происходит неправильно, могут возникнуть разнообразные отклонения в развитии НПВ, включая ее полное отсутствие. Вторая теория предполагает, что причиной является перенесенный в перинатальном периоде тромбоз НПВ [4].

Анатомические аномалии НПВ практически не дают клинической симптоматики, их выявляют случайно, во время диагностического поиска тромбоза глубоких вен или других нозологических форм заболеваний. Имеются сообщения о выявлении асимптомной аплазии предпочечного и печеночного отделов НПВ с дренированием в непарную вену у мужчины при его обследовании по поводу острого нарушения мозгового кровообращения [2]. Как причина синдрома тазового венозного полнокровия аплазия НПВ описана в единичных сообщениях [12].

В данной статье представлен собственный клинический случай диагностирования аплазии НПВ без клинической симптоматики у молодой девушки.

Цель сообщения – продемонстрировать важность применения лучевых методов диагностики и их правильной интерпретации перед оперативным вмешательством.

Описание клинического случая. В поликлинику ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ г. Казани в сентябре 2023 г. к хирургу обратилась пациентка Б. 23 лет с жалобами на наличие расширенной вены на переднебоковой поверхности живота справа. Вена появилась около 7 лет назад. Локальный статус нижних конечностей с обеих сторон: конечности физиологической окраски, при пальпации прохладные. Подкожные вены заполнены, пульсация магистральных артерий определяется на всех уровнях. Мышцы голени при пальпации мягкие, безболезненные. Активные движения и чувствительность в стопе сохранены. Справа по переднебоковой поверхности брюшной стенки – расширенная подкожная вена.

Назначено ультразвуковое исследование (УЗИ) вен нижних конечностей и таза. Исследование было проведено на аппарате Mindray Resona 7.

Результаты УЗИ вен таза: супраренальный сегмент НПВ в виде небольшого фрагмента (до 5 см) на уровне печени (рис. 1), инфраренальный отдел не определяется, расширенные вены передней брюшной стенки, лобковой области, области половых губ, правая и левая подвздошные вены не визуализируются, слева гипоплазированный сегмент наружной подвздошной вены анастомозировал с коллатералью – левой яичниковой веной (рис. 2). В проекции левой яичниковой вены лоцировалась, вероятно, левая яичниковая вена диаметром до 0,63–0,72 см, впадающая в коллатераль. Правая яичниковая вена диаметром 0,35 см (гипоплазия?) анастомозировала с паравертебральной коллатералью. С обеих сторон, вдоль позвоночного столба, диагностировали расширенные внутрипозвоночные и околопозвоночные вены (коллатерали) от 0,5 до 0,9 см (рис. 3).

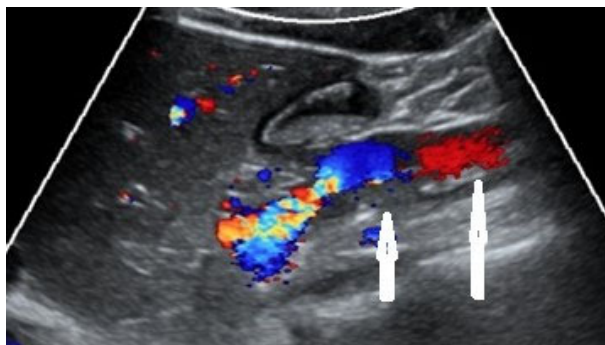


Рис. 1. Супраренальный сегмент НПВ в виде небольшого фрагмента (около 5 см) на уровне печени (указан стрелками), режим – ЦДК

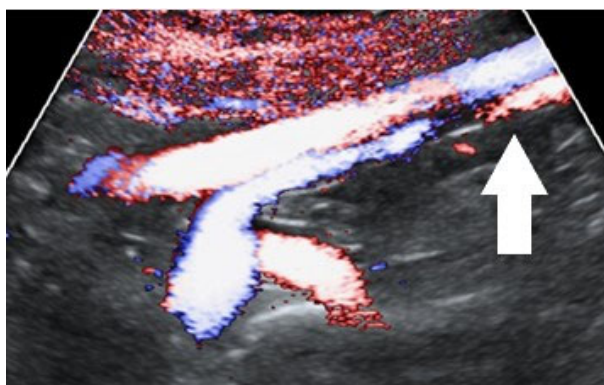


Рис. 2. Гипоплазированный сегмент левой наружной подвздошной вены (указан стрелками), продолжающийся в виде анастомоза, режим – PD

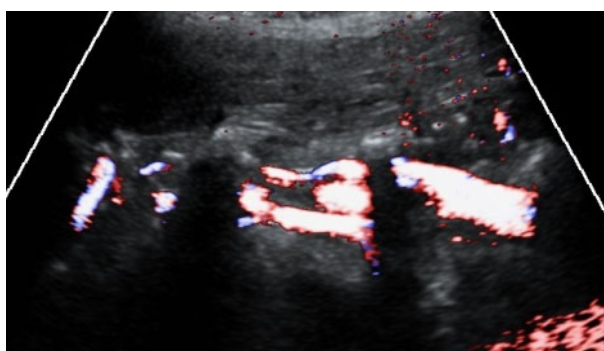


Рис. 3. Расширенные паравертебральные коллатерали, режим – PD

УЗИ вен правой нижней конечности: общая, глубокая, поверхностная бедренные вены без изменений. От сафено-фemorального соустья лоцировалась расширенная поверхностная эпигастральная вена (диаметром 0,92 см, стоя до 1,7 см), идущая на переднюю брюшную стенку с переходом на боковую и наружную поверхности. Большая подкожная вена (не расширена): ствол на бедре 0,34 см, на голени 0,14 см, глубокие вены без особенностей.

Заключение: Аплазия НПВ, подвздошных вен, с развитием внутренних и наружных коллатералей.

После УЗИ назначена и проведена КТ-флебография на аппарате Phillips Brilliance 64 с толщиной среза 1,5 мм, с последующим MPR реконструкциями, с внутривенным введением контрастного вещества йогексол, в объеме 100 мл, со скоростью введения 3 мл/с автоматическим инжектором, с последующим сканированием в артериальную, венозную фазы.

По данным КТ-венографии выявили НПВ структурно, в типичном месте не определялась (рис. 4), за исключением небольшого фрагмента в области конfluence печеночных вен, впадающего в правое предсердие. Вместо НПВ в качестве коллектора для сбора крови из систем почечных, подвздошных вен определялись множественные извитые расширенные паравертебральные вены, в верхних отделах образующие расширенные непарную и полунапорную вены (рис. 5), в качестве альтернативной коллатеральной

ветви выступали расширенные вены передней брюшной стенки (рис. 6). Почечные, общие подвздошные вены представлены несколькими ветвями. Левая яичниковая вена расширена, впадает в одну из почечных вен. Маточные венозные сплетения расширены до 6 мм, справа в их просвете имеются сегментарные тромботические массы. Селезеночная и воротная вены не изменены.

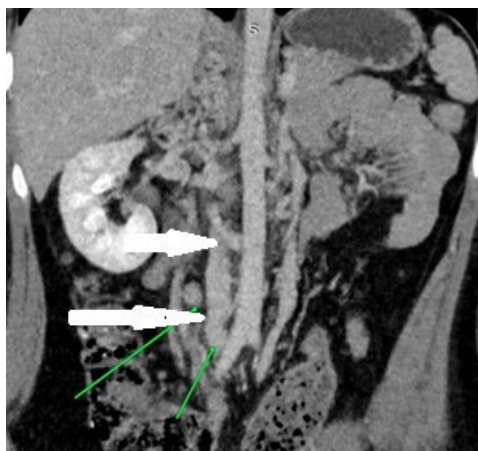


Рис. 4. КТ-флебограмма: отсутствует НПВ. Вместо НПВ – вена (указана стрелками), образовавшаяся из сегментов левой наружной подвздошной вены и впадающая в паравертебральные вены

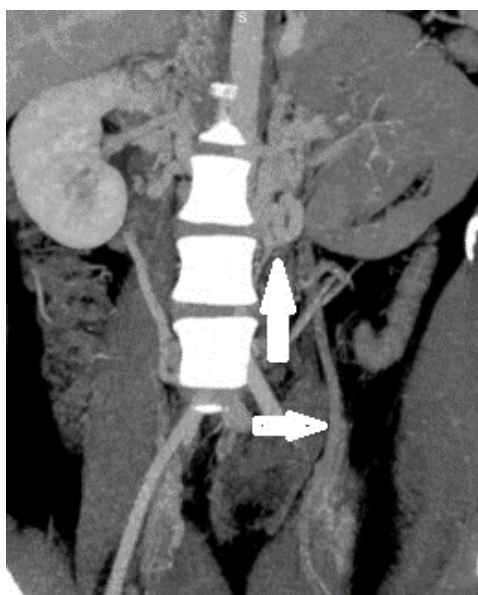


Рис. 5. КТ-флебограмма: варикозно-расширенные паравертебральные вены справа и слева от позвоночника (указано стрелками) и левая яичниковая вена (указана стрелкой)



Рис. 6. КТ-флебограмма: варикозно-расширенные вены переднебоковой поверхности живота справа (указано стрелками)

Заключение: КТ-картина аплазии НПВ, подвздошных вен с множественными расширенными коллатералиями паравертебральных вен, левой яичниковой вены, вен передней брюшной стенки справа с коллатерализацией вен правой нижней конечности через поверхностную эпигастральную вену. Варикозное расширение вен органов малого таза с сегментарным тромбозом справа.

Обсуждение. Наша пациентка жалоб на какие-либо боли не предъявляла, она хотела в эстетических целях убрать варикозную вену на переднебоковой поверхности живота справа. Сосудистый хирург с целью планирования объема оперативного вмешательства и необычности расположения варикозной вены назначил УЗИ вен таза и нижних конечностей. После выявления аномалии развития НПВ для уточнения анатомических особенностей назначил КТ-флебографию вен таза.

В литературе описаны различные классификации компенсаторного механизма перераспределения венозного оттока при аномалиях развития НПВ. S. Morita et al. на основе томографических исследований предложили классифицировать венозный отток по наличию подвздошных вен, разделив их на четыре типа [10]. Другие авторы описали перераспределение кровотока по следующим путям: глубокий путь – из восходящей поясничной вены в межпозвоночные вены и в непарную вену или из межреберной вены в полунепарную вену; портальный путь – из геморроидального сплетения в геморроидальные вены, в нижнюю брыжеечную вену и в воротную вену или из поверхностных брюшных вен в околопупочные вены; срединный путь – из гонадной вены в почечную вену, далее в почечный и непарный анастомоз; поверхностный путь – из эпигастральной вены во внутреннюю грудную вену, в подключичную вену или из эпигастральной вены в подвздошную вену, грудобрюшную вену, в поясничную вену и в подмышечную вену [6, 7, 9].

У нашей пациентки отсутствовал инфраренальный отдел НПВ. Из-за сложной аномалии венозный отток осуществлялся по нескольким путям. По глубокому пути – из паравертебральных коллатералей в непарную вену, по срединному пути – из левой яичниковой вены в почечную вену и по поверхностному пути – из эпигастральной вены к венам грудной клетки. Варикозная вена на переднебоковой поверхности живота справа оказалась коллатералью.

Результаты диагностических методов исследования показали хорошо развитую коллатеральную венозную сеть, которая компенсировала венозный отток и клинические проявления со стороны малого таза. Вена на передней брюшной стенке выполняла роль коллатерали, связывая вены малого таза и нижних конечностей, тем самым обеспечивая венозный отток от нижних конечностей. Данный факт показал, что поверхностную коллатераль убирать нельзя. Это помогло избежать оперативного лечения. Если бы убрали данную коллатераль, и она выключилась из привычного венозного оттока, то это могло привести к декомпенсации заболевания и тромботическим изменениям глубоких вен.

Пациентка поступила на флебэктомию вены, расположенной на переднебоковой поверхности живота, но после результатов диагностических методов исследования ее решили вести консервативно. На данный момент пациентке даны рекомендации с учетом выявленной патологии – диагностический ежегодный ультразвуковой осмотр с консультацией сосудистого хирурга.

При планировании оперативных вмешательств необходимо учитывать все анатомические варианты аномалий развития НПВ и ее притоков для избегания осложнений после или во время вмешательств. Современные методы лучевой диагностики – УЗИ и КТ-флебография, а также знание патологии сосудистым хирургом и врачом-диагностом помогли разобраться в данной ситуации. Назначенные методы исследования показали отсутствие НПВ и выявили коллатеральные пути венозного оттока. Это еще раз подчеркивает необходимость мультидисциплинарного подхода к каждому пациенту.

Выводы. УЗИ помогло понять этиологию нетипичного расположения варикозно расширенных вен, проследить наличие коллатералей и гемодинамические изменения кровотока и впервые заподозрить аплазию НПВ.

КТ-флебография дополнила картину анатомических особенностей. Объективно позволила проследить ход вен, места их впадения и уточнить наличие коллатеральных путей, по которым осуществляется венозный отток.

Совместное использование лучевых методов диагностики помогло сосудистым хирургам разобраться в неординарной ситуации, поставить правильный диагноз и определиться с тактикой ведения пациентки.

Литература

1. Аномалии развития нижней полой вены и ее притоков. Лучевая диагностика и клиническое значение / Ж.С. Мельниченко, М.В. Вишнякова, М.В. Вишнякова (мл.) и др. // Альманах клинической медицины. 2015. № 43. С. 72–81.
2. Аномалия нижней полой вены и ее притоков / О.А. Каплунова, Е.В. Чаплыгина, О.П. Суханова и др. // Медицинский вестник Юга России. 2023. Т. 14, № 3. С. 105–109.
3. Ахметзянов Р.В., Бредихин Р.А., Фомина Е.Е. Аплазия нижней полой вены в генезе варикозной болезни таза // Флебология. 2020. Т. 14, № 1. С. 46–52. DOI: 10.17116/flebo20201401146.
4. Варианты строения нижней полой вены и ее притоков: классификация, эмбриогенез, компьютерная диагностика и клиническое значение при парааортальной лимфодиссекции / С.В. Мухтарулина, А.Д. Каприн, В.Л. Асташов, И.А. Асеева // Онкоурология. 2013. Т. 9, № 3. С. 10–16.
5. Жарков П.П., Удельнова И.А. Что такое дисплазия? // Медицинская визуализация. 2013. № 2. С. 128–136.

6. Eyraud D. Circulation hépato-splanchnique et physiologie des clampages digestifs. Physiologie humaine appliquée. 2nd ed. Arnette, 2009, pp. 627–656.
7. Lambert M., Marboeuf P., Midulla M. et al. Inferior vena cava agenesis and deep vein thrombosis: 10 patients and review of the literature. *Vasc Med*, 2010, vol. 15(6), pp. 451–455. DOI: 10.1177/1358863-X10391355.
8. Malaki M., Willis A.P., Jones R.G. Congenital anomalies of the inferior vena cava. *Clin Radiol*, 2012, vol. 67(2), pp 165–171. DOI: 10.1016/j.crad.2011.08.006.
9. Morosetti D., Picchi E., Calcagni A. Anomalous development of the inferior vena cava: Case reports of agenesis and hypoplasia. *Radiol Case Rep*, 2018, vol. 13(4), pp. 895–903. DOI: 10.1016/j.radcr.2018.04.018.
10. Morita S., Higuchi M., Saito N., Mitsuhashi N. Pelvic venous variations in patients with congenital inferior vena cava anomalies: classification with computed tomography. *Acta Radiol*, 2007, vol. 48(9), pp. 974–979. DOI: 10.1080/02841850701499409.
11. Pozzi A., El Lakis M.A., Chamieh J. et al. The typical presentation spectrum of deep vein thrombosis associated with inferior vena cava malformations. *Thrombosis*, 2016, vol. 2016, 4965458, pp. 166–170. DOI: 10.1155/2016/4965458.
12. Singh S.N., Bhatt T.C. Inferior Vena Cava Agenesis: A Rare Cause of Pelvic Congestion Syndrome. *J Clin Diagn Res*, 2017, vol. 11(3), pp. 88–90. DOI: 10.7860/JCDR/2017/24123.9554.
13. Wartmann C.T., Kinsella C.R. Jr., Tubbs R.S., Loukas M. A rare case of a complete left inferior vena cava associated with the symptoms of Dunbar syndrome. *Clin Anat*, 2011, vol. 24(2), pp. 262–265. DOI: 10.1002/ca.21078.

ФОМИНА ЕЛЕНА ЕВГЕНЬЕВНА – доктор медицинских наук, профессор 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>).

ЯХИН АРТУР МИНДИЯРОВИЧ – врач-рентгенолог отделения компьютерной и магнитно-резонансной томографии, Республиканская клиническая больница; аспирант кафедры ультразвуковой диагностики, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Россия, Казань (arthouse-y@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8861-0597>).

АХМЕТЗЯНОВ РУСТЕМ ВИЛЕВИЧ – доктор медицинских наук, доцент кафедры сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии, Казанский государственный медицинский университет, Россия, Казань (arustemv@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8146-2263>).

ХАСАНОВ МАРАТ ЗУФАРОВИЧ – кандидат медицинских наук, доцент кафедры ультразвуковой диагностики, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Россия, Казань (marat_khasan@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5164-4648>).

Elena E. FOMINA, Artur M. YAKHIN, Rustem V. AKHMETZIANOV, Marat Z. KHASANOV

RADIATION DIAGNOSIS OF THE INFERIOR VENA CAVA APLASIA AS A CAUSE OF PELVIC VARICOSITIES AND VARICOSE VEINS OF THE ANTERIOR ABDOMINAL WALL (clinical case)

Key words: aplasia of the inferior vena cava, venous collaterals, computed tomographic phlebography.

Aplasia of the inferior vena cava is a congenital malformation in which part of the vein is missing. We present our own clinical case of diagnosing aplasia of the inferior vena cava without clinical symptoms in a young girl. The importance of correct interpreting the results obtained with the help of radiological diagnostic methods before surgery is demonstrated. The use of ultrasound helped to determine the etiology of atypical location of varicose veins. Computed tomographic phlebography completed the presentation of anatomical features. A combined use of radiation diagnostic methods enabled vascular surgeons to make the correct diagnosis and develop patient management tactics in an unusual situation.

References

1. Mel'nichenko Zh.S., Vishnyakova M.V., Vishnyakova M.V. Jr et al. *Anomalii razvitiya nizhnei poloi veny i ee pritokov. Luchevaya diagnostika i klinicheskoe znachenie* [Anomalies in the development

of the inferior vena cava and its tributaries. Radiology diagnostics and clinical significance]. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*, 2015, no. 43, pp. 72–81.

2. Kaplunova O.A., Chaplygina E.V., Sukhanova O.P. *Anomaliya nizhnei poloi veny i ee pritokov* [Anomaly of the inferior vena cava and its tributaries]. *Meditsinskii vestnik Yuga Rossii*, 2023, no. 14(3), pp. 105–109.

3. Akhmetzyanov R.V., Bredikhin R.A., Fomina E.E. *Aplaziya nizhnei poloi veny v geneze varikoznoi bolezni taza* [Aplasia of the inferior vena cava in the genesis of pelvic varicose veins]. *Flebologiya*, 2020, no. 14,(1), pp. 46–52. DOI: 10.17116/flebo20201401146.

4. Mukhtarulina S.V., Kaprin A.D., Astashov V.L., Aseeva I.A. *Varianty stroeniya nizhnei poloi veny i ee pritokov: klassifikatsiya, embrio-genez, komp'yuternaya diagnostika i klinicheskoe znachenie pri paraaortal'noi limfodisseksii* [Variants of the structure of the inferior vena cava and its tributaries: classification, embryogenesis, computer diagnostics and clinical significance in paraaortic lymph dissection]. *Onkourologiya*, 2013, no. 9(3), pp. 10–16.

5. Zharkov P.L., Udel'nova I.A. *Chto takoe displaziya?* [What is dysplasia?]. *Meditsinskaya vizualizatsiya*, 2013, no. 2, pp. 128–136.

6. Eyraud D. Circulation hépato-splanchnique et physiologie des clampages digestifs. Physiologie humaine appliquée. 2nd ed. Arnette, 2009, pp. 627–656.

7. Lambert M., Marboeuf P., Midulla M. et al. Inferior vena cava agenesis and deep vein thrombosis: 10 patients and review of the literature. *Vasc Med*, 2010, vol. 15(6), pp. 451–455. DOI: 10.1177/1358863X10391355.

8. Malaki M., Willis A.P., Jones R.G. Congenital anomalies of the inferior vena cava. *Clin Radiol*, 2012, vol. 67(2), pp. 165–171. DOI: 10.1016/j.crad.2011.08.006.

9. Morosetti D., Picchi E., Calcagni A. Anomalous development of the inferior vena cava: Case reports of agenesis and hypoplasia. *Radiol Case Rep*, 2018, vol. 13(4), pp. 895–903. DOI: 10.1016/j.radcr.2018.04.018.

10. Morita S., Higuchi M., Saito N., Mitsuhashi N. Pelvic venous variations in patients with congenital inferior vena cava anomalies: classification with computed tomography. *Acta Radiol*, 2007, vol. 48(9), pp. 974–979. DOI: 10.1080/02841850701499409.

11. Pozzi A., El Lakis M.A., Chamieh J. et al. The typical presentation spectrum of deep vein thrombosis associated with inferior vena cava malformations. *Thrombosis*, 2016, vol. 2016, 4965458, pp. 166–170. DOI: 10.1155/2016/4965458.

12. Singh S.N., Bhatt T.C. Inferior Vena Cava Agenesis: A Rare Cause of Pelvic Congestion Syndrome. *J Clin Diagn Res*, 2017, vol. 11(3), pp. 88–90. DOI: 10.7860/JCDR/2017/24123.9554.

13. Wartmann C.T., Kinsella C.R. Jr., Tubbs R.S., Loukas M. A rare case of a complete left inferior vena cava associated with the symptoms of Dunbar syndrome. *Clin Anat*, 2011, vol. 24(2), pp. 262–265. DOI: 10.1002/ca.21078.

ELENA E. FOMINA – Doctor of Medical Sciences, 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>).

ARTUR M. YAKHIN – Radiologist, Department of Computer and Magnetic Resonance Imaging, Republican Clinical Hospital; Post-Graduate Student, Department of Ultrasound Diagnostics, Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Russia, Kazan (arhouse-y@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8861-0597>).

RUSTEM V. AKHMETZIANOV – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Cardiovascular and Endovascular Surgery, Kazan State Medical University, Russia, Kazan (arustemv@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8146-2263>).

MARAT Z. KHASANOV – Candidate 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 (marat_khasan@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5164-4648>).

Формат цитирования: Лучевая диагностика аплазии нижней полой вены как причины варикозного расширения вен таза и вены передней брюшной стенки (клинический случай) [Электронный ресурс] / Е.Е. Фомина, А.М. Яхин, Р.В. Ахметзянов, М.З. Хасанов // *Acta medica Eurasica*. 2025. № 2. С. 63–70. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2025/2/8>. DOI: 10.47026/2413-4864-2025-2-63-70.

В.В. ЖИЗНИН, О.В. ШУРЫГИНА, О.О. ПОПОВА,
А.В. БАЧУРИН, Д.Ю. КУТИХИН**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СОЗРЕВАНИЯ ООЦИТА:
РОЛЬ ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩЕГО ГОРМОНА В РЕГУЛЯЦИИ МЕЙОЗА**

Ключевые слова: оогенез, мейоз, кумулюсные клетки, циклические нуклеотиды (цАМФ, цГМФ), вспомогательные репродуктивные технологии, лютеинизирующий гормон.

В данной обзорной работе подробно рассмотрены молекулярные механизмы мейотического созревания ооцита млекопитающих с акцентом на роль лютеинизирующего гормона и его взаимодействие с сигнальными путями, регулирующими уровни циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ). Представлен структурированный анализ ключевых этапов фолликулогенеза, механизма мейотической блокировки и ее снятия, а также молекулярных компонентов, участвующих в регуляции проницаемости целевых контактов между соматическими клетками и ооцитом. Обсуждается вклад различных фосфодиэстераз, рецепторов и пептидных медиаторов в инициацию мейоза. Особое внимание уделено двойственной роли лютеинизирующего гормона: как триггера для каскада внутриклеточных изменений в клетках гранулезы и кумулюса, и как косвенного инициатора возобновления мейоза в ооците. Рассмотрены последние достижения в области визуализации и мониторинга внутриклеточных сигнальных событий с использованием FRET-датчиков и молекулярных маркеров. Обзор отличается от ранее опубликованных аналогичных работ тем, что не ограничивается описанием отдельных сигнальных компонентов, а выстраивает целостную модель регуляции мейоза, включая как классические, так и недавно открытые молекулы. Кроме того, работа рассматривает перспективные направления модуляции этих процессов в рамках вспомогательных репродуктивных технологий, предлагая потенциальные мишени для повышения ооцитарной компетентности и успешности программ экстракорпорального оплодотворения.

Введение. Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) человека – относительно молодая область медицины. Исследование оогенеза человека имеет определенные ограничения, в связи с чем детальный анализ развития фолликулов яичников млекопитающих и их эндокринной функции является основополагающим для понимания ключевых аспектов благодаря многочисленным исследованиям. Генетические, цитофизиологические особенности репродуктивного цикла женского организма млекопитающих стали более понятными. Исследования на биологическом материале мышей и крыс оказались отличным источником знаний для идентификации генов, которые критически важны для нормального развития и функционирования яичников млекопитающих. Мутации во многих человеческих гомологах этих генов часто коррелируют с возникновением бесплодия у женщин [12].

Цель обзора – анализ и оценка актуальных данных по проблеме нарушения оогенеза ооцитов человека. Детальный анализ молекулярных механизмов мейотического созревания ооцита млекопитающих с акцентом на роль лютеинизирующего гормона (ЛГ) и его влияния на сигнальные пути, регулирующие уровни циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ), проводится с целью выявления потенциальных биомаркеров ооцитарной компетентности, улучшения диагностики и подходов в области вспомогательных репродуктивных технологий.

Использованы зарубежные источники литературы с 1968 по 2024 г., которые были взяты из электронных библиотек научных публикаций и медицинских баз данных, в частности из таких, как «Академия Google», Oxford Academic, «Science Research» и PubMed. В обзор включались источники, соответствующие теме данного обзора, поиск которых производился с помощью следующих ключевых слов: лютеинизирующий гормон, оогенез, мейоз, кумулюсные клетки, циклические нуклеотиды (цАМФ, цГМФ).

Фолликулогенез. Ооциты формируются из оогоний, происходящих от первичных половых клеток, которые впервые появляются в желточном мешке на третьей неделе эмбрионального развития. Первичные половые клетки мигрируют в генитальный гребень примерно на пятой неделе беременности, где начинают активно делиться митозом, образуя до 7 миллионов оогоний к пятому месяцу внутриутробного развития. Затем из части оогоний путем мейоза формируются первичные ооциты. Окруженные одним слоем веретенообразных клеток – предшественников гранулезных клеток (ГК), ооциты организуются в примордиальные фолликулы. Эти структуры начинают формироваться также примерно на пятом месяце беременности.

Веретенообразные клетки дифференцируются в гранулезные клетки, которые при последующей пролиферации и изменении морфологии трансформируют примордиальный фолликул в первичный. На данном этапе начинается функциональная специализация клеток фолликула.

Гранулезные клетки, в зависимости от их локализации по отношению к ооциту, начинают подразделяться на два функциональных подтипа:

- клетки лучистого венца (*corona radiata*), находящиеся в непосредственном контакте с ооцитом;
- кумулюсные клетки (*cumulus oophorus*), окружающие его более рыхлым слоем. Клетки лучистого венца осуществляют плотный контакт с ооцитом через промежуточные контакты (*gap junctions*), передавая сигналы, питательные вещества и метаболиты, критически важные для его роста и компетентности.

Кумулюсные клетки выполняют поддерживающую и сигнальную функцию, участвуют в регуляции возобновления мейоза, синтезе гиалуроновой кислоты и создают вокруг ооцита трехмерную матрицу, необходимую для овуляции.

Дегенеративный процесс, известный как атрезия, приводит к значительному снижению количества ооцитов, примерно от 7 млн до 1 млн к моменту рождения. Первичные ооциты, заключенные в примордиальных и первичных фолликулах, остаются в стадии диплотены профазы I мейоза до наступления полового созревания и начала овариального цикла [52].

Примордиальные фолликулы непрерывно покидают нерастущий пул ооцитов, начиная с полового созревания. Переход из стадии спящих примордиальных фолликулов в растущие первичные фолликулы является критическим этапом в фолликулогенезе. Первичные фолликулы состоят из кубовидных гранулезных клеток, базальной пластинки и первичного ооцита диаметром 20 мкм [23, 43]. Далее первичные фолликулы переходят в стадию вторичных фолликулов, и они уже имеют два слоя гранулезных клеток, блестящую оболочку (*Zona pellucida*) и клетки теки. Процесс роста усложняется на стадии вторичных фолликулов, так как начинается выработка эстрогена, прогестерона и андрогенов, а также формирование щелевых контактов. Выделяют два типа соматических клеток: муральные гранулезные, выстилающие полость фолликула и ответственные за стероидогенез, и кумулюсные, окружающие ооцит. Они имеют общее происхождение, но при росте фолликула дифференцируются на два отличающихся слоя по локализации и функции.

Переход на следующую стадию в третичный фолликул (или антральный фолликул) сопровождается образованием значительного пространства, заполненного фолликулярной жидкостью, которое называется антральным отделом. Фолликул растет, достигая диаметра 2–5 мм. На этой стадии 2 млн соматических клеток фолликула окружают ооцит: муральные гранулезные клетки (mGCs) и кумулюсные клетки (CCs). Также образуются внутренняя (theca interna) и внешняя (theca externa) оболочки, появляются рецепторы к ЛГ (лютеинизирующему гормону). В этот же период эстроген становится доминирующим стероидным гормоном фолликула в результате повышенной активности фолликулярного стероидогенеза. Рост антрального фолликула зависит от уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и ЛГ. Средний диаметр преовуляторного фолликула составляет 20 мм [11, 14, 19, 45, 63, 65, 72], а средний объем фолликула – 3,8 мл (3,1–8,2). Ооцит на этой стадии достигает максимального диаметра в 70 мкм.

Роль цАМФ и цГМФ в мейотическом созревании ооцита млекопитающих.

Переход от профазы I к метафазе II называется «созреванием ооцита» и представляет собой процесс, который включает в себя как ядерные, так и цитоплазматические изменения, которые позволяют оплодотворить зрелую яйцеклетку. Мейотическое созревание ооцитов является жизненно важным процессом, необходимым для развития ооцитов. Ооциты млекопитающих растут и проходят мейоз в фолликулах яичников. Важно понимать, что ооциты, останавливающиеся в профазе I мейоза, имеют ядерную структуру, известную под названием «зародышевый пузырек» (GV), и сохраняют мейотическую блокировку с окружающими фолликулярными клетками до тех пор, пока выброс пика ЛГ из гипофиза не начнет стимулировать незрелый ооцит к возобновлению мейоза. Все ооциты млекопитающих окружены кумулюсными клетками, которые образуют псевдомногослойный эпителий, при этом отростки клеток из первого, второго и даже третьего слоя протягиваются через внеклеточную оболочку ооцита – zona pellucida [2]. У женщины между ооцитами и соматическими клетками установлена похожая структурная и функциональная связь. Эта связь, безусловно, весьма динамичная *in vivo*, играет ключевую роль в регуляции нормального фолликулогенеза для обеспечения правильного и своевременного созревания ооцита и овуляции [39]. Основную роль при транспорте нуклеотидов выполняют так называемые щелевые контакты, формирующиеся с ооцитом [1]. У мышей они состоят в основном из коннексина 37 [35, 47, 64]. По другим данным, возможен еще некоторый вклад коннексина 43 кумулюсных клеток [20, 35]. Локализация этих коннексинов и некоторых других сигнальных белков, которые регулируют остановку и возобновление мейоза в преовуляторных фолликулах, схематически показана на рис. 1. Сигналы, ингибирующие мейоз, от клеток муральной гранулезы поступают в ооцит, как через щелевые контакты, так и через фолликулярную жидкость. Ингибиторы щелевых контактов, такие как карбеноксолон, вызывают возобновление мейоза в преовуляторных фолликулах [48, 56, 61], как и пептиды или антитела, которые специфически блокируют либо коннексин 37, либо коннексин 43 [48, 56].

Давно признано, что одним из важнейших классов молекул, регулирующих созревание ооцитов млекопитающих, являются циклические нуклеотиды, а именно циклический аденозин 3',5'-монофосфат (цАМФ) и циклический гуанозин 3',5'-монофосфат (цГМФ). Они, особенно цАМФ, были предметом интенсивных исследований в течение последних 40 лет. Понимание механизмов, регулирующих возобновление мейоза ооцитов, осложнялось спорами об участии

падающего уровня цАМФ и одновременной потерей связи между щелевыми контактами кумулюсных клеток и ооцитом. Многие из споров того периода теперь урегулированы после важных открытий, демонстрируя источник и роль фосфодиэстераз (PDE) [40, 68], цАМФ [44], цГМФ в ооците [50, 71], а также участие натрийуретических пептидов [76]. Большое количество фундаментальных исследований доказывает, что блокирование мейоза зависит от высокого уровня цАМФ внутри ооцита. Этот нуклеотид вырабатывается ооцитом посредством стимуляции GPR3 рецептора Gs G-белка [44]. В некоторых научных работах проводили инъекцию ингибирующими антителами к Gs и/или доминантно-отрицательного Gs, который аналогично вызывал возобновление мейоза у ооцитов человека [10], что указывает на то, что этот механизм сохраняется среди ооцитов позвоночных.

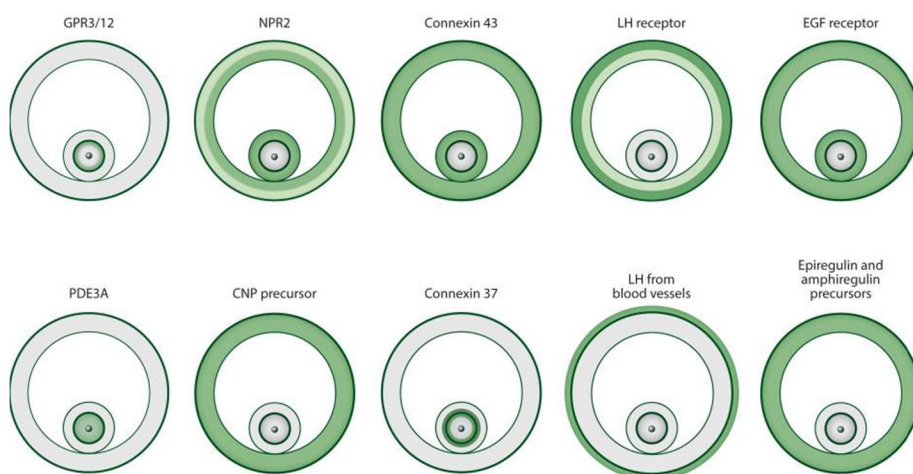


Рис. 1. Локализация некоторых сигнальных белков, которые регулируют остановку и возобновление мейоза в преовуляторных фолликулах.

Зеленый цвет указывает на присутствие белка, а более светлый зеленый цвет указывает на меньшее количество белка. Белый цвет указывает на то, что белок (или мРНК) либо не был обнаружен, либо обнаружен на уровне $\leq 10\%$ от того, что было обнаружено в другом месте [28]

Циклический АМФ синтезируется из АТФ активной аденилатциклазой (АС). По данным специальной литературы известно, что в ооцитах грызунов присутствует и функционирует аденилатциклаза-3 (AC3) [21]. GPR3 является функциональным рецептором, обнаруженным в ооците, который может независимо синтезировать внутриооцитарный цАМФ [44]. Однако основным источником этого нуклеотида являются соматические клетки, окружающие ооцит. Он диффундирует внутрь благодаря щелевым контактам между ооцитом, кумулюсными и гранулезными клетками (рис. 2). Высокая концентрация внутриооцитарного цАМФ, в свою очередь, активирует протеинкиназу А (ПКА), которая предотвращает активацию фактора, способствующего созреванию, удерживая ооцит в М-фазе.

Ооцит обладает мощной фосфодиэстеразой (ФДЭ), она необходима для контроля поддержания мейотического блока. Изучение ФДЭ ооцитов началось несколько десятилетий назад. Было обнаружено, что неспецифические ингибиторы ФДЭ, такие как теофиллин [7] и 3-изобутил-1-метилксантин (IBMX) [9, 38], поддерживают мейотический блок ооцитов *in vitro*. Еще в 1990-х гг. были опубликованы сообщения о наличии специфического семейства ФДЭ в ооците грызунов, а именно 3А тип, который имел название PDE3A и идентифицировался

с помощью гибридизации *in situ* [55]. Влияние специфических ингибиторов PDE3A на поддержание мейотического блока ооцита *in vitro* продемонстрировано теперь на многих видах млекопитающих: крысах [68], мышах [74], крупном рогатом скоте [42, 67], обезьянах [29], людях [46] и свиньях [34]. Значимое открытие было сделано на грызунах в 1990 г., которое продемонстрировало, что PDE3A является цГМФ-ингибируемым цАМФ-гидролизующим ферментом [41]. Давно известно, что цГМФ является ингибитором созревания ооцита [24], а после стимуляции ЛГ концентрация цГМФ в яйцниках снижается [54]. Спустя три десятилетия его значимость стала очевидной, когда в двух ключевых работах было показано, что цГМФ, проникающий через щелевые контакты из гранулезного/кумулюсного слоя в ооцит, ингибирует PDE3A ооцита [50, 71]. Таким образом, цГМФ из фолликулярных соматических клеток поддерживает достаточную концентрацию цАМФ внутри ооцита, тем самым поддерживая ооцит в состоянии остановки мейоза (рис. 2).

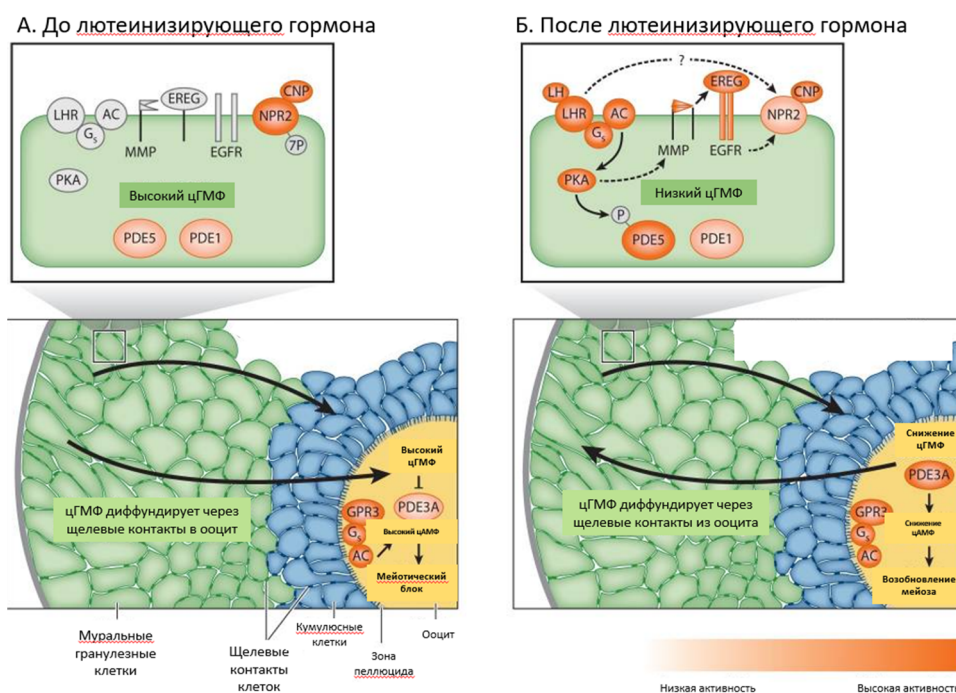


Рис. 2. Модель сигнальных путей, регулирующих остановку и возобновление мейоза в преовуляторных фолликулах. Эта модель отображает только события, происходящие в первые 20 мин после воздействия ЛГ. Последующие события, включая снижение проницаемости щелевых контактов, увеличение лигандов рецептора EGF и снижение натрийуретического пептида С-типа, также способствуют поддержанию цГМФ на низком уровне. Это запускает возобновление мейоза. А. Показаны фолликул и увеличенное изображение клетки муральной гранулезы до воздействия ЛГ. Б. Показаны события, происходящие в ответ на воздействие ЛГ. Сокращения: AC, аденилатциклаза; CNP, натрийуретический пептид С-типа; EGFR, рецептор эпидермального фактора роста; EREG, эпирегулин (и амфирегулин); GPR3, рецептор G-белка 3; G_s , G_q G-белок; ЛГ, лютеинизирующий гормон; LHR, рецептор ЛГ; MMP, матриксная металлопротеиназа; NPR2, рецептор натрийуретического пептида 2; PDE1, 3A, 5, фосфодиэстеразы различных типов; PKA, протеинкиназа А (рисунок был взят из источников [28, 62], надписи были переведены на русский язык)

Благодаря открытию роли натрийуретических пептидов модель сигнального пути блокировки мейоза была дополнена новыми данными. Семейство натрийуретических пептидов состоит из трех основных типов: предсердный натрийуретический пептид, мозговой натрийуретический пептид и натрийуретический пептид С-типа (CNP). Оказалось, что клетками муральной гранулезы секретируется CNP, а кумулюсные клетки экспрессируют рецептор NPR2, который является членом семейства рецепторов гуанилатциклазы [76]. CNP диффундирует в фолликулярную жидкость и активирует NPR2 как в кумулюсных, так и в муральных гранулезных клетках. Стимуляция NPR2 с помощью CNP увеличивала внутриклеточные концентрации цГМФ как в кумулюсных клетках, так и в ооците, как мы уже описывали ранее в статье, поддерживая остановку мейоза [76]. CNP с тех пор был идентифицирован как пептид, ингибирующий мейоз ооцитов мыши [76], свиньи [58], крупного рогатого скота [30] и крысы [77]. Женщины с мутациями в *NPR2* фертильны в гетерозиготном состоянии, гомозиготность не исследовалась [33].

Мейотическое созревание ооцитов является жизненно важным процессом, необходимым для развития ооцитов. Подъем ЛГ нацелен на активность белков, которые регулируют мейотическое созревание ооцита, как в фолликулярном эпителии, так и в ооците [8, 28].

Процессы, протекающие под действием ЛГ. Всплеск ЛГ прекращает процесс ФСГ-зависимого стероидогенеза и роста гранулезных клеток, одновременно способствуя дифференцировке соматических клеток в лютеиновые клетки. Стимуляция созревания мейоза происходит посредством воздействия ЛГ на окружающие соматические клетки, а не на сам ооцит. ЛГ вызывает экспрессию белков, подобных эпидермальному фактору роста, в клетках муральной гранулезы, которые действуют на клетки кумулюса, а они уже – через щелевые контакты на ооцит. Преовуляторный пик ЛГ вызывает созревание ооцитов, ни ооциты, ни кумулюсные клетки не экспрессируют рецепторы ЛГ. Известно только, что в преовуляторных фолликулах крыс и мышей рецепторы ЛГ располагаются преимущественно во внешних слоях муральных гранулезных клеток [15]. Сложность понимания заключается в том, что ЛГ передает сигналы через свой рецептор во внешних гранулезных клетках, а затем дистанционно инициирует возобновление мейоза в ооците, где расстояние может достигать до 10 клеточных слоев. Отсутствие четкого понимания и сложность данных процессов порождали много дискуссий на эту тему.

Различные наблюдения указывают на тот факт, что рецепторы ЛГ находятся в клетках гранулезы, и именно они опосредуют возобновление мейоза. Известно, что цГМФ может ингибировать гидролиз цАМФ в ооците, поэтому появилось предположение, что снижение цГМФ в ооците и влияние ЛГ на гранулезные клетки могут быть взаимосвязаны в возобновлении мейоза за счет двух вероятных сценариев: либо путем закрытия щелевых контактов, либо путем снижения концентрации цГМФ в гранулезных клетках [70]. Современные возможности использования различных концентраций нуклеотидов позволили проверить эту гипотезу, установив, что одним из важных компонентов инициации мейоза является быстрое снижение концентрации цГМФ во внешних гранулезных клетках, где расположены рецепторы к ЛГ. В результате цГМФ диффундирует из ооцита вниз по градиенту концентрации в кумулюсные клетки через щелевые контакты, где концентрация снижается. Но интересен тот факт, что позднее цГМФ поддерживаются на низком уровне в клетках кумулюса

за счет сигнальных путей, независимых от щелевых контактов [62]. Также приведены данные, что передача сигналов ЛГ снижает выработку агониста NPR2 CNP [32] и увеличивает выработку агонистов рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), которые действуют на снижение концентрации цГМФ [51]. Открытие того, что выброс ЛГ связан с активацией сигнальной сети EGF, дало новое понимание и подняло дополнительные вопросы о том, как сигнал ЛГ распространяется от клеток муральной гранулезы к кумулюс-ооцитарному комплексу для стимуляции повторного начала клеточного цикла ооцита и последующей овуляции. Увеличивается количество доказательств, подтверждающее важную роль трансактивации ЛГ EGFR в регуляции этих процессов. Стало известно, что EGF-подобные факторы роста амфирегулин (AREG), эпирегулин (EREG) и бетацеллюлин (BTC), а не сам конкретно EGF, быстро и кратковременно действуют в соматических клетках преовуляторных фолликулов за счет ЛГ, выступая в роли паракринных медиаторов, чтобы вызвать сигнальный путь рецептора EGF-ERK1/2 [3, 16, 51, 60]. Стимуляция EGF-подобных факторов роста за счет ЛГ/ХГЧ была зарегистрирована у многих видов обезьян [18], кур [73], свиней [6], лошадей [36], людей, полученных после программ ЭКО [27, 75]. У человека показали, что AREG не был обнаружен до всплеска ЛГ или до стимуляции гранулезных клеток ХГЧ *in vitro*, подтверждая, что накопление AREG требует стимуляции гонадотропином. Эпирегулин и мРНК бетацеллюлина были обнаружены как в человеческих муральных, так и в кумулюсных гранулезных клетках, хотя и на значительно более низких уровнях, чем AREG [75]. Интересно, что уровень AREG был значительно ниже в фолликулярной жидкости в тех фолликулах, где получали незрелые ооциты или ооциты, из которых впоследствии эмбрион развивался хуже, чем в жидкости из фолликулов, из которых получили хорошие ооциты [75]. У мышей были получены результаты по времени фосфорилирования EGFR и экспрессии мРНК амфирегулина (AREG) и эпирегулина (EREG). Их экспрессия начиналась уже через 30 мин после воздействия ЛГ (время, предшествующее началу мейоза ооцитов). Уровень мРНК AREG и EREG и фосфорилирование EGFR были максимальными в фолликулах через 2 ч стимуляции ЛГ. EGF-подобные факторы роста высвобождаются с поверхности клеток в виде зрелых растворимых пептидов путем протеолитического расщепления эктодомена. При их добавлении к комплексам кумулюс-ооцит или фолликулам в культуре активируются EGFR на поверхности соматических клеток, способствуя возобновлению мейоза ооцитов и пролиферации кумулюса.

Регуляция проницаемости щелевых контактов является еще одним компонентом в этой сложной системе. Проницаемость щелевых контактов снижается через 30 мин после пика ЛГ, достигает минимума через 1 ч и возвращается к исходному уровню через 5 ч [47, 62]. Снижение проницаемости было обнаружено с помощью флуоресцентных трассеров; остается открытым вопрос, снижается ли проницаемость также для цГМФ и/или цАМФ. Например, проницаемость щелевого соединения между клетками кумулюса и ооцитом у мышей, которая опосредована коннексином 37, не снижается в течение этого периода [47]. Резюмируя выше описанный процесс, вызванная ЛГ активация сигнального пути цАМФ–EGF–p–ERK1/2 участвует в пролиферации кумулюсных клеток, снижении цГМФ в соматических клетках, закрытии щелевых контактов и, возможно, является причиной стимуляции мейоза кумулюсными клетками [5, 49, 66].

Многие исследования подтверждают, что эффект ЛГ на цАМФ и цГМФ в ооцитах, находящихся в фолликулах, вызывает снижение как цАМФ [59, 61], так и цГМФ в самом ооците [25]. Более поздние исследования позволили установить время действия низких концентраций цАМФ и цГМФ после действия ЛГ. Они остаются низкими в ооците в течение как минимум 5 ч [50]. На основании этих измерений можно сделать вывод, что снижение уровня цГМФ в ооците приведет к увеличению гидролиза цАМФ под действием ФДЭЗА примерно в 5 раз, что влечет за собой снижение уровня цАМФ в ооците [50, 71].

Несмотря на кажущуюся изученность влияния ЛГ, присутствуют сложности понимания повышения концентрации цАМФ после его пика вне ооцита, так как активация Gs в клетках муральной гранулы увеличивает продукцию цАМФ аденилатциклазой [26, 69]. Современные методы мониторинга активности сигнальных путей, измерение концентрации вторичных мессенджеров (например, цАМФ, ионов Ca^{2+}), отслеживание белок-белковых взаимодействий проводятся методом FRET-датчиков – это мощный инструмент для визуализации динамических молекулярных процессов с субклеточной точностью. С помощью такого FRET-датчика было обнаружено, что приводит к повышению уровня цАМФ в фолликуле, который фиксируется при выполнении иммуноанализов [22, 57], особенно в клетках муральной гранулы [37]. Вызванное ЛГ увеличение цАМФ в муральных гранулезных клетках контрастирует со снижением цАМФ в ооците. Логично было бы предположить, что цАМФ будет диффундировать из гранулезных клеток в ооцит, но этого не происходит. Соединения коннексина 43 между гранулезными клетками и соединения коннексина 37 на поверхности ооцита проницаемы для цГМФ [62]. Однако некоторые типы щелевых контактов более проницаемы, например, для цГМФ, чем для цАМФ [4]. Соединения коннексина 43 высокопроницаемы для цАМФ [31, 53], но проницаемость цАМФ не была достаточно исследована для коннексина 37. Если бы коннексин 37 имел низкую проницаемость цАМФ, это могло бы объяснить, почему увеличение цАМФ гранулезных клеток не диффундирует в ооцит. Если фосфорилирование коннексина 43 селективно снижает проницаемость цАМФ (но не проницаемость цГМФ) между гранулезными клетками, то это также может способствовать предотвращению диффузии цАМФ в ооцит. Кроме того, активность фосфодиэстеразы цАМФ может ограничивать повышение цАМФ в гранулезных клетках от распространения в ооцит. Многие публикации подчеркивают повышение концентрации цАМФ вне ооцита (в клетках гранулы), так как это является одним из первых этапов, который стимулирует возобновление мейоза [13, 17, 37, 68]. Несмотря на этот овуляторный импульс, концентрация фолликулярного цАМФ, активация ооцитарного PDE3A и последующее падение внутриооцитарного цАМФ, очевидно, являются предпосылкой для дефосфорилирования PKA и активации фактора MPF (M phase promoting factor), стимулирующего M-фазу клеточного цикла с последующим возобновлением мейоза.

Выводы. ЛГ играет ключевую роль в регуляции мейотического созревания ооцита, инициируя сложные внутриклеточные сигнальные каскады, которые контролируют баланс циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) и активность белков, регулирующих клеточный цикл. Его действие осуществляется опосредованно через соматические клетки фолликула, что подчеркивает важность межклеточного взаимодействия в процессе созревания ооцита.

Закрытие щелевых контактов, снижение уровня цГМФ и деградация цАМФ в ооците запускают активацию MPF-комплекса, что приводит к возобновлению мейоза. Нарушение этих механизмов может стать причиной ооцитарной некомпетентности, остановки развития на ранних стадиях и, как следствие, снижения фертильности. Возможным механизмом преодоления блока мейоза в будущем может стать таргетное воздействие на ключевые сигнальные пути, регулирующие уровни циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ). Одним из перспективных направлений является модуляция активности фосфодиэстеразы 3А (PDE3A), которая отвечает за снижение уровня цАМФ в ооците, необходимого для возобновления мейоза. Также возможна регуляция проницаемости щелевых контактов между соматическими клетками и ооцитом, что повлияет на транспорт сигнальных молекул и инициацию созревания.

Дополнительно активация сигнального каскада EGFR–ERK1/2 через эпирегулин и амфирегулин, индуцируемые лютеинизирующим гормоном, может быть использована как механизм стимуляции мейоза *in vitro*. Перспективным считается также воздействие на рецепторы NPR2 и секрецию натрийуретического пептида С-типа (CNP), регулирующего уровень цГМФ. Развитие этих подходов может позволить точно управлять созреванием ооцитов, повышая их компетентность в рамках вспомогательных репродуктивных технологий.

Литература / References

1. Anderson E., Albertini D.F. Gap junctions between the oocyte and companion follicle cells in the mammalian ovary. *J Cell Biol*, 1976, vol. 71(2), pp. 680–686. DOI: 10.1083/jcb.71.2.680.
2. Anderson E., Wilkinson R.F., Lee G. et al. A correlative microscopical analysis of differentiating ovarian follicles of mammals. *J Morphol.*, 1978, vol. 156(3), pp. 339–366. DOI: 10.1002/jmor.1051560303.
3. Ashkenazi H., Cao X., Motola S. et al. Epidermal growth factor family members: endogenous mediators of the ovulatory response. *Endocrinology*, 2005, vol. 146(1), pp. 77–84. DOI: 10.1210/en.2004-0588.
4. Bevans C.G., Kordel M., Rhee S.K. et al. Isoform composition of connexin channels determines selectivity among second messengers and uncharged molecules. *J Biol Chem*, 1998, vol. 273(5), pp. 2808–2816. DOI: 10.1074/jbc.273.5.2808.
5. Chen J., Torcia S., Xie F. et al. Somatic cells regulate maternal mRNA translation and developmental competence of mouse oocytes. *Nat Cell Biol.*, 2013, vol. 15(12), pp. 1415–1423. DOI: 10.1038/ncb2873.
6. Chen X., Zhou B., Yan J. et al. Epidermal growth factor receptor activation by protein kinase C is necessary for FSH-induced meiotic resumption in porcine cumulus-oocyte complexes. *J Endocrinol.*, 2008, vol. 197(2), pp. 409–419. DOI: 10.1677/JOE-07-0592.
7. Cho W.K., Stern S., Biggers J.D. Inhibitory effect of dibutyl cAMP on mouse oocyte maturation in vitro. *J Exp Zool*, 1974, vol. 187(3), pp. 383–386. DOI: 10.1002/jez.1401870307.
8. Conti M., Hsieh M., Zama A.M. et al. Novel signaling mechanisms in the ovary during oocyte maturation and ovulation. *Mol. Cell Endocrinol.*, 2012, vol. 356(1–2), pp. 65–73. DOI: 10.1016/j.mce.2011.11.002.
9. Dekel N., Beers W.H. Rat oocyte maturation in vitro: relief of cyclic AMP inhibition by gonadotropins. *Proc Natl AcadSci USA*, 1978, vol. 75(9), pp. 4369–4373. DOI: 10.1073/pnas.75.9.4369.
10. DiLuigi A., Weitzman V.N., Pace M.C. et al. Meiotic arrest in human oocytes is maintained by a Gs signaling pathway. *BiolReprod.*, 2008, vol. 78(4), pp. 667–672. DOI: 10.1095/biolreprod.107.066019.
11. Dumesic D.A., Meldrum D.R., Katz-Jaffe M.G. et al. Oocyte environment: follicular fluid and cumulus cells are critical for oocyte health. *FertilSteril.*, 2015, vol. 103(2), pp. 303–316. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.11.015.
12. Edson M.A., Nagaraja A.K., Matzuk M.M. The mammalian ovary from genesis to revelation. *Endocr Rev.*, 2009, vol. 30(6), pp. 624–712. DOI: 10.1210/er.2009-0012.
13. Egbert J.R., Uliasz T.F., Shuhaibar L.C. et al. Luteinizing hormone causes phosphorylation and activation of the cyclic GMP phosphodiesterase PDE5 in rat ovarian follicles, contributing, together with PDE1 activity, to the resumption of meiosis. *Biol. Reprod.*, 2016, vol. 94(110), pp. 1–11. DOI: 10.1095/biolreprod.115.135897.
14. Eppig J.J., O'Brien M., Wigglesworth K. Mammalian oocyte growth and development in vitro. *MolReprod*, 1996, vol. 44(2), pp. 260–273. DOI: 10.1002/(SICI)1098-2795(199606)44:2<260::AID-MR-D17>3.0.CO;2-6.
15. Eppig J.J., Wigglesworth K., Pendola F.L. The mammalian oocyte orchestrates the rate of ovarian follicular development. *Proc Natl AcadSci USA*, 2002, vol. 99(5), pp. 2890–2894. DOI: 10.1073/pnas.05-2658699.

16. Fan H.Y., Liu Z., Shimada M. et al. MAPK3/1 (ERK1/2) in ovarian granulosa cells are essential for female fertility. *Scienc*, 2009, vol. 324(5929), pp. 938–941. DOI: 10.1126/science.1171396.
17. Flynn M.P., Maizels E.T., Karlsson A.B. et al. Luteinizing hormone receptor activation in ovarian granulosa cells promotes protein kinase A-dependent dephosphorylation of microtubule-associated protein 2D. *Mol. Endocrinol.*, 2008, vol. 22, pp. 1695–1710. DOI: 10.1210/me.2007-0457.
18. Fru K.N., Cherian-Shaw M., Puttabyatappa M. et al. Regulation of granulosa cell proliferation and EGF-like ligands during the periovulatory interval in monkeys. *Hum Reprod.*, 2007, vol. 22(5), pp. 1247–1252. DOI: 10.1093/humrep/del519.
19. Gilchrist R.B., Luciano A.M., Richani D. et al. Oocyte maturation and quality: role of cyclic nucleotides. *Reproduction*, 2016, vol. 152(5), pp. 143–157. DOI: 10.1530/REP-15-0606.
20. Gittens J.E., Kidder G.M. Differential contributions of connexin37 and connexin43 to oogenesis revealed in chimeric reaggregated mouse ovaries. *J Cell Sci.*, 2005, vol. 118(Pt 21), pp. 5071–5078. DOI: 10.1242/jcs.02624.
21. Horner K., Livera G., Hinckley M. et al. Rodent oocytes express an active adenylyl cyclase required for meiotic arrest. *Dev Biol.*, 2003, vol. 258(2), pp. 385–396. DOI: 10.1016/s0012-1606(03)00134-9.
22. Hsieh M., Lee D., Panigone S. et al. Luteinizing hormone-dependent activation of the epidermal growth factor network is essential for ovulation. *Mol Cell Biol.*, 2007, vol. 27(5), pp. 1914–1924. DOI: 10.1128/MCB.01919-06.
23. Hsueh A.J., Kawamura K., Cheng Y. et al. Intraovarian control of early folliculogenesis. *Endocr Rev.*, 2015, vol. 36(1), pp. 1–24. DOI: 10.1210/er.2014-1020.
24. Hubbard C.J., Terranova P.F. Inhibitory action of cyclic guanosine 5'-phosphoric acid (GMP) on oocyte maturation: dependence on an intact cumulus. *Biol Reprod.*, 1982, vol. 26(4), pp. 628–632. DOI: 10.1095/biolreprod26.4.628.
25. Hubbard C.J. Cyclic AMP changes in the component cells of Graafian follicles: possible influences on maturation in the follicle-enclosed oocytes of hamsters. *Dev Biol.*, 1986, vol. 118(2), pp. 343–351. DOI: 10.1016/0012-1606(86)90003-5.
26. Hunzicker-Dunn M. Rabbit follicular adenylyl cyclase activity. I. Conditions of assay and gonadotropin sensitivity in granulosa cells and follicle shells. *Biol. Reprod.*, 1981, vol. 24, pp. 267–278. DOI: 10.1095/biolreprod24.2.267.
27. Inoue Y., Miyamoto S., Fukami T. et al. Amphiregulin is much more abundantly expressed than transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor in human follicular fluid obtained from patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *FertilSteril.*, 2009, vol. 91(4), pp. 1035–1041. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.014.
28. Jaffe L.A., Egbert J.R. Regulation of Mammalian Oocyte Meiosis by Intercellular Communication Within the Ovarian Follicle. *Annu Rev Physiol.*, 2017, vol. 79, pp. 237–260. DOI: 10.1146/annurev-physiol-022516-034102.
29. Jensen J.T., Schwinof K.M., Zelinski-Wooten M.B. et al. Phosphodiesterase 3 inhibitors selectively block the spontaneous resumption of meiosis by macaque oocytes in vitro. *Hum Reprod.*, 2002, vol. 17(8), pp. 2079–2084. DOI: 10.1093/humrep/17.8.2079.
30. Jia Z., Wang X. Effects of C-type natriuretic peptide on meiotic arrest and developmental competence of bovine oocyte derived from small and medium follicles. *Sci Rep.*, 2020, vol. 10(1), pp. 18213. DOI: 10.1038/s41598-020-75354-5.
31. Kanaporis G., Mese G., Valiuniene L. et al. Gap junction channels exhibit connexin-specific permeability to cyclic nucleotides. *J Gen Physiol.*, 2008, vol. 131(4), pp. 293–305. DOI: 10.1085/jgp.200709934.
32. Kawamura K., Cheng Y., Kawamura N. et al. Pre-ovulatory LH/hCG surge decreases C-type natriuretic peptide secretion by ovarian granulosa cells to promote meiotic resumption of pre-ovulatory oocytes. *Hum Reprod.*, 2011, vol. 26(11), pp. 3094–3101. DOI: 10.1093/humrep/der282.
33. Khan S., Ali R.H., Abbasi S. et al. Novel mutations in natriuretic peptide receptor-2 gene underlie acromesomelic dysplasia, type maroteaux. *BMC Med Genet.*, 2012, vol. 13(44). DOI: 10.1186/1471-2350-13-44.
34. Laforest M.F., Pouliot E., Guéguen L. et al. Fundamental significance of specific phosphodiesterases in the control of spontaneous meiotic resumption in porcine oocytes. *MolReprod Dev.* 2005, vol. 70(3), pp. 361–372. DOI: 10.1002/mrd.20203.
35. Li T.Y., Colley D., Barr K.J. et al. Rescue of oogenesis in Cx37-null mutant mice by oocyte-specific replacement with Cx43. *J Cell Sci.*, 2007, vol. 120(23), pp. 4117–4125. DOI: 10.1242/jcs.03488.
36. Lindbloom S.M., Farmerie T.A., Clay C.M. et al. Potential involvement of EGF-like growth factors and phosphodiesterases in initiation of equine oocyte maturation. *AnimReprod Sci.*, 2008, vol. 103(1-2), pp. 187–192. DOI: 10.1016/j.anireprosci.2007.04.006.
37. Lyga S., Volpe S., Werthmann R.C. et al. Persistent cAMP Signaling by Internalized LH Receptors in Ovarian Follicles. *Endocrinology*, 2016, vol. 157(4), pp. 1613–1621. DOI: 10.1210/en.2015-1945. Epub 2016 Feb 1.
38. Magnusson C., Hillensjö T. Inhibition of maturation and metabolism in rat oocytes by cyclic amp. *J Exp Zool*, 1977, vol. 201(1), pp. 139–147. DOI: 10.1002/jez.1402010117.
39. Makabe S., Naguro T., Stallone T. Oocyte-follicle cell interactions during ovarian follicle development, as seen by high resolution scanning and transmission electron microscopy in humans. *Microsc Res Tech.*, 2006, vol. 69(6), pp. 436–449. DOI: 10.1002/jemt.20303.

40. Masciarelli S., Horner K., Liu C. et al. Cyclic nucleotide phosphodiesterase 3A-deficient mice as a model of female infertility. *J Clin Invest.*, 2004, vol. 114(2), pp. 196–205. DOI: 10.1172/JCI21804.
41. Maurice D.H., Haslam R.J. Molecular basis of the synergistic inhibition of platelet function by nitrovasodilators and activators of adenylate cyclase: inhibition of cyclic AMP breakdown by cyclic GMP. *MolPharmacol.*, 1990, vol. 37(5), pp. 671–681.
42. Mayes M.A., Sirard M.A. Effect of type 3 and type 4 phosphodiesterase inhibitors on the maintenance of bovine oocytes in meiotic arrest. *BiolReprod.*, 2002, vol. 66(1), pp. 180–184. DOI: 10.1095/biolreprod66.1.180.
43. McGee E.A., Hsueh A.J. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *EndocrRev.*, 2000, vol. 21(2), pp. 200–214. DOI: 10.1210/edrv.21.2.0394.
44. Mehlmann L.M., Jones T.L., Jaffe L.A. Meiotic arrest in the mouse follicle maintained by a Gs protein in the oocyte. *Science*, 2002, vol. 297(5585), pp. 1343–1345. DOI: 10.1126/science.1073978.
45. Messinger S.M., Albertini D.F. Centrosome and microtubule dynamics during meiotic progression in the mouse oocyte. *J CellSci.*, 1991, vol. 100(Pt 2), pp. 289–298. DOI: 10.1242/jcs.100.2.289.
46. Nogueira D., Albano C., Adriaenssens T. et al. Human oocytes reversibly arrested in prophase I by phosphodiesterase type 3 inhibitor in vitro. *BiolReprod.*, 2003, vol. 69(3), pp. 1042–1052. DOI: 10.1095/biolreprod.103.015982.
47. Norris R.P., Freudzon M., Mehlmann L.M. et al. Luteinizing hormone causes MAP kinase-dependent phosphorylation and closure of connexin 43 gap junctions in mouse ovarian follicles: one of two paths to meiotic resumption. *Development*, 2008, vol. 135(19), pp. 3229–3238. DOI: 10.1242/dev.025494.
48. Norris R.P., Freudzon M., Mehlmann L.M. et al. Luteinizing hormone causes MAPK-dependent phosphorylation and closure of Cx43 gap junctions in mouse ovarian follicles: one of two paths to meiotic resumption. *Development*, 2008, vol. 135, pp. 3229–3238. DOI: 10.1242/dev.025494.
49. Norris R.P., Freudzon M., Nikolaev V.O. et al. Epidermal growth factor receptor kinase activity is required for gap junction closure and for part of the decrease in ovarian follicle cGMP in response to LH. *Reproduction*, 2010, vol. 140(5), pp. 655–662. DOI: 10.1530/REP-10-0288.
50. Norris R.P., Ratzan W.J., Freudzon M. et al. Cyclic GMP from the surrounding somatic cells regulates cyclic AMP and meiosis in the mouse oocyte. *Development*, 2009, vol. 136(11), pp. 1869–1878. DOI: 10.1242/dev.035238.
51. Park J.Y., Su Y.Q., Ariga M. et al. EGF-like growth factors as mediators of LH action in the ovulatory follicle. *Science*, 2004, vol. 303(5658), pp. 682–684. DOI: 10.1126/science.1092463.
52. Pedersen T., Peters H. Proposal for a classification of oocytes and follicles in the mouse ovary. *J ReprodFertil.* 1968, vol. 17(3), pp. 555–557. DOI: 10.1530/jrf.0.0170555.
53. Ponsioen B., van Zeijl L., Moolenaar W.H. et al. Direct measurement of cyclic AMP diffusion and signaling through connexin43 gap junctional channels. *Exp Cell Res.*, 2007, vol. 313(2), pp. 415–423. DOI: 10.1016/j.yexcr.2006.10.029.
54. Ratner A. Effects of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone upon cyclic AMP and cyclic GMP levels in rat ovaries in vitro. *Endocrinology*, 1976, vol. 99(6), pp. 1496–1500. DOI: 10.1210/endo-99-6-1496.
55. Reinhardt R.R., Chin E., Zhou J. et al. Distinctive anatomical patterns of gene expression for cGMP-inhibited cyclic nucleotide phosphodiesterases. *J Clin Invest.*, 1995, vol. 95(4), pp. 1528–1538. DOI: 10.1172/JCI117825.
56. Richard S., Baltz J.M. Prophase I arrest of mouse oocytes mediated by natriuretic peptide precursor C requires GJA1 (connexin-43) and GJA4 (connexin-37) gap junctions in the antral follicle and cumulus oocyte complex. *Biol. Reprod.*, 2014, vol. 90(6), p. 137. DOI: 10.1095/biolreprod.114.118505.
57. Rodriguez K.F., Couse J.F., Jayes F.L. et al. Insufficient luteinizing hormone-induced intracellular signaling disrupts ovulation in preovulatory follicles lacking estrogen receptor- β . *Endocrinology*, 2010, vol. 151(6), pp. 2826–2834. DOI: 10.1210/en.2009-1446.
58. Santiquet N., Papillon-Dion E., Djender N. et al. New elements in the C-type natriuretic peptide signaling pathway inhibiting swine in vitro oocyte meiotic resumption. *BiolReprod.*, 2014, vol. 91(1), p. 16. DOI: 10.1095/biolreprod.113.114132.
59. Schultz R.M., Montgomery R.R., Belanoff J.R. Regulation of mouse oocyte meiotic maturation: implication of a decrease in oocyte cAMP and protein dephosphorylation in commitment to resume meiosis. *Dev Biol.*, 1983, vol. 97(2), pp. 264–273. DOI: 10.1016/0012-1606(83)90085-4.
60. Sekiguchi T., Mizutani T., Yamada K. et al. Expression of epi-regulin and amphiregulin in the rat ovary. *J MolEndocrinol*, 2004, vol. 33(1), pp. 281–291. DOI: 10.1677/jme.0.0330281.
61. Sela-Abramovich S., Edry I., Galiani D. et al. Disruption of gap junctional communication within the ovarian follicle induces oocyte maturation. *Endocrinology*, 2006, vol. 147, pp. 2280–2286. DOI: 10.1210/en.2005-1011.
62. Shuhaibar L.C., Egbert J.R., Norris R.P. et al. Intercellular signaling via cyclic GMP diffusion through gap junctions restarts meiosis in mouse ovarian follicles. *Proc Natl AcadSci USA*, 2015, vol. 112(17), pp. 5527–5532. DOI: 10.1073/pnas.1423598112.

63. Silber S.J., Kato K., Aoyama N. et al. Intrinsic fertility of human oocytes. *FertilSteril.*, 2017, vol. 107(5), pp. 1232–1237. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.03.014.
64. Simon A.M., Goodenough D.A., Li E. et al. Female infertility in mice lacking connexin 37. *Nature*, 1997, vol. 385(6616), pp. 525–529. DOI: 10.1038/385525a0.
65. Solc P., Schultz R.M., Motlik J. Prophase I arrest and progression to metaphase I in mouse oocytes: comparison of resumption of meiosis and recovery from G2-arrest in somatic cells. *Mol Hum Reprod.*, 2010, vol. 16(9), pp. 654–664. DOI: 10.1093/molehr/gaq034.
66. Su Y.Q., Wigglesworth K., Pendola F.L. et al. Mitogen-activated protein kinase activity in cumulus cells is essential for gonadotropin-induced oocyte meiotic resumption and cumulus expansion in the mouse. *Endocrinology*, 2002, vol. 143(6), pp. 2221–2232. DOI: 10.1210/endo.143.6.8845.
67. Thomas R.E., Armstrong D.T., Gilchrist R.B. Differential effects of specific phosphodiesterase isoenzyme inhibitors on bovine oocyte meiotic maturation. *Dev Biol.*, 2002, vol. 244(2), pp. 215–225. DOI: 10.1006/dbio.2002.0609.
68. Tsafiri A., Chun S.Y., Zhang R. et al. Oocyte maturation involves compartmentalization and opposing changes of cAMP levels in follicular somatic and germ cells: studies using selective phosphodiesterase inhibitors. *Dev Biol.*, 1996, vol. 178(2), pp. 393–402. DOI: 10.1006/dbio.1996.0226.
69. Tsafiri A., Lindner H.R., Zor U. et al. In-vitro induction of meiotic division in follicle-enclosed rat oocytes by LH, cyclic AMP and prostaglandin E 2. *J ReprodFertil.*, 1972, vol. 31(1), pp. 39–50. DOI: 10.1530/jrf.0.0310039.
70. Thomell J., Billig H., Hillensjö T. Regulation of oocyte maturation by changes in ovarian levels of cyclic nucleotides. *Hum Reprod.*, 1991, vol. 6(3), pp. 411–422. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137351.
71. Vaccari S., Weeks J.L., Hsieh M. et al. Cyclic GMP signaling is involved in the luteinizing hormone-dependent meiotic maturation of mouse oocytes. *BiolReprod.*, 2009, vol. 81(3), pp. 595–604. doi: 10.1095/biolreprod.109.077768.
72. Van den Hurk R., Zhao J. Formation of mammalian oocytes and their growth, differentiation and maturation within ovarian follicles. *Theriogenology*, 2005, vol. 63(6), pp. 1717–1751. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2004.08.005.
73. Wang Y., Li J., Ying Wang C., Yan Kwok A.H. et al. Epidermal growth factor (EGF) receptor ligands in the chicken ovary: I. Evidence for heparin-binding EGF-like growth factor (HB-EGF) as a potential oocyte-derived signal to control granulosa cell proliferation and HB-EGF and kit ligand expression. *Endocrinology*, 2007, vol. 148(7), pp. 3426–3440. DOI: 10.1210/en.2006-1383.
74. Wiersma A., Hirsch B., Tsafiri A. et al. Phosphodiesterase 3 inhibitors suppress oocyte maturation and consequent pregnancy without affecting ovulation and cyclicity in rodents. *J Clin Invest.*, 1998, vol. 102(3), pp. 532–537. DOI: 10.1172/JCI2566.
75. Zamah A.M., Hsieh M., Chen J. et al. Human oocyte maturation is dependent on LH-stimulated accumulation of the epidermal growth factor-like growth factor, amphiregulin. *Hum Reprod.*, 2010, vol. 25(10), pp. 2569–2578. DOI: 10.1093/humrep/deq212.
76. Zhang M., Su Y.Q., Sugiura K. et al. Granulosa cell ligand NPPC and its receptor NPR2 maintain meiotic arrest in mouse oocytes. *Science*, 2010, vol. 330(6002), pp. 366–369. DOI: 10.1126/science.
77. Zhang Q., Liu D., Zhang M. et al. Effects of brain-derived neurotrophic factor on oocyte maturation and embryonic development in a rat model of polycystic ovary syndrome. *ReprodFertil Dev.*, 2016, vol. 28(12), pp. 1904–1915. DOI: 10.1071/RD15131.

ЖИЗНИН ВАСИЛИЙ ВИКТОРОВИЧ – аспирант кафедры гистологии и эмбриологии, Самарский государственный медицинский университет, Россия, Самара; заведующий эмбриологической лабораторией, АО «Центр семейной медицины», Россия, Магнитогорск (4uter2@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0604-881X>).

ШУРЫГИНА ОКСАНА ВИКТОРОВНА – доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии и эмбриологии, профессор кафедры репродуктивной медицины, клинической эмбриологии и генетики, Самарский государственный медицинский университет; заведующая эмбриологической лабораторией, Клинический госпиталь ИДК «Мать и дитя», Россия, Самара (oks-shurygina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3903-4350>).

ПОПОВА ОЛЬГА ОЛЕГОВНА – соискатель ученой степени кандидата медицинских наук кафедры гистологии и эмбриологии, Самарский государственный медицинский университет, Россия, Самара (porovaoo@outlook.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8681-8844>).

БАЧУРИН АЛЕКСЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ – соискатель ученой степени кандидата медицинских наук кафедры гистологии и эмбриологии, Самарский государственный медицинский университет, Россия, Самара (bachurin.a.v@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3768-7657>).

КУТИХИН ДМИТРИЙ ЮРЬЕВИЧ – ординатор кафедры гистологии и эмбриологии, Самарский государственный медицинский университет, Россия, Самара (lol.gor.2017@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6944-8565>).

Vasily V. ZHIZNIN, Oksana V. SHURYGINA, Olga O. POPOVA,
Alexey V. BACHURIN, Dmitry Yu. KUTIKHIN

**MOLECULAR MECHANISMS OF OOCYTE MATURATION:
THE ROLE OF LUTEINIZING HORMONE IN MEIOSIS REGULATION**

Key words: oogenesis, meiosis, cumulus cells, cyclic nucleotides (cAMP, cGMP), assisted reproductive technologies, luteinizing hormone.

In this review paper, the molecular mechanisms of mammalian oocyte meiotic maturation are considered in detail, with an emphasis on the role of luteinizing hormone and its interaction with signaling pathways regulating cyclic nucleotide levels (cAMP and cGMP). A structured analysis of the key stages of folliculogenesis, the mechanism of meiotic blocking and its removal, as well as the molecular components involved in regulating the permeability of gap junctions between somatic cells and the oocyte is presented. The contribution of various phosphodiesterases, receptors, and peptide mediators to initiation of meiosis is discussed. Special attention is paid to the dual role of the luteinizing hormone: as a trigger for a cascade of intracellular changes in granulosa and cumulus cells, and as an indirect initiator of meiosis resumption in the oocyte. The latest achievements in the field of visualizing and monitoring intracellular signaling events using FRET-sensors and molecular markers are considered. The review differs from previously published similar papers in that it does not limit itself to describing individual signaling components, but builds a holistic model of meiosis regulation, including both classical and recently discovered molecules. Besides, the work examines promising directions of modulating these processes within the framework of assisted reproductive technologies, suggesting potential targets for improving oocytic competence and the success of in vitro fertilization programs.

VASILY V. ZHIZNIN – Post-Graduate Student, Department of Histology and Embryology, Samara State Medical University, Russia, Samara; Head of the Embryology Laboratory, «Family Medicine Center» JSC, Russia, Magnitogorsk (4uter2@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0604-881X>).

OKSANA V. SHURYGINA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Histology and Embryology, Department of Reproductive Medicine, Clinical Embryology and Genetics, Samara State Medical University; Head of the Embryology Laboratory, IDK «Mother and Child» Clinical Hospital, Russia, Samara (oks-shurygina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3903-4350>).

OLGA O. POPOVA – a Competitor of Scientific Degree of Medical Sciences Candidate, Department of Histology and Embryology, Samara State Medical University, Russia, Samara (popovao@outlook.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8681-8844>).

ALEXEY V. BACHURIN – a Competitor of Scientific Degree of Medical Sciences Candidate, Department of Histology and Embryology, Samara State Medical University, Russia, Samara (bachurin.a.v@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3768-7657>).

DMITRY Yu. KUTIKHIN – Resident, Department of Histology and Embryology, Samara State Medical University, Russia, Samara (lol.gor.2017@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6944-8565>).

Формат цитирования: Молекулярные механизмы созревания ооцита: роль лютеинизирующего гормона в регуляции мейоза [Электронный ресурс] / В.В. Жизнин, О.В. Шурьгина, О.О. Попова и др. // Acta medica Eurasica. 2025. № 2. С. 71–83. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2025/2/9>. DOI: 10.47026/2413-4864-2025-2-71-83.

УДК 616.31
ББК 56.6

И.Р. КУРЯЕВ, Л.А. ЗЮЛЬКИНА, А.В. ЕФРЕМОВА,
П.В. ИВАНОВ, Е.Н. ШАСТИН, А.В. КАРАЯН

ОСОБЕННОСТИ УДАЛЕНИЯ ТРЕТЬИХ МОЛЯРОВ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ НЕВРОПАТИИ НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО НЕРВА (обзор литературы)

Ключевые слова: третий моляр, экстррузия, нижнечелюстной нерв, осложнения.

Удаление третьих моляров нижней челюсти, находящихся в непосредственной близости к нижнечелюстному нерву, является одной из наиболее сложных и часто выполняемых процедур в хирургической стоматологии. Существующие на сегодняшний день хирургические методы экстракции таких зубов либо недостаточно безопасны, либо требуют много времени.

Цель обзора – систематизация, оценка и сравнение новых подходов и методов удаления третьих моляров нижней челюсти по данным отечественной и зарубежной литературы.

Анализ литературных источников проводился в базах данных eLIBRARY, PubMed. По запросу «extraction of impacted mandibular third molar» было получено 1 937 публикаций и отобрано 46 источников. Были изучены обзорные и оригинальные статьи. Представлены сведения о хирургических трудностях и возможных осложнениях, возникающих при удалении ретенированных третьих моляров нижней челюсти. Описаны и проанализированы новые подходы и методы удаления третьих моляров нижней челюсти в случаях высокого риска повреждения нижнечелюстного нерва. Установлено, что предварительная ортодонтическая экстррузия нижнего третьего моляра снижает риск травмирования нижнечелюстного нерва и время проведения хирургического вмешательства, а это, в свою очередь, снижает риск развития общесоматических осложнений.

Введение. Операция по удалению третьего моляра – самая распространенная амбулаторная процедура, проводимая стоматологами-хирургами. Хирургические подходы к удалению третьих моляров были описаны еще в XX в. Особую сложность представляет собой удаление третьих моляров нижней челюсти, близко расположенных к нижнечелюстному нерву в связи с высоким риском развития его невропатии.

Целью обзора явилась систематизация, оценка и сравнение новых подходов и методов удаления третьих моляров нижней челюсти, находящихся в непосредственной близости от нижнечелюстного нерва, по данным отечественной и зарубежной литературы.

Анализ литературных источников проводился в базах данных eLIBRARY, PubMed, которые представляют собой крупные агрегаторы научных публикаций по всему миру. По запросу «extraction of impacted mandibular third molar» было получено 1 937 публикаций, из которых было отобрано 45 источников отечественной и зарубежной литературы. Поиск указанного названия проводился в названиях, резюме, ключевых словах публикаций на английском и русском языках. Критерии включения: научные обзоры, оригинальные статьи, оригинальные исследования. Критерии исключения: тезисы, статьи в сборниках конференций, учебная литература.

Этиология и показания к удалению третьих моляров нижней челюсти. Принято считать, что третьи моляры не имеют большого функционального значения для жевательной системы человека, так как в последнее время наблюдается

учащение случаев первичной частичной адентии третьих постоянных моляров, то есть отсутствие зачатка зуба [1, 21, 40].

В то же время, если расположение зачатка зуба атипично, то в итоге оно приведет к аномалии положения сформировавшегося третьего моляра (дистопии), а также к задержке процесса прорезывания (ретенции). Связанные между собой ретенция и дистопия третьего моляра и, как следствие, образовавшийся хронический воспалительный процесс в данной области могут явиться причиной возникновения воспалительных процессов в ретромолярном пространстве, которые в дальнейшем могут распространяться и на соседние анатомические области [19, 20, 29].

Многочисленные литературные данные свидетельствуют о том, что патология прорезывания третьих моляров возникает в результате диспропорции между размерами коронковой части зуба и необходимыми размерами тела челюсти для физиологического позиционирования зуба [2, 35].

Именно поэтому одной из актуальных проблем современной стоматологии является вопрос о необходимости удаления третьих моляров, поскольку прорезывание ретенированного третьего моляра нижней челюсти часто бывает непредсказуемым [4, 9, 13].

Осложнения, возникающие во время удаления третьих моляров нижней челюсти. Удаление третьих моляров является одной из самых распространенных операций в челюстно-лицевой области [24, 26, 36].

При проведении хирургических вмешательств всегда возможны осложнения. Частота осложнений после удаления третьего моляра варьирует от 2,6 до 30,9%, спектр осложнений – от послеоперационной боли и отека до необратимого повреждения нервов, переломов нижней челюсти и опасных для жизни инфекций. Повреждение нижнего альвеолярного или язычного нерва с необратимыми последствиями встречается крайне редко, но в целом это хорошо известные риски, связанные с удалением этих зубов [28, 31, 33].

Согласно последним исследованиям, частота повреждения нижнего альвеолярного нерва во время операции удаления третьего моляра нижней челюсти может достигать 1,2%, а частота повреждения язычного нерва – 3,3%. При этом риск развития данных осложнений повышается при горизонтальном положении третьего моляра в кости и продолжительности операции более 30 мин. Перелом бугра верхней челюсти встречается в 1,2% случаев, перелом корня, кровотечение, повреждение мягких тканей, повреждение соседнего зуба и отек/боль/тризм определялись в 1,1%, 0,7%, 0,5%, 0,2%, 0,6% случаев соответственно [6, 14, 17].

При этом полученные результаты исследований показывают, что возраст не коррелирует с повышенным риском развития послеоперационных осложнений [37–39].

Следует обратить внимание на то, что удаление третьих моляров в большинстве случаев вызывает беспокойство пациента. Волнение, использование сосудосуживающих препаратов в составе местных анестетиков, в свою очередь, могут вызвать изменения гемодинамики во время операции, что проявляется в виде повышения артериального давления. Установлено, что женщины склонны испытывать большее беспокойство, чем мужчины. При этом максимальные и минимальные значения артериального давления были зафиксированы во время разреза, извлечения зуба и наложения швов. Повышенное артериальное давление – это всегда риск развития осложнений [15].

Таким образом, высокая частота встречаемости ретенции и дистопии третьих нижних моляров, различные варианты их аномального положения, риск развития инфекционно-воспалительных осложнений, вариабельность анатомии взаиморасположения корней третьего моляра нижней челюсти и нижнечелюстного канала – все это определяет сложность хирургического лечения пациентов с данной патологией [3, 16, 22].

При этом следует отметить, что, по результатам исследования, продолжительность процедуры экстракции третьих моляров на нижней челюсти занимает больше времени, чем удаление третьих моляров на верхней челюсти [45].

Применение ортодонтической экстррузии третьего моляра нижней челюсти перед его удалением. Сенсорная дисфункция – самое серьезное осложнение, возникающее после удаления нижних третьих моляров, которые расположены в непосредственной близости от нижнего альвеолярного нерва. Даже опытные хирурги испытывают трудности с тем, чтобы избежать повреждения нерва, когда корень анатомически расположен рядом с нижнечелюстным каналом. С целью предотвращения повреждения нижнечелюстного нерва во время удаления третьего моляра нижней челюсти рекомендуется применять предварительную ортодонтическую экстррузию третьего моляра, которая позволяет не только увеличивать расстояние между нервом и корнем после ортодонтического вытяжения, но и устранять наклон зубной оси. Согласно исследованиям, среднее время извлечения третьего моляра нижней челюсти после его ортодонтического вытяжения составляло 5 мин. Ортодонтическое вытяжение третьих моляров нижней челюсти находилось в диапазоне от 4 до 10 мес. [41, 44].

Ортодонтическую экстррузию третьих моляров нижней челюсти можно проводить посредством различных методов. Применение ортодонтических брекетов или мини-винтов для фиксации на антагонизирующих молярах верхней челюсти – это простой способ ортодонтического удаления ретенированного нижнего третьего моляра, корни которого близко расположены к нижнеальвеолярному нерву [5, 8].

Доказано, что у пациентов, у которых применялся данный метод, удаление третьего моляра нижней челюсти происходило более легко, без потери чувствительности нижней губы после операции, без повреждения и смещения второго моляра; в то время как у пациентов, у которых производилось традиционное удаление, отмечалось временное снижение чувствительности нижней губы, которое проходило приблизительно через неделю [5, 23, 42, 44].

Ортодонтическое удаление ретенированных третьих моляров нижней челюсти сопряжено с высоким риском послеоперационных дефектов на дистальной поверхности соседнего второго моляра нижней челюсти и развитием патологических переломов челюстей при наличии больших одонтогенных кист [44].

Проведенное исследование свидетельствует о том, что ортодонтическое вытяжение третьего моляра нижней челюсти перед его классическим удалением с помощью съемного аппарата может быть хорошим альтернативным вариантом лечения, позволяющим избежать повреждения нижнечелюстного нерва. Так, пациентам был предложен данный метод. Было установлено, что у пациентов из группы ортодонтического удаления были удалены пораженные третьи коренные зубы нижней челюсти без повреждений нижнечелюстного нерва после операции. При этом у пациентов, у которых производили традиционную экстракцию, наблюдалось временное повреждение нижнечелюстного нерва, и симптомы данного осложнения сохранялись в течение 2–8 нед. [43].

Следует отметить, что ортодонтическая методика удаления третьих моляров нижней челюсти может быть и минимально инвазивным подходом к удалению ретенированных зубов, прилегающих к нижнечелюстному нерву, с меньшим риском развития парестезии при их вертикальном, горизонтальном или мезиоугловом расположении. При этом авторы предлагают производить ортодонтическую экстракцию в один или два этапа. На первом этапе осуществляли хирургический доступ к коронкам моляров, на втором этапе производили фиксацию ортодонтического аппарата. Одноэтапная ортодонтическая экстракция применялась при вертикальном ретенировании моляров, а двухэтапная – при горизонтальном или мезиоугловом ретенировании моляров. Авторы отмечали, что происходило отделение ретенированного зуба от нижнечелюстного нерва, которое было визуализировано на конусно-лучевой компьютерной томографии. После ортодонтического вытяжения все ретенированные третьи моляры нижней челюсти были отдалены от нижнечелюстного нерва и в последующем удалены (в среднем через 6,6 мес.; в диапазоне от 4 до 10 мес.) без каких-либо неврологических последствий. Среднее время операции удаления зубов составляло около 5 мин. [12, 27, 32].

Ортодонтическое вытяжение третьего моляра нижней челюсти с использованием мини-винта и ортодонтических брекетов для разделения нижнечелюстного нерва и зуба может быть хорошим альтернативным вариантом лечения для экстракции зубов с вертикальным смещением зубов. При применении данной методики пациенты отмечали незначительный дискомфорт при ношении ортодонтических аппаратов, однако после последующего удаления третьего моляра нижней челюсти классическим методом, не было ни необратимых неврологических нарушений, ни переломов корней, ни повреждения рядом стоящих вторых моляров нижней челюсти [30, 34].

Удаление ретенированных третьих моляров нижней челюсти с помощью коронэктомии и микроимплантационной фиксации. Рядом авторов была разработана двухэтапная хирургическая процедура удаления ретенированных третьих моляров нижней челюсти с помощью коронэктомии и микроимплантационной фиксации. На первом этапе была проведена коронэктомия и имплантация микроимплантатов, а на втором этапе производили вытяжение корня с помощью ортодонтических эластичных и микроимплантатных фиксаторов с усилием около 600 г. Когда корень 3-го моляра нижней челюсти был отделен от нижнечелюстного нерва, производили удаление оставшегося корня. Двухэтапный хирургический метод позволил быстро переместить оставшийся корень и снизил риск повреждения нижнечелюстного нерва. Однако рядом пациентов были отмечены неприятные ощущения в нижней губе через 16 дней после вытяжения [41].

Послеоперационные осложнения, проявляющиеся в виде парестезии из-за повреждения нижнего альвеолярного нерва, чаще всего наблюдаются при горизонтальном и вертикальном положении третьего моляра нижней челюсти. Рядом авторов для экстракции третьего моляра нижней челюсти перед классическим хирургическим удалением был использован ортодонтический мини-аппарат. Авторами была подтверждена успешность ортодонтической экстракции с помощью последующего обследования с помощью конусно-лучевой компьютерной томографии [7, 10, 11].

Применение мини-штифтов для экстракции третьего моляра нижней челюсти. Многочисленные исследования показывают, что при удалении третьего моляра нижней челюсти существует риск повреждения не только нижнего

альвеолярного нерва, но и костной ткани, что впоследствии может привести к резорбции костного вещества и оказать негативное влияние на состояние пародонта соседних зубов. Именно поэтому авторами была разработана методика, в которой применялись исключительно мини-штифты (без крепления на соседние зубы) для экстррузии третьего моляра нижней челюсти с целью увеличения расстояния между корнем и нижнечелюстным нервом. Отмечался успех данной процедуры [11, 25].

Другими авторами в аналогичной ситуации была проведена коронарная резекция с мини-крепежом. Время между установкой мини-штифта для коронарной резекции и полным удалением третьего моляра нижней челюсти составило $32,6 \pm 2,1$ дня, что значительно меньше, чем при традиционной ортодонтической тяге. После удаления третьего моляра нижней челюсти классическим способом такие осложнения, как повреждение нижнечелюстного нерва, отек мягких тканей, кровотечение, альвеолит и ограничение открывания рта, не наблюдались. При этом пациентами было отмечено, что уровень послеоперационной боли в группе коронэктомии с мини-крепежом был незначительно выше, чем в группе традиционного удаления третьего моляра нижней челюсти [18, 44].

Обсуждение. Удаление третьих моляров нижней челюсти является наиболее часто выполняемой процедурой в хирургической стоматологии, и это наиболее распространенная хирургическая процедура, связанная с повреждением нижнечелюстного нерва, которое является редким, но тяжелым осложнением, и риск значительно выше в случаях расположения третьего моляра вблизи нижнечелюстного канала. Кроме того, нижние третьи моляры чаще всего являются причиной таких осложнений, как перикоронит, резорбция коронки второго моляра, кист или одонтогенных опухолей, первичного или вторичного скучивания зубов.

Определение потенциальной сложности операции по удалению третьего моляра нижней челюсти до операции необходимо для правильного планирования хирургического вмешательства и помогает минимизировать риски и избежать возможных интра- и послеоперационных осложнений.

Кроме того, оценка времени, необходимого для удаления зуба, является наиболее важным фактором, который следует учитывать перед операцией. Существующие хирургические методы извлечения таких зубов либо недостаточно безопасны, либо требуют много времени.

Именно поэтому необходимы более совершенные хирургические схемы их удаления. Среди обсуждаемых вариантов альтернативных методов удаления третьих моляров нижней челюсти с риском развития невралгии нижнечелюстного нерва можно выделить: ортодонтическое вмешательство для постепенного смещения корней зуба от нижнечелюстного канала и тем самым снижения вероятности повреждения нерва во время удаления; поэтапный подход, предполагающий удаление мезиальной части коронки для создания пространства для мезиального перемещения зуба; коронэктомия, которая включает удаление коронки зуба с сохранением корня; использование мини-штифтов.

Вышеперечисленные методы являются новыми подходами, позволяющими минимизировать риск повреждения нижнечелюстного нерва, делают оперативные вмешательства менее трудоемкими способами с меньшим риском развития осложнений. Данные методы должны рассматриваться как более предпочтительные методы по сравнению с традиционной экстракцией при лечении пациентов с высоким риском развития невралгии, так как в ходе

последующего наблюдения большинства клиницистов возникает меньше ранних и отдаленных осложнений. Это может быть связано с улучшением подготовки к предвидению правильной техники для использования и большим знанием тех факторов, которые влияют на сложность процедуры.

Однако важно признать и не менее высокую вероятность необходимости повторного вмешательства. Поэтому клиницисты должны тщательно взвесить преимущества и потенциальные недостатки применяемых для удаления третьих моляров, анатомически близко расположенных к нижнечелюстному нерву, методов и адаптировать свой выбор к уникальным клиническим особенностям каждого пациента. Проведенный анализ отечественной и зарубежной литературы свидетельствует об актуальности рассматриваемой проблемы и необходимости проведения дополнительных научных исследований.

Вывод. Существующий классический хирургический метод извлечения третьих моляров нижней челюсти, расположенных близко к нижнечелюстному нерву, либо недостаточно безопасен, либо требует много времени, либо приводит к развитию достаточно серьезных неврологических нарушений в виде длительной парестезии. В целом можно сказать, что сложность удаления третьих моляров сопряжена с такими факторами, как общее состояние организма, возраст, состояние пародонта и анатомические особенности расположения зуба в зубной дуге. Предварительная ортодонтическая экструзия перед классическим удалением третьих моляров нижней челюсти, которые находятся в непосредственной близости от нижнечелюстного нерва, является новым подходом, позволяющим минимизировать риск повреждения нижнечелюстного нерва, при этом оперативное вмешательство становится менее трудоемким и снижает риск развития местных и общих осложнений. Однако на сегодняшний день многие вопросы остаются не до конца решенными и требуют дальнейшего исследования.

Литература

1. Бабахин Е.Б., Бондарюк А.В. Особенности и аномалии развития третьих моляров // Юный ученый. 2023. Т. 2, № 65. С. 104–114.
2. Гайворонский И.В., Николенко В.Н., Иорданишвили А.К. Анатомические причины развития ретенции третьих моляров на нижней челюсти // Человек и его здоровье. 2015. № 2. С. 61–65.
3. Ретроспективная оценка результатов хирургического лечения пациентов с ретенцией и дистопией третьих нижних моляров / А.Е. Дружинин, М.В. Ломакин, И.И. Солощанский и др. // Российская стоматология. 2013. Т. 6, № 2. С. 26–30.
4. Чаддуд М., Анохина А.В. Современные взгляды на проблему сохранения третьих постоянных моляров (обзор публикаций) // Acta medica Eurasica. 2024. № 2. С. 86–96. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-2-86-96.
5. Alessandri B.G., Bendandi M., Laino L. et al. Orthodontic extraction: riskless extraction of impacted lower third molars close to the mandibular canal. *J Oral Maxillofac Surg*, 2007, vol. 65(12), pp. 2580–2586. DOI: 10.1016/j.joms.2007.06.686.
6. Al-Qudah A.A., Bani Younis H.A.B., Awawdeh L.A. et al. Root and canal morphology of third molar teeth. *Sci Rep.*, 2023, vol. 13(1), p. 6901. DOI: 10.1038/s41598-023-34134-7.
7. Arici N., Bulut E. Shear bond strength of orthodontic attachments bonded to impacted teeth under in vivo and in vitro conditions. *Orthod Craniofac Res*, 2014, vol. 17(3), pp. 170–177. DOI: 10.1111/ocr.12043.
8. Bonetti G.A., Parenti S.I., Checchi L. Orthodontic extraction of mandibular third molar to avoid nerve injury and promote periodontal healing. *J Clin Periodontol*, 2008, vol. 35(8), pp. 719–723. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2008.01286.x.
9. Chamorro-Petronacci C.M., Pérez-Sayáns M., Gay-Escoda C. et al. Analysis of the unpredictable migration of impacted mandibular third molars: A pilot study. *J Clin Exp Dent*, 2020, vol. 12(12), pp. 1145–1149. DOI: 10.4317/jced.56891.
10. Cortes A.R., No-Cortes J., Cavalcanti M.G. et al. An alternative approach to extruding a vertically impacted lower third molar using an orthodontic miniscrew: A case report with cone-beam CT follow-up. *Imaging Sci Dent*, 2014, vol. 44(2), pp. 171–175. DOI: 10.5624/isd.2014.44.2.171.

11. Derton N., Perini A., Giordanetto J. et al. Orthodontic partial disimpaction of mandibular third molars prior to surgical extraction. *Int Orthod.*, 2009, vol. 7(2), pp. 181–192. DOI: 10.1016/S1761-7227(09)74625-X.
12. Di Giovanni T., Vogiatzi T., Koretsi V. et al. Effect of orthodontic extraction of mandibular pre-molars on third molar angulation after treatment with fixed appliances: A cross-sectional study. *J Orofac Orthop*, 2024, vol. 85(6), pp. 392–403. DOI: 10.1007/s00056-023-00465-3.
13. Donnell C.C., Clark M.V. Mandibular third molars: naughty or NICE? *Brit Dent J*, 2020, vol. 228(7), pp. 506–507.
14. Dudde F., Giese M., Schuck O. et al. Impacted third molar surgery in older patients-Is patient's age really a risk factor for complications? *Clin Oral Investig*, 2024, vol. 28(11), p. 576. DOI: 10.1007/s00784-024-05975-x.
15. Ghaeminia H., Nienhuijs M.E., Toedtlng V. et al. Surgical removal versus retention for the management of asymptomatic disease-free impacted wisdom teeth. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, vol. 5(5), pp. 38–39. DOI: 10.1002/14651858.CD003879.pub5.
16. Glodha N., Yadav V., Verma G. et al. Comparative Evaluation of Surgical Difficulty of Impacted Maxillary and Mandibular Third Molars: An Observational Study. *Cureus*, 2024, vol. 16(10), 71356. DOI: 10.7759/cureus.71356.
17. Hadziabdic N., Dzankovic A., Maktouf M. et al. The Clinical and Radiological Evaluation of Impacted Third Molar Position, Crown and Root Morphology. *Acta Med Acad*, 2023, vol. 52(2), pp. 77–87. DOI: 10.5644/ama2006-124.407.
18. Heravi F., Shafaei H., Forouzanfar A. et al. Forced eruption of palatally impacted canines using bracket-head miniscrews. *J Clin Orthod*, 2014, vol. 48(9), pp. 576–580.
19. Hounsborne J., Pilkington G., Mahon J. et al. Prophylactic removal of impacted mandibular third molars: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 2020, vol. 24(30), pp. 1–116.
20. Iwata E., Kusumoto J., Hasegawa T. et al. The Radiographic Characteristics of Mandibular Wisdom Teeth That Can Cause Severe Deep Neck Infection, *Cureus*, 2024, vol. 16(10), pp. 70–79. DOI: 10.7759/cureus.70791.
21. Jain S., Debbarma S., Prasad S.V. Prevalence of impacted third molars among orthodontic patients in different malocclusions. *Indian J Dent Res*, 2019, vol. 30(2), pp. 238–242. DOI: 10.4103/ijdr.IJDR_62_17.
22. Jung S., Lee J.H., Huh J. et al. Orthodontic Extrusion of Mandibular Third Molar With a Miniscrew and Cross-Arch Elastic. *J Oral Maxillofac Surg*, 2021, vol. 79(7), pp. 1422.e1–1422.e8. DOI: 10.1016/j.joms.2021.01.036.
23. Kalantar Motamedi M.R., Heidarpour M., Siadat S. et al. Orthodontic Extraction of High-Risk Impacted Mandibular Third Molars in Close Proximity to the Mandibular Canal: A Systematic Review. *J Oral Maxillofac Surg*, 2015, vol. 73(9), pp. 1672–1685. DOI: 10.1016/j.joms.2015.03.031.
24. Kiencało A., Jamka-Kasprzyk M., Panaś M. et al. Analysis of complications after the removal of 339 third molars. *Dent Med Probl*, 2021, vol. 58(1), pp. 75–80. DOI: 10.17219/dmp/127028.
25. Kim J.W., Park J.Y., Baek S.H. et al. Forced eruption of an impacted third molar using a bracket-head miniscrew. *J Clin Orthod*, 2010, vol. 44(5), pp. 313–318.
26. Lu Z., Bingquan H., Jun T. et al. Effectiveness of concentrated growth factor and laser therapy on wound healing, inferior alveolar nerve injury and periodontal bone defects post-mandibular impacted wisdom tooth extraction: A randomized clinical trial. *Int Wound J*, 2024, vol. 21(1), 14651. DOI: 10.1111/iwj.14651.
27. Ma Z.G., Xie Q.Y., Yang C. et al. An orthodontic technique for minimally invasive extraction of impacted lower third molar. *J Oral Maxillofac Surg*, 2013, vol. 71(8), pp. 1309–17. DOI: 10.1016/j.joms.-2013.03.025.
28. Maqbool S., Khan N.S., Abbas I. et al. Frequency of Inferior Alveolar Nerve Injury During Third Molar Extraction. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2024, vol. 34(6), pp. 723–726. DOI: 10.29271/jcpsp.2024.06.723.
29. Murad M., Al-Maslamani L., Yates J. Removal of mandibular third molars: An overview of risks, a proposal for international community and guidance. *Dent Med Probl*, 2024, vol. 61(4), pp. 481–488. DOI: 10.17219/dmp/166156.
30. Park W., Park J.S., Kim Y.M. et al. Orthodontic extrusion of the lower third molar with an orthodontic mini implant. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2010, vol. 110(4), pp. 1–6. DOI: 10.1016/j.tripleo.2010.04.031.
31. Peixoto A.O., Bachesk A.B., Leal M.O.C.D. et al. Benefits of Coronectomy in Lower Third Molar Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Oral Maxillofac Surg*, 2024, vol. 82(1), pp. 73–92. DOI: 10.1016/j.joms.2023.09.024.
32. Qi W., Qian J., Zhou W. et al. 3D-printed titanium surgical guides for extraction of horizontally impacted lower third molars. *Clin Oral Investig*, 2023, vol. 27(4), pp. 1499–1507. DOI: 10.1007/s00784-022-04769-3.

33. Rafiq A., Abbas I., Khan N.S. et al. Lingual Nerve Injury During Impacted Mandibular Third Molar Surgery. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2023, vol. 33(4), pp. 465–468. DOI: 10.29271/jcpsp.2023.04.465.
34. Ramaraj P.N. Orthodontic extraction: the riskless extraction of the impacted lower third molars close to the mandibular canal. *J Oral Maxillofac Surg*, 2008, vol. 66(6), p. 1317. DOI: 10.1016/j.joms.2008.02.008.
35. Sanchez Jorge M.I., Ocana R.A., Valle Rodriguez C. et al. Mandibular third molar extraction: perceived surgical difficulty in relation to professional training. *BMC Oral Health*, 2023, vol. 14, no. 23(1), p. 485. DOI: 10.1186/s12903-023-03131-7.
36. Sánchez-Jorge M.I., Cortés-Bretón-Brinkmann J., Acevedo-Ocaña R. et al. Perceived surgical difficulty of mandibular third molar extraction. A comparative cross-sectional study of dentists with post-graduate qualification in oral surgery and maxillofacial surgeons in a Spanish subpopulation. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2024, vol. 29(2), pp. 263–272. DOI: 10.4317/medoral.26243.
37. Sayed N., Bakathir A., Pasha M. et al. Complications of Third Molar Extraction: A retrospective study from a tertiary healthcare centre in Oman. Sultan Qaboos Univ. *Med J*, 2019, vol. 19(3), pp. 230–235. DOI: 10.18295/squmj.2019.19.03.009.
38. Tarazona-Álvarez P., Pellicer-Chover H., Tarazona-Álvarez B. et al. Hemodynamic variations and anxiety during the surgical extraction of impacted lower third molars. *J Clin Exp Dent*, 2019, vol. 11(1), pp. 27–32. DOI: 10.4317/jced.55294.
39. Tuk J.G., Yohannes L.E., Ho J.T. et al. Oral Health-related quality of life after coronectomy for impacted mandibular third molar in the first postoperative week. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2021, vol. 26(5), pp. 561–567. DOI: 10.4317/medoral.24506.
40. Ventä I., Snäll J., Rice D.P. et al. Is the third molar the most frequently extracted tooth? A population-based study utilizing dental panoramic radiographs in adults. *Clin Oral Investig*, 2024, vol. 28(8), p. 443. DOI: 10.1007/s00784-024-05845-6.
41. Wang F., Yan Z.Y., Xu X.L. et al. A comparative study of a two-stage surgical approach combining coronectomy with microimplant anchorage traction for extraction of impacted mandibular third molars with different traction angles. *Chinese*, 2024, vol. 59(8), pp. 792–798. DOI: 10.3760/cma.j.cn112144-20240507-00184.
42. Wang Y., He D., Yang C. et al. An easy way to apply orthodontic extraction for impacted lower third molar compressing to the inferior alveolar nerve. *J Craniomaxillofac Surg*, 2012, vol. 40(3), pp. 234–237. DOI: 10.1016/j.jcms.2011.05.001.
43. Wang Z., Liu Z., Shi Y. et al. A Novel Orthodontic Extraction Method for Removal of Impacted Mandibular Third Molars in Close Proximity to Inferior Alveolar Nerve. *J Oral Maxillofac Surg*, 2019, vol. 77(8), pp. 1575–1575. DOI: 10.1016/j.joms.2019.04.013.
44. Zhao S., Wang Y., Yang X. et al. Extraction of impacted mandibular third molars in close proximity to the inferior alveolar canal with coronectomy-miniscrew traction to avoid nerve injury. *Clin Oral Investig*, 2023, vol. 27(8), pp. 4279–4288. DOI: 10.1007/s00784-023-05044-9.
45. Zhou J., Hong H., Zhou H. et al. Orthodontic extraction of a high-risk impacted mandibular third molar contacting the inferior alveolar nerve, with the aid of a ramus mini-screw. *Quintessence Int*, 2021, vol. 52(6), pp. 538–546. DOI: 10.3290/j.qi.b1244345.

КУРЯЕВ ИЛЬНУР РАФИКОВИЧ – аспирант кафедры стоматологии, Пензенский государственный университет, Россия, Пенза (ilnurkuryaev@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0184-0594>).

ЗЮЛЬКИНА ЛАРИСА АЛЕКСЕЕВНА – доктор медицинских наук, доцент, декан факультета стоматологии, заведующая кафедрой стоматологии, Пензенский государственный университет, Россия, Пенза (larisastom@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2938-3063>).

ЕФРЕМОВА АНАСТАСИЯ ВЛАДИМИРОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии, заместитель декана по научной работе факультета стоматологии, Пензенский государственный университет, Россия, Пенза (nastasya.efremova.87@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5678-1104>).

ИВАНОВ ПЕТР ВЛАДИМИРОВИЧ – доктор медицинских наук, главный врач, Центр эстетической стоматологии, Россия, Пенза (stomatologfs@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4323-7943>).

ШАСТИН ЕВГЕНИЙ НИКОЛАЕВИЧ – кандидат медицинских наук, главный врач, ДЕНТИК Люкс, Россия, Краснодар (decanat-stom@yandex.ru).

КАРАЯН АРШАВИР ВАЛЕРИКОВИЧ – аспирант кафедры стоматологии, Пензенский государственный университет, Россия, Пенза (stomat-kafedra@yandex.ru).

Ilnur R. KURIAEV, Larisa A. ZYULKINA, Anastasia V. EFREMOVA,
Petr V. IVANOV, Evgeniy N. SHASTIN, Arshavir V. KARAYAN

FEATURES OF EXTRACTING THE THIRD MANDIBULAR MOLARS AT RISK OF DEVELOPING MANDIBULAR NERVE NEUROPATHY (literature review)

Key words: third molar, extrusion, mandibular nerve, complications.

Extraction of the third mandibular molars located in close proximity to the mandibular nerve, is one of the most difficult and frequently performed procedures in surgical dentistry. Current surgical methods of extracting such teeth are either not safe enough or require a lot of time.

The purpose of the review is to systematize, evaluate and compare new approaches and methods for extracting the third mandibular molars according to the data of Russian and foreign literature.

The analysis of literary sources was carried out in the databases PubMed, eLIBRARY. By the request «extraction of impacted mandibular third molar» 1,937 publications were received and 46 sources were selected. Review and original articles were studied.

The information on surgical difficulties and possible complications arising from extracting retained third mandibular molars is presented. New approaches and methods for extracting third mandibular molars in cases of high risk of damage to the mandibular nerve are described and analyzed. It was established that preliminary orthodontic extrusion of the lower third molar reduces the risk of injury to the mandibular nerve and the time of surgical intervention, and this, in turn, reduces the risk of developing general somatic complications.

References

1. Babakhin E.B., Bondaryuk A.V. *Features and anomalies of the development of the third molars*. [Features and anomalies of the development of the third molars]. *A young scientist*, 2023, vol. 2, no. 65, pp. 104–114.
2. Gaivoronsky I.V., Nikolenko V.N., Iordanishvili A.K. *Anatomical causes of retention of the third molars in the mandible* [Anatomical causes of retention of the third molars in the mandible]. *Man and his health*, 2015, no. 2, pp. 61–65.
3. Druzhinin A.E., Lomakin M.V., Soloshchanskii I.I. et al. *The retrospective assessment of the results of the surgical treatment of the patients presenting with retention and dystopia of the lower third molars* [The retrospective assessment of the results of the surgical treatment of the patients presenting with retention and dystopia of the lower third molars]. *Russian Journal of Stomatology*, 2013, vol. 6, no. 2, pp. 26–30.
4. Chaddud M., Anokhina A.V. *Modern views on the problem of preserving the third permanent molars (review of publications)* [Modern views on the problem of preserving the third permanent molars (review of publications)]. *Acta medica Eurasica*, 2024, no. 2, pp. 86–96. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-2-86-96.
5. Alessandri B.G., Bendandi M., Laino L. et al. *Orthodontic extraction: riskless extraction of impacted third molars lower to the mandibular canal*. *J Oral Maxillofac Surg*, 2007, vol. 65(12), pp. 2580–2586. DOI: 10.1016/j.joms.2007.06.686.
6. Al-Qudah A.A., Bani Younis H.A.B., Awawdeh L.A. et al. *Root and canal morphology of third molar teeth*. *Sci Rep.*, 2023, vol. 13(1), p. 6901. DOI: 10.1038/s41598-023-34134-7.
7. Arici N., Bulut E. *Shear bond strength of orthodontic attachments bonded to impacted teeth under in vivo and in vitro conditions*. *Orthod Craniofac Res*, 2014, vol. 17(3), pp. 170–177. DOI: 10.1111/ocr.12043.
8. Bonetti G.A., Parenti S.I., Checchi L. *Orthodontic extraction of mandibular third molar to avoid nerve injury and promote periodontal healing*. *J Clin Periodontol*, 2008, vol. 35(8), pp. 719–723. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2008.01286.x.
9. Chamorro-Petronacci C.M., Pérez-Sayáns M., Gay-Escoda C. et al. *Analysis of the unpredictable migration of impacted mandibular third molars: A pilot study*. *J Clin Exp Dent*, 2020, vol. 12(12), pp. 1145–1149. DOI: 10.4317/jced.56891.
10. Cortes A.R., No-Cortes J., Cavalcanti M.G. et al. *An alternative approach to extruding a vertically impacted lower third molar using an orthodontic miniscrew: A case report with cone-beam CT follow-up*. *Imaging Sci Dent*, 2014, vol. 44(2), pp. 171–175. DOI: 10.5624/isd.2014.44.2.171.
11. Derton N., Perini A., Giordanetto J. et al. *Orthodontic partial disimpaction of mandibular third molars prior to surgical extraction*. *Int Orthod.*, 2009, vol. 7(2), pp. 181–192. DOI: 10.1016/S1761-7227(09)74625-X.
12. Di Giovanni T., Vogiatzi T., Koretsi V. et al. *Effect of orthodontic extraction of mandibular premolars on third molar angulation after treatment with fixed appliances: A cross-sectional study*. *J Orofac Orthop*, 2024, vol. 85(6), pp. 392–403. DOI: 10.1007/s00056-023-00465-3.

13. Donnell C.C., Clark M.V. Mandibular third molars: naughty or NICE? *Brit Dent J*, 2020, vol. 228(7), pp. 506–507.
14. Dudde F., Giese M., Schuck O. et al. Impacted third molar surgery in older patients-Is patient's age really a risk factor for complications? *Clin Oral Investig*, 2024, vol. 28(11), p. 576. DOI: 10.1007/s00784-024-05975-x.
15. Ghaeminia H., Nienhuijs M.E., Toedtling V. et al. Surgical removal versus retention for the management of asymptomatic disease-free impacted wisdom teeth. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, vol. 5(5), pp. 38–39. DOI: 10.1002/14651858.CD003879.pub5.
16. Glodha N., Yadav V., Verma G. et al. Comparative Evaluation of Surgical Difficulty of Impacted Maxillary and Mandibular Third Molars: An Observational Study. *Cureus*, 2024, vol. 16(10), 71356. DOI: 10.7759/cureus.71356.
17. Hadziabdic N., Dzankovic A., Maktouf M. et al. The Clinical and Radiological Evaluation of Impacted Third Molar Position, Crown and Root Morphology. *Acta Med Acad*, 2023, vol. 52(2), pp. 77–87. DOI: 10.5644/ama2006-124.407.
18. Heravi F., Shafaei H., Forouzanfar A. et al. Forced eruption of palatally impacted canines using bracket-head miniscrews. *J Clin Orthod*, 2014, vol. 48(9), pp. 576–580.
19. Hounsoms J., Pilkington G., Mahon J. et al. Prophylactic removal of impacted mandibular third molars: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 2020, vol. 24(30), pp. 1–116.
20. Iwata E., Kusumoto J., Hasegawa T. et al. The Radiographic Characteristics of Mandibular Wisdom Teeth That Can Cause Severe Deep Neck Infection, *Cureus*, 2024, vol. 16(10), pp. 70–79. DOI: 10.7759/cureus.70791.
21. Jain S., Debbarma S., Prasad S.V. Prevalence of impacted third molars among orthodontic patients in different malocclusions. *Indian J Dent Res*, 2019, vol. 30(2), pp. 238–242. DOI: 10.4103/ijdr.IJDR_62_17.
22. Jung S., Lee J.H., Huh J. et al. Orthodontic Extrusion of Mandibular Third Molar With a Miniscrew and Cross-Arch Elastic. *J Oral Maxillofac Surg*, 2021, vol. 79(7), pp. 1422.e1–1422.e8. DOI: 10.1016/j.joms.2021.01.036.
23. Kalantar Motamedi M.R., Heidarpour M., Siadat S. et al. Orthodontic Extraction of High-Risk Impacted Mandibular Third Molars in Close Proximity to the Mandibular Canal: A Systematic Review. *J Oral Maxillofac Surg*, 2015, vol. 73(9), pp. 1672–1685. DOI: 10.1016/j.joms.2015.03.031.
24. Kiencało A., Jamka-Kasprzyk M., Panaś M. et al. Analysis of complications after the removal of 339 third molars. *Dent Med Probl*, 2021, vol. 58(1), pp. 75–80. DOI: 10.17219/dmp/127028.
25. Kim J.W., Park J.Y., Baek S.H. et al. Forced eruption of an impacted third molar using a bracket-head miniscrew. *J Clin Orthod*, 2010, vol. 44(5), pp. 313–318.
26. Lu Z., Bingquan H., Jun T. et al. Effectiveness of concentrated growth factor and laser therapy on wound healing, inferior alveolar nerve injury and periodontal bone defects post-mandibular impacted wisdom tooth extraction: A randomized clinical trial. *Int Wound J*, 2024, vol. 21(1), 14651. DOI: 10.1111/iwj.14651.
27. Ma Z.G., Xie Q.Y., Yang C. et al. An orthodontic technique for minimally invasive extraction of impacted lower third molar. *J Oral Maxillofac Surg*, 2013, vol. 71(8), pp. 1309–17. DOI: 10.1016/j.joms.-2013.03.025.
28. Maqbool S., Khan N.S., Abbas I. et al. Frequency of Inferior Alveolar Nerve Injury During Third Molar Extraction. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2024, vol. 34(6), pp. 723–726. DOI: 10.29271/jcpsp.2024.06.723.
29. Murad M., Al-Maslamani L., Yates J. Removal of mandibular third molars: An overview of risks, a proposal for international community and guidance. *Dent Med Probl*, 2024, vol. 61(4), pp. 481–488. DOI: 10.17219/dmp/166156.
30. Park W., Park J.S., Kim Y.M. et al. Orthodontic extrusion of the lower third molar with an orthodontic mini implant. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2010, vol. 110(4), pp. 1–6. DOI: 10.1016/j.tripleo.2010.04.031.
31. Peixoto A.O., Bachesk A.B., Leal M.O.C.D. et al. Benefits of Coronectomy in Lower Third Molar Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Oral Maxillofac Surg*, 2024, vol. 82(1), pp. 73–92. DOI: 10.1016/j.joms.2023.09.024.
32. Qi W., Qian J., Zhou W. et al. 3D-printed titanium surgical guides for extraction of horizontally impacted lower third molars. *Clin Oral Investig*, 2023, vol. 27(4), pp. 1499–1507. DOI: 10.1007/s00784-022-04769-3.
33. Rafiq A., Abbas I., Khan N.S. et al. Lingual Nerve Injury During Impacted Mandibular Third Molar Surgery. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2023, vol. 33(4), pp. 465–468. DOI: 10.29271/jcpsp.2023.04.465.
34. Ramaraj P.N. Orthodontic extraction: the riskless extraction of the impacted lower third molars close to the mandibular canal. *J Oral Maxillofac Surg*, 2008, vol. 66(6), p. 1317. DOI: 10.1016/j.joms.2008.02.008.
35. Sanchez Jorge M.I., Ocana R.A., Valle Rodríguez C. et al. Mandibular third molar extraction: perceived surgical difficulty in relation to professional training. *BMC Oral Health*, 2023, vol. 14, no. 23(1), p. 485. DOI: 10.1186/s12903-023-03131-7.

36. Sánchez-Jorge M.I., Cortés-Bretón-Brinkmann J., Acevedo-Ocaña R. et al. Perceived surgical difficulty of mandibular third molar extraction. A comparative cross-sectional study of dentists with postgraduate qualification in oral surgery and maxillofacial surgeons in a Spanish subpopulation. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2024, vol. 29(2), pp. 263–272. DOI: 10.4317/medoral.26243.
37. Sayed N., Bakathir A., Pasha M. et al. Complications of Third Molar Extraction: A retrospective study from a tertiary healthcare centre in Oman. Sultan Qaboos Univ. *Med J*, 2019, vol. 19(3), pp. 230–235. DOI: 10.18295/squmj.2019.19.03.009.
38. Tarazona-Álvarez P., Pellicer-Chover H., Tarazona-Álvarez B. et al. Hemodynamic variations and anxiety during the surgical extraction of impacted lower third molars. *J Clin Exp Dent*, 2019, vol. 11(1), pp. 27–32. DOI: 10.4317/jced.55294.
39. Tuk J.G., Yohannes L.E., Ho J.T. et al. Oral Health-related quality of life after coronectomy for impacted mandibular third molar in the first postoperative week. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2021, vol. 26(5), pp. 561–567. DOI: 10.4317/medoral.24506.
40. Ventä I., Snäll J., Rice D.P. et al. Is the third molar the most frequently extracted tooth? A population-based study utilizing dental panoramic radiographs in adults. *Clin Oral Investig*, 2024, vol. 28(8), p. 443. DOI: 10.1007/s00784-024-05845-6.
41. Wang F., Yan Z.Y., Xu X.L. et al. A comparative study of a two-stage surgical approach combining coronectomy with microimplant anchorage traction for extraction of impacted mandibular third molars with different traction angles. *Chinese*, 2024, vol. 59(8), pp. 792–798. DOI: 10.3760/cma.j.cn112144-20240507-00184.
42. Wang Y., He D., Yang C. et al. An easy way to apply orthodontic extraction for impacted lower third molar compressing to the inferior alveolar nerve. *J Craniomaxillofac Surg*, 2012, vol. 40(3), pp. 234–237. DOI: 10.1016/j.jcms.2011.05.001.
43. Wang Z., Liu Z., Shi Y. et al. A Novel Orthodontic Extraction Method for Removal of Impacted Mandibular Third Molars in Close Proximity to Inferior Alveolar Nerve. *J Oral Maxillofac Surg*, 2019, vol. 77(8), pp. 1575–1575. DOI: 10.1016/j.joms.2019.04.013.
44. Zhao S., Wang Y., Yang X. et al. Extraction of impacted mandibular third molars in close proximity to the inferior alveolar canal with coronectomy-miniscrew traction to avoid nerve injury. *Clin Oral Investig*, 2023, vol. 27(8), pp. 4279–4288. DOI: 10.1007/s00784-023-05044-9.
45. Zhou J., Hong H., Zhou H. et al. Orthodontic extraction of a high-risk impacted mandibular third molar contacting the inferior alveolar nerve, with the aid of a ramus mini-screw. *Quintessence Int*, 2021, vol. 52(6), pp. 538–546. DOI: 10.3290/j.qi.b1244345.

ILNUR R. KURIAEV – Post-Graduate Student, Department of Dentistry, Penza State University, Russia, Penza (ilnurkuryaev@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0184-0594>).

LARISA A. ZYULKINA – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Dean of the Faculty of Dentistry, Head of the Department of Dentistry, Penza State University, Russia, Penza (larisastom@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2938-3063>).

ANASTASIA V. EFREMOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Dentistry, Penza State University, Russia, Penza (nastasya.efremova.87@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5678-1104>).

PETR V. IVANOV – Doctor of Medical Sciences, Chief Physician, Center of Aesthetic Dentistry, Russia, Penza (stomatologfs@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4323-7943>).

EVGENIY N. SHASTIN – Candidate of Medical Sciences, Chief Physician, Dental Lux Clinic, Russia, Krasnodar (decanat-stom@yandex.ru).

ARSHAVIR V. KARAYAN – Post-Graduate Student, Department of Dentistry, Penza State University, Russia, Penza (stomat-kafedra@yandex.ru).

Формат цитирования: Особенности удаления третьих моляров нижней челюсти с риском развития невралгии нижнечелюстного нерва (обзор литературы) [Электронный ресурс] / И.П. Куряев, Л.А. Зюлькина, А.В. Ефремова и др. // *Acta medica Eurasica*. 2025. № 2. С. 84–94. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2025/2/10>. DOI: 10.47026/2413-4864-2025-2-84-94.

Д.И. ТРУХАН, А.Ф. СУЛИМОВ

КОМОРБИДНОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА И БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Ключевые слова: болезни пародонта, пародонтит, мозг, болезнь Паркинсона, коморбидность.

Заболевания пародонта (гингивит, пародонтоз, пародонтит) относятся к числу широко распространенных заболеваний человека и являются ведущей причиной потери зубов у взрослого населения. С начала XXI в. началось активное изучение связи патологии пародонта с системными заболеваниями организма, что привело к формированию концепции «пародонтальной медицины», рассматривающей эти взаимосвязи. Несмотря на анатомическую близость полости рта и головного мозга, связь между заболеваниями пародонта и патологией центральной нервной системы мало изучена.

Цель обзора – изучение взаимосвязи заболеваний пародонта и болезни Паркинсона. Проведен поиск источников в информационных базах PubMed и Scopus, опубликованных до 1 марта 2025 г., в которых рассматривалась взаимосвязь патологии пародонта и болезни Паркинсона.

Здоровье полости рта у пациентов с болезнью Паркинсона хуже, чем у здоровых людей. Эпидемиологические и клинические исследования демонстрируют наличие взаимосвязи между заболеваниями пародонта и болезнью Паркинсона. К возможным механизмам этой связи относятся: гематогенная транслокация пародонтопатических микроорганизмов и медиаторов воспаления, взаимодействие по оси «рот–кишечник–мозг», общие молекулярно-генетические механизмы. Представленный обзор подчеркивает важность проведения дальнейших проспективных исследований для уточнения взаимосвязи между заболеваниями пародонта и болезнью Паркинсона, использования междисциплинарных подходов в понимании системных последствий заболеваний пародонта и их потенциального влияния на здоровье мозга. Модуляция микробиома полости рта и кишечника с учетом их возможного влияния на болезнь Паркинсона имеет перспективный потенциал для улучшения профилактики и лечения с помощью инновационных терапевтических стратегий.

Введение. Заболевания пародонта (гингивит, пародонтоз, пародонтит) относятся к числу широко распространенных заболеваний человека и являются ведущей причиной потери зубов у взрослого населения [7, 23]. Пародонтит – хроническое стоматологическое заболевание, характеризующееся воспалением опорных структур зуба и связанное с хроническим системным воспалением и эндотелиальной дисфункцией [2].

С начала XXI в. началось активное изучение связи патологии пародонта с системными заболеваниями организма, что привело к формированию концепции «пародонтальной медицины», рассматривающей эти взаимосвязи [29]. На сегодняшний день с патологией пародонта связано более 50 различных системных воспалительных и сопутствующих заболеваний. Здоровье полости рта в настоящее время рассматривается как фундаментальная часть общего благополучия [25]. Несмотря на анатомическую близость полости рта и головного мозга, связь между заболеваниями пародонта и патологией центральной нервной системы (ЦНС) мало изучена.

Болезнь Паркинсона (БП) – мультисистемное нейродегенеративное заболевание, при котором развиваются моторные и немоторные нарушения, приводящие к социальной, бытовой и профессиональной дезадаптации, снижению повседневной активности и качества жизни. В основе БП прогрессирующее

разрушение и гибель дофаминергических нейронов (вырабатывающих нейромедиатор дофамин), прежде всего в черной субстанции головного мозга, а также и в других отделах ЦНС. Согласно популяционным исследованиям, распространенность БП составляет от 120 до 180 на 100 тысяч населения, заболеваемость – от 12 до 20 на 100 тысяч населения. Распространенность БП среди лиц старше 65 лет достигает 1-2% [1].

Цель обзора – изучение взаимосвязи заболеваний пародонта и БП.

В информационных базах Pubmed и Scopus проведен поиск источников, опубликованных до 1 марта 2025 г., в которых рассматривалась взаимосвязь патологии пародонта и БП. Было отмечено, что здоровье полости рта у пациентов с БП хуже, чем у здоровых людей [12, 28]. Однако изучение коморбидности патологии пародонта и БП только начинается, число публикаций значительно уступает количеству публикаций, посвященных взаимосвязи заболеваний пародонта с артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД), воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), ревматоидным артритом и другими соматическими заболеваниями [3, 4, 6].

Эпидемиологические и клинические исследования. В ретроспективном когортном исследовании [11] с использованием национальной базы данных исследований медицинского страхования Тайваня участвовали 5 396 пациентов с впервые диагностированным заболеванием пародонта в период с 1997 по 2004 г. и 10 792 – без патологии пародонта (контрольная группа). На заключительном этапе наблюдения в общей сложности у 176 (3,26%) и 275 (2,55%) человек в группе заболеваний пародонта и контрольной группе развилась БП. Пациенты с патологией пародонта имеют более высокий риск развития БП (скорректированное отношение рисков (aHR) 1,431; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) 1,141–1,794; $p = 0,002$).

В португальском поперечном исследовании [21] распространенность пародонтита у пациентов с БП составила 75,0%, и большинство случаев были идентифицированы как тяжелые (46,4%). Клинические проявления БП, такие как ригидность верхних конечностей, осанка рук и кинетический тремор, значительно коррелировали с ухудшением состояния пародонта. Авторы при использовании опросника по БП (PDQ-8) выявили корреляцию показателей PDQ-8 (подвижность, повседневная деятельность, эмоциональное благополучие, стигматизация, социальная поддержка, познание, общение и телесные нарушения) с самооценкой качества жизни, связанной со здоровьем полости рта, и уровнями ксеростомии [21].

В южнокорейском общенациональном ретроспективном когортном исследовании [16] использовались данные медицинских осмотров 6 856 180 участников в возрасте 40 лет и старше, предоставленные национальной службой медицинского страхования Южной Кореи в период с 1 января 2009 г. по 31 декабря 2009 г., и данные отслеживались до 31 декабря 2017 г. Отношение риска (HR) развития БП для участников без необходимости дальнейших визитов к стоматологу составил 0,96 (95% ДИ 0,921–1,002); HR БП увеличился до 1,142 (95% ДИ 1,094–1,193) для лиц, которым требовались дальнейшие визиты к стоматологу. По сравнению с лицами без пародонтита и без метаболического синдрома, HR развития БП постепенно увеличивался для лиц с пародонтитом, метаболическим синдромом и с пародонтитом и метаболическим синдромом. Люди с пародонтитом и метаболическим синдромом имели самый высокий HR

развития БП – 1,167 (95% ДИ 1,118–1,219). В другом южнокорейском национальном когортном исследовании [18] также выявлена повышенная вероятность развития БП среди лиц с хроническим пародонтитом с коморбидной патологией (индекс коморбидности Чарлсона ≥ 2).

В исследовании китайских неврологов [32], с использованием базы данных UK Biobank с 2006 по 2010 г., были включены 421 180 участников, средний возраст которых 56,26 года, из них у 2 339 лиц была диагностирована БП. Авторами установлена связь болезненности десен с более высоким риском БП (HR 1,39, 95% ДИ 1,12–1,72, $p = 0,003$), и аналогичные результаты были получены после корректировки на другие конфаундеры.

В китайском систематическом обзоре и метаанализе [12] отмечено, что у пациентов с БП наблюдались более высокие уровни глубины пародонтальных карманов (стандартизованная разность средних (SMD) 1,10; 95% ДИ 0,53–1,67), клинического уровня прикрепления (SMD 1,40, 95% ДИ 0,55–2,26), индекса зубного налета (SMD 0,81; 95% ДИ 0,22–1,39) и показателя профиля воздействия на здоровье полости рта-14 [OHIP-14] (SMD 0,91; 95% ДИ 0,33–1,49) по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы.

В голландском систематическом обзоре (11 276 статей) у пациентов с БП [28] была обнаружена более высокая распространенность дентальной биопленки, кровотечения/гингивита, глубины кармана (≥ 4 мм), подвижности зубов, кариеса и количества разрушенных отсутствующих запломбированных зубов/поверхностей, чем в контрольной группе. Плохое здоровье полости рта у пациентов с БП было связано с большей продолжительностью заболевания, более высокой тяжестью заболевания и большим количеством назначенных лекарств.

Возможные механизмы связи заболеваний пародонта и болезни Паркинсона. В рамках «пародонтальной медицины» рассматриваются два механизма возможного влияния хронической инфекции пародонта на организм, которые способствуют развитию системных заболеваний. Воспаление пародонта и изменение микробиоценоза полости рта могут приводить: 1) к увеличению бактериальной транслокации в системный кровоток, способствуя циркуляции медиаторов воспаления и иммунных комплексов в другие органы и системы организма [10, 20]; 2) к нарушениям и изменениям микробиома кишечника при пероральном приеме пародонтопатических организмов (ось «рот–кишечник») [30]. Если рассматривать оба механизма в аспекте возможной связи БП и заболеваний пародонта, то первый механизм с учетом анатомической близости не вызывает вопросов, а второй механизм, с первого взгляда, представляется маловероятным. Однако исследования и публикации последних нескольких лет превосходят традиционные медицинские представления, кардинально меняя наше понимание взаимосвязи органов.

Так, в ряде публикаций рассматривается участие измененной кишечной микробиоты в развитии БП [14, 26]. Причем отмечается наличие двунаправленной связи между БП и нарушением кишечного микробиоценоза. Польские гастроэнтерологи в своем обзоре [22] указывают, что БП характеризуется α -синуклеинопатией, которая поражает все уровни оси «мозг–кишечник», включая центральную, автономную и энтеральную нервную системы. Взаимодействие оси «мозг–кишечник» в значительной степени модулируется микробиотой кишечника через иммунологические, нейроэндокринные и прямые нейронные механизмы. Дисрегуляция оси «мозг–кишечник» при БП может быть связана с желудочно-кишечными проявлениями, часто предшествующими

двигательным симптомам, а также с патогенезом самой БП, что подтверждает гипотезу о том, что патологический процесс распространяется из кишечника в мозг. Чрезмерная стимуляция врожденной иммунной системы в результате дисбиоза кишечника и/или избыточного роста бактерий в тонком кишечнике и повышенной проницаемости кишечника может вызывать системное воспаление, в то время как активация энтеральных нейронов и энтеральных глиальных клеток может способствовать началу неправильного свертывания α -синуклеина [22]. В обзоре китайских неврологов [35] рассматривается противоположное направление. Авторы отмечают, что различные микроорганизмы, населяющие желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), и прежде всего микробиота кишечника, могут влиять на патофизиологию ЦНС через неврологические, эндокринные и иммунные пути, вовлеченные в ось «кишечник–мозг».

В обзоре итальянских ученых [27] отмечено, что двунаправленное взаимодействие между микробиотой кишечника и ЦНС в рамках оси «кишечник–мозг», влияет на функцию мозга и оказывает важное воздействие на развитие нейродегенеративных заболеваний. При БП желудочно-кишечные симптомы часто предшествуют началу моторных и немоторных проявлений, а изменения в составе микробиоты кишечника сопровождают патогенез заболевания.

В обзоре междисциплинарной группы швейцарских ученых [8] отмечается, что дисбиоз кишечника вызывает многочисленные и сложные метаболические изменения, что приводит к повышению проницаемости кишечника, локальному и системному воспалению, образованию бактериальных амилоидных белков, способствующих агрегации α -синуклеина, а также снижению количества бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, которые обладают противовоспалительным и нейропротекторным потенциалом. Дисбиоз микробиоты кишечника связан как с моторными, так и с немоторными симптомами БП. Кроме того, дисбиоз может снижать эффективность дофаминергических методов лечения.

Таким образом, ось «кишечник–мозг» представляет собой динамическое и сложное взаимодействие между микробиомом кишечника и здоровьем мозга. Учитывая данные о взаимосвязи патологии пародонта и кишечника по оси «рот–кишечник» [3, 5, 30], можно вести речь о наличии оси «рот–кишечник–мозг».

Возможные механизмы связи заболеваний пародонта и БП непосредственно рассмотрены в ряде исследований и обзоров.

В обзоре индийских пародонтологов [17] отмечено, что в течение длительного периода заболевания пародонта и БП связывали только на основе плохого двигательного и когнитивного контроля у пациентов с БП, что приводит к плохому поддержанию здоровья полости рта. Теперь имеющиеся данные свидетельствуют о том, что хроническое нейровоспаление последовательно связано с патофизиологией БП, а системное воспаление предлагается рассматривать в качестве одного из факторов, способствующих нейродегенерации [17]. Нейровоспаление, опосредованное микроглией, может быть ключом к влиянию хронического пародонтита на БП. Пародонтальные патогены и воспалительные медиаторы могут проникать в мозг и активировать микроглию различными способами, что в итоге приводит к возникновению и развитию БП [9].

В американо-турецком исследовании [33] у больных пародонтитом в слювотке, слюне и десневой бороздочковой жидкости (GCF) определяли воспалительные и нейродегенеративные маркеры: YKL-40, фракталкин, S100B, α -синуклеин, тау-белок, васкулярный белок адгезии клеток-1 (VCAM-1), нейротрофический

фактор мозга (BDNF), легкую цепь нейрофиламентов (NfL). В ходе исследования установлена тесная связь БП с усилением воспалительной нагрузки на ткани пародонта (кровотечение при зондировании и маркеры воспаления) параллельно с нейровоспалением, связанным с БП.

Porphyromonas gingivalis (*P. gingivalis*) – грамотрицательный оральный анаэроб, участвующий в патогенезе пародонтита. *P. gingivalis* может локально проникать в ткани пародонта и уклоняться от защитных механизмов хозяина. При этом он использует группу факторов вирулентности, таких как коллагеназа, трипсиноподобные ферменты гингипаина, липополисахариды (ЛПС) и фимбрии, которые вызывают дерегуляцию врожденных иммунных и воспалительных реакций [3]. В обзоре китайских неврологов [19] отмечается, что основные признаки БП с когнитивными нарушениями включают в конвергенцию α -синуклеина нейровоспаление и дисбиоз микробиоты кишечника. Результаты недавних исследований предполагают участие *P. gingivalis* и его фактора вирулентности в патогенезе БП и болезни Альцгеймера, в частности, в отношении нейровоспаления и отложения α -синуклеина и β -амилоида. Кроме того, в моделях на животных показано, что оральный *P. gingivalis* может вызывать нейродегенерацию посредством регуляции оси «кишечник–мозг», что предполагает возможность существования оси «рот–кишечник–мозг».

В норвежско-британском обзоре [24] отмечается, что при БП обнаружены основные факторы вирулентности *P. gingivalis*, такие как гингипаин R1 и ЛПС в крови. Авторы отмечают, что системное воспаление, гиперкоагуляция, наличие амилоидного фибрина/фибриногена в плазме и выраженные ультраструктурные изменения в тромбоцитах, вызванные *P. gingivalis*, могут влиять на развитие БП.

В американо-новозеландском исследовании [13] при использовании иммуногистохимических и многоканальных флуоресцентных методов антигены гингипаина были в избытке обнаружены в дофаминергических нейронах в черной субстанции как больных БП, так и неврологически нормальных контрольных животных. Трехмерные реконструкции нейронов, содержащих тельца Леви, показали, что гингипаины связаны с периферией агрегатов α -синуклеина, но иногда наблюдаются внутри агрегатов. Протеомный анализ *in vitro* показал, что рекомбинантный α -синуклеин расщепляется лизин-гингипаином, образуя множественные фрагменты α -синуклеина, включая фрагменты неамилоидного компонента. Иммунозолотая электронная микроскопия с совместной маркировкой гингипаинов и α -синуклеина подтвердила случайную колокализацию гингипаинов с фосфорилированным (pSER129) α -синуклеином. В дофаминергических нейронах гингипаины локализуются в перинуклеарной цитоплазме, нейромеланине, митохондриях и ядре. Эти данные свидетельствуют о том, что гингипаины локализуются в дофаминергических нейронах в черной субстанции и взаимодействуют с α -синуклеином [13].

В китайском исследовании [31] изучали возможные гены-концентраторы, связанные с ними пути и факторы транскрипции между хроническим пародонтитом и БП. Результаты исследования позволяют предполагать вероятную общую патофизиологию и возможную причинно-следственную связь, оцененную с помощью менделевской рандомизации, между хроническим пародонтитом и БП. В китайско-немецком исследовании [15] с использованием комплексного биоинформатического анализа были идентифицированы пять генов (FMNL1, MANSC1, PLAUR, RNASE6 и TCIRG1) как перекрестные биомаркеры, связывающие БП и пародонтит. Наличие значительной корреляции между этими перекрестными

генами и иммунными клетками (супрессорными клетками миелоидного происхождения плазмацитоидными дендритными клетками) предполагает участие иммунных механизмов в коморбидности этих заболеваний.

Китайские ученые [34] исследовали общие молекулярные механизмы между БП и ХП и роль иммунных клеток в их патогенезе, используя биоинформатический анализ, чтобы выяснить связь между двумя заболеваниями. Авторы провели анализ обогащения дифференциально экспрессируемых генов (DEG) с использованием баз данных Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) и Gene Ontology (GO). Кроме того, все DEG были проанализированы на предмет взаимодействия факторов транскрипции белка и коэкспрессии белка и иммунных клеток. Ученые обнаружили пять общих DEG в наборах данных БП и хронического пародонтита, а именно CXCR4, CXCL8, CD19, RPTN и SLC16A9. Эти общие DEG могут иметь потенциальное влияние на патогенез заболевания посредством участия белковых комплексов CXCR4-CXCL8-CD19 в дендритных клетках [34].

Приведенные исследования и обзоры подтверждают участие в коморбидности заболеваний пародонта и БП двух основных механизмов, описанных в рамках концепции «пародонтальной медицины», важную роль пародонтопатических бактерий, прежде всего *P. gingivalis* [13, 19, 24], и наличие перекрестных генетических биомаркеров [15, 31, 34].

Выводы. Эпидемиологические и клинические исследования демонстрируют наличие взаимосвязи между заболеванием пародонта и БП. К возможным механизмам этой связи относятся: гематогенная транслокация пародонтопатических микроорганизмов и медиаторов воспаления, взаимодействие по оси «рот–кишечник–мозг», общие молекулярно-генетические механизмы.

Представленный обзор подчеркивает важность проведения дальнейших проспективных исследований для уточнения взаимосвязи между заболеваниями пародонта и БП, использования междисциплинарных подходов в понимании системных последствий заболеваний пародонта и их потенциального влияния на здоровье мозга. Модуляция микробиома полости рта и кишечника с учетом их возможного влияния на БП имеет перспективный потенциал для улучшения профилактики и лечения с помощью инновационных терапевтических стратегий.

В реальной практике целесообразно проведение регулярных осмотров с целью раннего выявления и эффективного управления патологией полости рта и ЦНС. Поддержание хорошей гигиены полости рта посредством чистки зубов и удаления зубного камня может снизить риск возникновения БП, особенно у коморбидных пациентов.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Литература

1. Болезнь Паркинсона, вторичный паркинсонизм и другие заболевания, проявляющиеся синдромом паркинсонизма: клинические рекомендации Минздрава России. 2021 [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/716_1.
2. Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе пародонтит [Электронный ресурс]. URL: http://www.e-stomatology.ru/director/protokols_30-09-2014.
3. Трухан Д.И. Коморбидность заболеваний пародонта и неалкогольной жировой болезни печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024. № 3(223). С. 14–24. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-223-3-14-24.
4. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Некоторые аспекты коморбидности пародонтита и сердечно-сосудистых заболеваний // Медицинский совет. 2015. № 17. С. 12–16.

5. Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Коморбидность воспалительных заболеваний кишечника и патологии пародонта // Медицинский совет. 2024. Т. 18(15). С. 62–70. DOI: 10.21518/ms2024-373.
6. Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Коморбидность ревматоидного артрита и заболеваний пародонта // Медицинский совет. 2024. № 5. С. 288–297. DOI: 10.21518/ms2024-079.
7. Balta M.G., Papathanasiou E., Blix I.J., Van Dyke T.E. Host Modulation and Treatment of Periodontal Disease. *J Dent Res.*, 2021, vol. 100(8), pp. 798–809. DOI: 10.1177/0022034521995157.
8. Berthouzoz E., Lazarevic V., Zekeridou A. et al. Oral and intestinal dysbiosis in Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)*, 2023, vol. 179(9), pp. 937–946. DOI: 10.1016/j.neurol.2022.12.010.
9. Bian M., Chen L., Lei L. Research progress on the relationship between chronic periodontitis and Parkinson's disease. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2022, vol. 51(1), pp. 108–114. DOI: 10.3724/zdxbyxb-2021-0111.
10. Bui F.Q., Almeida-da-Silva C.L.C., Huynh B. et al. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomed J.*, 2019, vol. 42(1), pp. 27–35. DOI: 10.1016/j.bj.2018.12.001.
11. Chen C.K., Wu Y.T., Chang Y.C. Periodontal inflammatory disease is associated with the risk of Parkinson's disease: a population-based retrospective matched-cohort study. *Peer J.*, 2017, vol. 5, e3647. DOI: 10.7717/peerj.3647.
12. Chen Y., Jin Y., Li K. et al. Is There an Association Between Parkinson's Disease and Periodontitis? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Parkinsons Dis.*, 2023, vol. 13(7), pp. 1107–1125. DOI: 10.3233/JPD-230059.
13. Ermini F., Low V.F., Song J.J. et al. Ultrastructural localization of Porphyromonas gingivalis gingipains in the substantia nigra of Parkinson's disease brains. *NPJ Parkinsons Dis.*, 2024, vol. 10(1), p. 90. DOI: 10.1038/s41531-024-00705-2.
14. Hirayama M., Ohno K. Parkinson's Disease and Gut Microbiota. *Ann Nutr Metab.*, 2021, vol. 77, suppl. 2, pp. 28–35. DOI: 10.1159/000518147.
15. Hu S., Li S., Ning W. et al. Identifying crosstalk genetic biomarkers linking a neurodegenerative disease, Parkinson's disease, and periodontitis using integrated bioinformatics analyses. *Front Aging Neurosci.*, 2022, vol. 14, 1032401. DOI: 10.3389/fnagi.2022.1032401.
16. Jeong E., Park J.B., Park Y.G. Evaluation of the association between periodontitis and risk of Parkinson's disease: a nationwide retrospective cohort study. *Sci Rep.*, 2021, vol. 11(1), 16594. DOI: 10.1038/s41598-021-96147-4.
17. Kaur T., Upoor A., Naik D. Parkinson's disease and periodontitis – the missing link? A review. *Gerodontology*, 2016, vol. 33(4), pp. 434–438. DOI: 10.1111/ger.12188.
18. Lee N.E., Yoo D.M., Han K.M. et al. Investigating the Connection between Chronic Periodontitis and Parkinson's Disease: Findings from a Korean National Cohort Study. *Biomedicines.*, 2024, vol. 12(4), 792. DOI: 10.3390/biomedicines12040792.
19. Li D., Ren T., Li H. et al. Porphyromonas gingivalis: A key role in Parkinson's disease with cognitive impairment? *Front Neurol.*, 2022, vol. 13, 945523. DOI: 10.3389/fneur.2022.945523.
20. Li X., Kolltveit K.M., Tronstad L., Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev.*, 2000, vol. 13, pp. 547–558. DOI: 10.1128/CMR.13.4.547.
21. Lyra P., Machado V., Proença L. et al. Parkinson's Disease, Periodontitis and Patient-Related Outcomes: A Cross-Sectional Study. *Medicina (Kaunas)*, 2020, vol. 56(8), 383. DOI: 10.3390/medicina56080383.
22. Mulak A., Bonaz B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World J Gastroenterol.*, 2015, vol. 21(37), pp. 10609–10620. DOI: 10.3748/wjg.v21.i37.10609.
23. O'Dwyer M.C., Furgal A., Furst W. et al. The Prevalence of Periodontitis Among US Adults with Multimorbidity Using NHANES Data 2011–2014. *J Am Board Fam Med.*, 2023, vol. 36(2), pp. 313–324. DOI: 10.3122/jabfm.2022.220207R1.
24. Olsen I., Kell D.B., Pretorius E. Is Porphyromonas gingivalis involved in Parkinson's disease? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*, 2020, vol. 39(11), pp. 2013–2018. DOI: 10.1007/s10096-020-03944-2.
25. Pai S.I., Matheus H.R., Guastaldi F.P.S. Effects of periodontitis on cancer outcomes in the era of immunotherapy. *Lancet Healthy Longev.*, 2023, vol. 4(4), pp. e166–e175. DOI: 10.1016/S2666-7568(23)00021-1.
26. Sampson T.R., Debelius J.W., Thron T. et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell.*, 2016, vol. 167(6), pp. 1469–1480, e12. DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.018.
27. Varesi A., Campagnoli L.I.M., Fahmideh F. et al. The Interplay between Gut Microbiota and Parkinson's Disease: Implications on Diagnosis and Treatment. *Int J Mol Sci.*, 2022, vol. 23(20), 12289. DOI: 10.3390/ijms232012289.
28. Verhoeff M.C., Eikenboom D., Koutris M. et al. Parkinson's disease and oral health: A systematic review. *Arch Oral Biol.*, 2023, vol. 151, 105712. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2023.105712.

29. Williams R.C., Offenbacher S. Periodontal medicine: The emergence of a new branch of periodontology. *Periodontology*, 2000, vol. 23, pp. 9–12. DOI: 10.1034/j.1600-0757.2000.2230101.x.
30. Yamazaki K. Oral-gut axis as a novel biological mechanism linking periodontal disease and systemic diseases: A review. *Jpn Dent Sci Rev.*, 2023, vol. 59, pp. 273–280. DOI: 10.1016/j.jdsr.2023.08.003.
31. Yang R., Zong Y., Zhang C. Potential correlation between chronic periodontitis and Parkinson's disease. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*, 2024, vol. 42(4), pp. 521–530. DOI: 10.7518/hxkq.2024.2024010.
32. Yi X., Li C., Wang S., Shang H. Association between Self-Reported Oral Health and Parkinson's Disease: Evidence from UK Biobank. *Neuroepidemiology*, 2024, vol. 58(3), pp. 151–155. DOI: 10.1159/000535495.
33. Yilmaz M., Yay E., Balci N. et al. Parkinson's disease is positively associated with periodontal inflammation. *J Periodontol.*, 2023, vol. 94(12), pp. 1425–1435. DOI: 10.1002/JPER.23-0274.
34. Zehui W., Mengting Z., Pengfei L. et al. Elucidation of common molecular diagnostic biomarkers between chronic periodontitis and Parkinson's disease via bioinformatics analyses. *J Periodontal Res.*, 2023, vol. 58(6), pp. 1212–1222. DOI: 10.1111/jre.13177.
35. Zhang X., Tang B., Guo J. Parkinson's disease and gut microbiota: from clinical to mechanistic and therapeutic studies. *Transl Neurodegener.* 2023, vol. 12(1), 59. DOI: 10.1186/s40035-023-00392-8.

ТРУХАН ДМИТРИЙ ИВАНОВИЧ – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, Омский государственный медицинский университет, Россия, Омск (dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>).

СУЛИМОВ АНАТОЛИЙ ФИЛИППОВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии, Омский государственный медицинский университет, Россия, Омск (afsulimov@yandex.ru).

Dmitry I. TRUKHAN, Anatoly F. SULIMOV

COMORBIDITY OF PERIODONTAL DISEASES AND PARKINSON'S DISEASE

Key words: periodontal diseases, periodontitis, brain, Parkinson's disease, comorbidity.

Periodontal diseases (gingivitis, parodontosis, parodontitis) are among the widespread human diseases and are the leading cause of tooth loss in the adult population. Since the beginning of the XXI century, an active study of the relationship between periodontal pathology and systemic diseases of the body began, which led to the formation of «periodontal medicine» concept, considering these relationships. Despite the anatomical proximity of the oral cavity and the brain, the relationship between parodontal diseases and pathology of the central nervous system is poorly understood.

The purpose of the review is to study the relationship between parodontal diseases and Parkinson's disease.

A search was conducted for sources in PubMed and Scopus information databases published before March 1, 2025, which examined the relationship between parodontal pathology and Parkinson's disease.

Oral health in patients with Parkinson's disease is worse than in healthy people. Epidemiological and clinical studies demonstrate interconnection between parodontal disease and Parkinson's disease. Possible mechanisms of this interconnection include: hematogenous translocation of parodontopathic microorganisms and inflammatory mediators, interaction along the «mouth–intestine–brain» axis, and common molecular and genetic mechanisms. The presented review emphasizes the importance of conducting further prospective studies to clarify the interconnection between parodontal diseases and Parkinson's disease, and to explore interdisciplinary approaches to understanding the systemic effects of parodontal diseases and their potential impact on brain health. Modulation of the oral and intestinal microbiome, taking into account their possible effects on Parkinson's disease, has a promising potential for improving prevention and treatment through innovative therapeutic strategies.

References

1. Бolezn' Parkinsona, vtorichnyi parkinsonizm i drugie zabolevaniya, proyavlyaya-yushchiesya sindromom parkinsonizma: klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. 2021 [Parkinson's disease, secondary parkinsonism and other diseases manifested by parkinsonism syndrome: clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia. 2021]. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/716_1 (Accessed Date: 2025, Feb. 28).

2. *Klinicheskie rekomendatsii (protokoly lecheniya) pri diagnoze parodontit* [Clinical recommendations (treatment protocols) for the diagnosis of periodontitis]. Available at: http://www.e-stomatology.ru/director/protokols_30-09-2014. (Accessed Date: 2025, Feb. 28).
3. Trukhan D.I. Comorbidity of periodontal diseases and non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*, 2024, vol. 3(223), pp. 14–24. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-223-3-14-24.
4. Trukhan D.I., Trukhan L.Yu. Some aspects of comorbidity of periodontitis and cardiovascular diseases. *Meditsinskiy Sovet*, 2015, vol. 9(17), pp. 12–16.
5. Trukhan D.I., Sulimov A.F., Trukhan L.Yu. Comorbidity of inflammatory bowel diseases and periodontal pathology. *Meditsinskiy Sovet*, 2024, vol. 18(15), pp. 62–70. DOI: 10.21518/ms2024-373.
6. Trukhan D.I., Sulimov A.F., Trukhan L.Yu. Comorbidity of rheumatoid arthritis and periodontal diseases. *Meditsinskiy Sovet*, 2024, vol. 18(5), pp. 288–297. DOI: 10.21518/ms2024-079.
7. Balta M.G., Papathanasiou E., Blix I.J. et al. Host Modulation and Treatment of Periodontal Disease. *J Dent Res.*, 2021, vol. 100(8), pp. 798–809. DOI: 10.1177/0022034521995157.
8. Berthouzoz E., Lazarevic V., Zekeridou A. et al. Oral and intestinal dysbiosis in Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)*, 2023, vol. 179(9), pp. 937–946. DOI: 10.1016/j.neurol.2022.12.010.
9. Bian M., Chen L., Lei L. Research progress on the relationship between chronic periodontitis and Parkinson's disease. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2022, vol. 51(1), pp. 108–114. DOI: 10.3724/zdxbyxb-2021-0111.
10. Bui F.Q., Almeida-da-Silva C.L.C., Huynh B. et al. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomed J.*, 2019, vol. 42(1), pp. 27–35. DOI: 10.1016/j.bj.2018.12.001.
11. Chen C.K., Wu Y.T., Chang Y.C. Periodontal inflammatory disease is associated with the risk of Parkinson's disease: a population-based retrospective matched-cohort study. *Peer J.*, 2017, vol. 5, e3647. DOI: 10.7717/peerj.3647.
12. Chen Y., Jin Y., Li K. et al. Is There an Association Between Parkinson's Disease and Periodontitis? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Parkinsons Dis.*, 2023, vol. 13(7), pp. 1107–1125. DOI: 10.3233/JPD-230059.
13. Ermini F., Low V.F., Song J.J. et al. Ultrastructural localization of Porphyromonas gingivalis gingipains in the substantia nigra of Parkinson's disease brains. *NPJ Parkinsons Dis.*, 2024, vol. 10(1), p. 90. DOI: 10.1038/s41531-024-00705-2.
14. Hirayama M., Ohno K. Parkinson's Disease and Gut Microbiota. *Ann Nutr Metab.*, 2021, vol. 77, suppl. 2, pp. 28–35. DOI: 10.1159/000518147.
15. Hu S., Li S., Ning W. et al. Identifying crosstalk genetic biomarkers linking a neurodegenerative disease, Parkinson's disease, and periodontitis using integrated bioinformatics analyses. *Front Aging Neurosci.*, 2022, vol. 14, 1032401. DOI: 10.3389/fnagi.2022.1032401.
16. Jeong E., Park J.B., Park Y.G. Evaluation of the association between periodontitis and risk of Parkinson's disease: a nationwide retrospective cohort study. *Sci Rep.*, 2021, vol. 11(1), 16594. DOI: 10.1038/s41598-021-96147-4.
17. Kaur T., Upoor A., Naik D. Parkinson's disease and periodontitis – the missing link? A review. *Gerodontology*, 2016, vol. 33(4), pp. 434–438. DOI: 10.1111/ger.12188.
18. Lee N.E., Yoo D.M., Han K.M. et al. Investigating the Connection between Chronic Periodontitis and Parkinson's Disease: Findings from a Korean National Cohort Study. *Biomedicines.*, 2024, vol. 12(4), 792. DOI: 10.3390/biomedicines12040792.
19. Li D., Ren T., Li H. et al. Porphyromonas gingivalis: A key role in Parkinson's disease with cognitive impairment? *Front Neurol.*, 2022, vol. 13, 945523. DOI: 10.3389/fneur.2022.945523.
20. Li X., Kolltveit K.M., Tronstad L., Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev.*, 2000, vol. 13, pp. 547–558. DOI: 10.1128/CMR.13.4.547.
21. Lyra P., Machado V., Proença L. et al. Parkinson's Disease, Periodontitis and Patient-Related Outcomes: A Cross-Sectional Study. *Medicina (Kaunas)*, 2020, vol. 56(8), 383. DOI: 10.3390/medicina56080383.
22. Mulak A., Bonaz B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World J Gastroenterol.*, 2015, vol. 21(37), pp. 10609–10620. DOI: 10.3748/wjg.v21.i37.10609.
23. O'Dwyer M.C., Furgal A., Furst W. et al. The Prevalence of Periodontitis Among US Adults with Multimorbidity Using NHANES Data 2011–2014. *J Am Board Fam Med.*, 2023, vol. 36(2), pp. 313–324. DOI: 10.3122/jabfm.2022.220207R1.
24. Olsen I., Kell D.B., Pretorius E. Is Porphyromonas gingivalis involved in Parkinson's disease? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*, 2020, vol. 39(11), pp. 2013–2018. DOI: 10.1007/s10096-020-03944-2.
25. Pai S.I., Matheus H.R., Guastaldi F.P.S. Effects of periodontitis on cancer outcomes in the era of immunotherapy. *Lancet Healthy Longev.*, 2023, vol. 4(4), pp. e166–e175. DOI: 10.1016/S2666-7568(23)00021-1.
26. Sampson T.R., Debelius J.W., Thron T. et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell.*, 2016, vol. 167(6), pp. 1469–1480, e12. DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.018.

27. Varesi A., Campagnoli L.I.M., Fahmideh F. et al. The Interplay between Gut Microbiota and Parkinson's Disease: Implications on Diagnosis and Treatment. *Int J Mol Sci.*, 2022, vol. 23(20), 12289. DOI: 10.3390/ijms232012289.
28. Verhoeff M.C., Eikenboom D., Koutris M. et al. Parkinson's disease and oral health: A systematic review. *Arch Oral Biol.*, 2023, vol. 151, 105712. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2023.105712.
29. Williams R.C., Offenbacher S. Periodontal medicine: The emergence of a new branch of periodontology. *Periodontology*, 2000, vol. 23, pp. 9–12. DOI: 10.1034/j.1600-0757.2000.2230101.x.
30. Yamazaki K. Oral-gut axis as a novel biological mechanism linking periodontal disease and systemic diseases: A review. *Jpn Dent Sci Rev.*, 2023, vol. 59, pp. 273–280. DOI: 10.1016/j.jdsr.2023.08.003.
31. Yang R., Zong Y., Zhang C. Potential correlation between chronic periodontitis and Parkinson's disease. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*, 2024, vol. 42(4), pp. 521–530. DOI: 10.7518/hxkq.2024.2024010.
32. Yi X., Li C., Wang S., Shang H. Association between Self-Reported Oral Health and Parkinson's Disease: Evidence from UK Biobank. *Neuroepidemiology*, 2024, vol. 58(3), pp. 151–155. DOI: 10.1159/000535495.
33. Yilmaz M., Yay E., Balci N. et al. Parkinson's disease is positively associated with periodontal inflammation. *J Periodontol.*, 2023, vol. 94(12), pp. 1425–1435. DOI: 10.1002/JPER.23-0274.
34. Zehui W., Mengting Z., Pengfei L. et al. Elucidation of common molecular diagnostic biomarkers between chronic periodontitis and Parkinson's disease via bioinformatics analyses. *J Periodontal Res.*, 2023, vol. 58(6), pp. 1212–1222. DOI: 10.1111/jre.13177.
35. Zhang X., Tang B., Guo J. Parkinson's disease and gut microbiota: from clinical to mechanistic and therapeutic studies. *Transl Neurodegener.* 2023, vol. 12(1), 59. DOI: 10.1186/s40035-023-00392-8.

DMITRY I. TRUKHAN – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Outpatient Therapy and Internal Medicine, Omsk State Medical University, Russia, Omsk (dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>).

ANATOLY F. SULIMOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Omsk State Medical University, Russia, Omsk (afsulimov@yandex.ru).

Формат цитирования: Трухан Д.И., Сулимов А.Ф. Коморбидность заболеваний пародонта и болезни Паркинсона [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. 2025. № 2. С. 95–104. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2025/2/11>. DOI: 10.47026/2413-4864-2025-2-95-104.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Бормышев А.В., Морозова Т.Г.

Роль критериев ранней диагностики и прогрессирования синдрома острого легочного повреждения у пациентов реанимационного отделения по данным мультиспиральной компьютерной томографии 1

Диомидова В.Н., Ханбиков Б.Н.

Методологические и клинические аспекты ультразвукового исследования кожи и подкожных структур челюстно-лицевой области..... 14

Кормилина А.Р., Серова Н.С., Тухбатуллин М.Г., Гилялов М.Н.

Ультразвуковое исследование зоны Киссельбаха–Литтла 24

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Тасакова О.С., Голубцова Н.Н., Гунин А.Г.

Тиоредоксинавая антиоксидантная система и репликативное старение фибробластов – анализ взаимосвязи и роли в коже человека..... 31

**Термулаева Р.М., Блинов К.Д., Тимошкин Д.Е., Блинова Е.В.,
Громова И.А., Шматок Д.О., Пирожков А.С., Бунятян Н.Д.**

Метаболический профиль головного мозга крыс после реперфузии при экспериментальном воздействии лекарственными формами производных таурина 40

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Галактионова А.А., Анохина А.В., Чаддуд М., Куандыкова Д.М.

Роль анализа височно-нижнечелюстного сустава в диагностическом процессе планирования ортодонтического лечения..... 48

Тимофеева Н.Ю., Стоменская И.С., Кострова О.Ю.

Кардиологические маски тиреотоксикоза (случай из практики) 56

Фомина Е.Е., Яхин А.М., Ахметзянов Р.В., Хасанов М.З.

Лучевая диагностика аплазии нижней полой вены как причины варикозного расширения вен таза и вены передней брюшной стенки (клинический случай) 63

ОБЗОРЫ

Жизнин В.В., Шурыгина О.В., Попова О.О., Бачурин А.В., Кутихин Д.Ю.

Молекулярные механизмы созревания ооцита: роль лютеинизирующего гормона в регуляции мейоза..... 71

**Куряев И.Р., Зюлькина Л.А., Ефремова А.В., Иванов П.В.,
Шастин Е.Н., Караян А.В.**

Особенности удаления третьих моляров нижней челюсти с риском развития невралгии нижнечелюстного нерва (обзор литературы)..... 84

Трухан Д.И., Сулимов А.Ф.

Коморбидность заболеваний пародонта и болезни Паркинсона 95