

ISSN 2413-4864

---

---

# Acta medica Eurasica

Медицинский вестник Евразии

---

---

№ 1 2026

*Научный журнал*

Основан в июле 2015 г.

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

*Главный редактор*

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

*Заместитель главного редактора*

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

*Члены редакционной коллегии*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Павлова Светлана Ивановна**, доктор медицинских наук, профессор (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)

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

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

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

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

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

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

*Адрес редакции:* 428015, Чебоксары, Московский пр., 15

Тел. (8352) 45-20-96, 58-33-63 (доб. 2030)

E-mail: [vestnik210@mail.ru](mailto:vestnik210@mail.ru)

<http://acta-medica-eurasica.ru>

Ю.В. БИКЕЕВ, А.Н. СЕНЧА, И.В. КОЛЯДИНА,  
З.С. ЦАЛПАГОВА, П.М. КОТЛЯРОВ, Н.В. КУРЕНЕВА

### КОНТРАСТ-УСИЛЕННОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ВОЗМОЖНОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНОГО ПОДТИПА И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ АКСИЛЛЯРНОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ

**Ключевые слова:** контраст-усиленное ультразвуковое исследование, рак молочной железы, дефекты перфузии, молекулярный подтип опухоли, аксиллярные лимфатические узлы.

Контраст-усиленное ультразвуковое исследование расширяет возможности мультипараметрического ультразвукового исследования за счет функциональной оценки микроциркуляции и ангиоархитектоники опухоли. Молекулярно-биологические подтипы рака молочной железы различаются по биологии и клиническому течению, что потенциально отражается в динамике перфузии при проведении контраст-усиленного ультразвукового исследования. Поиск ультразвуковых маркеров, позволяющих прогнозировать фенотип опухоли и риск метастазирования в аксиллярные лимфатические узлы до проведения биопсии опухоли, имеет практическую значимость для персонализации, маршрутизации и лечения. Вместе с тем данных о воспроизводимых признаках контрастирования при различных фенотипах и степенях злокачественности по-прежнему недостаточно.

**Цель исследования** – оценить диагностическую информативность качественных и количественных параметров ультразвукового контрастирования в дифференциальной диагностике молекулярных подтипов рака молочной железы и степени опухолевой дифференцировки, а также в прогнозировании метастатического поражения аксиллярных лимфатических узлов.

**Материалы и методы.** В проспективное одноцентровое исследование было включено 76 пациенток с инвазивным первично-операбельным раком молочной железы (стадия I–IIIa) в период с мая по сентябрь 2024 г. Ультразвуковое исследование выполняли в В-режиме и режиме цветового доплеровского картирования с последующим проведением контраст-усиленного ультразвукового исследования (болюсное внутривенное введение гексафторида серы (SonoVue, 2,4 мл)). Осуществлен анализ качественных признаков (гомогенность, интенсивность усиления, wash-in/wash-out, контуры, дефекты перфузии и др.) и количественных параметров (ТТР, PI, AS, DS). Референсными считали послеоперационные гистологические и иммуногистохимические данные; применены  $\chi^2$  Фишера, U-критерий Манна–Уитни, логистическая регрессия и ROC-анализ.

**Результаты.** В общей когорте преобладали люминальные подтипы (90,6%); метастазы в аксиллярных лимфатических узлах выявлены в 25% случаев. Наиболее частыми паттернами контрастирования были неоднородное усиление (79%), гиперинтенсивное накопление (85,7%), быстрый wash-in (78,6%) и ускоренный wash-out (73,8%). По количественным параметрам опухоли с нелюминальным фенотипом характеризовались меньшим временем до пика (ТТР: 6,5 с, при люминальных подтипах – 9,9 с;  $p < 0,05$ ); опухоли нелюминального HER2+ подтипа демонстрировали наиболее динамичные кривые перфузии и более выраженный wash-out (DS статистически ниже по сравнению с люминальными;  $p < 0,05$ ). Достоверной связи параметров контрастного ультразвукового исследования со степенью злокачественности (G1–2 vs G3) не получено при наличии тенденций к большей гетерогенности у менее дифференцированных опухолей. Для прогноза аксиллярного метастазирования выявлены ассоциация отсутствия быстрого wash-in с наличием метастазов в аксиллярных лимфатических узлах (ОШ 4,7; 95% ДИ 1,5–14,8;  $p = 0,006$ ), а также увеличение ТТР у пациенток с метастазами (11,85 с / 9,89 с;  $p < 0,05$ ); диагностическая эффективность ТТР была умеренной (AUC ~0,66; чувствительность 68%, специфичность 59%).

**Выводы.** Методика ультразвукового исследования с применением эхоконтрастного препарата позволяет выявлять различия перфузионных характеристик рака молочной железы в зависимости от молекулярного подтипа: нелюминальные HER2+

*опухоли имеют более агрессивный профиль wash-in/wash-out, а тройной негативный рак чаще демонстрирует периферический тип контрастирования с замедленной централизацией. Люминальные подтипы занимают промежуточное положение и хуже дифференцируются по изолированным параметрам ультразвукового контрастирования, что обосновывает необходимость комплексного подхода. Параметры wash-in и ТТР могут служить дополнительными маркерами прогнозирования поражения аксиллярных лимфатических узлов, однако их прогностическая точность ограничена и требует подтверждения на более сбалансированных по подтипам выборках.*

**Введение.** Контрастное ультразвуковое исследование (КУЗИ) – перспективная методика визуализации микрососудистого русла опухолей, дополняющая мультипараметрическое ультразвуковое исследование (УЗИ) при диагностике рака молочной железы (РМЖ). В отличие от УЗИ в В-режиме, контрастирование ультразвуковым контрастным препаратом (УЗКП) позволяет получить динамическую картину перфузии опухоли, отражая особенности ангиоархитектоники и микроциркуляции. Молекулярно-биологические подтипы РМЖ отличаются не только по иммуногистохимическим характеристикам и клиническому течению, но и по проявлениям при различных методах визуализации. Количественные параметры КУЗИ, такие как пиковая интенсивность (PI) усиления и время до достижения пика (ТТР), служат косвенными маркерами микрососудистой плотности, что тесно связано с ее биологической агрессивностью и способностью к метастазированию. Современные исследования подтверждают, что КУЗИ обладает функциональными возможностями неинвазивного определения фенотипа РМЖ, так как визуализация сосудистой архитектуры может отражать агрессивность роста: например, повышенная микрососудистая плотность и ускоренная перфузия чаще сопутствуют биологически неблагоприятным подтипам и опухолям с низкой степенью злокачественности. КУЗИ рассматривается как перспективная методика неинвазивного прогнозирования степени злокачественности и вероятности метастазирования при РМЖ в аксиллярные лимфатические узлы (ЛУ), а также оценки ответа опухоли на проводимую системную терапию [9]. Тем не менее недостаточно данных как о характерных и патогномичных признаках контрастирования опухолей с различными фенотипами и степенями их дифференцировки, так и о прогностической ценности параметров КУЗИ. Выявление ультразвуковых параметров, позволяющих определять молекулярный подтип РМЖ (люминальный или нелюминальный, HER2-статус) и потенциал агрессивности (степень злокачественности, склонность к метастазированию в подмышечные лимфатические узлы) на диагностическом преинвазивном этапе, играет важную роль в клинической практике. Это существенно помогает врачам планировать маршрутизацию пациентки и персонализировать схемы и алгоритмы лечения.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное исследование на базе отделения патологии молочной железы и отдела визуальной диагностики Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова 16 марта 2023 г. (протокол № 2), всеми пациентками было подписано добровольное информированное согласие.

Критерии включения: женщины старше 18 лет, гистологически верифицированный первично-операбельный РМЖ, клиническая стадия I-IIIa (cT<sub>1-3</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub>). Критерии исключения: первично-неоперабельный РМЖ, неинвазивный РМЖ, неоадьювантная химиотерапия на предоперационном этапе лечения, наличие отдаленных метастазов (M1), беременность и лактация, выраженная сопутствующая соматическая патология, аллергические реакции на препараты гексафторида серы.

Дизайн исследования включал проведение мультипараметрического УЗИ молочной железы (МЖ) с применением В-режима, методик цветового доплеровского картирования (ЦДК) с последующим проведением этапа КУЗИ. Окончательное стадирование, гистологическое исследование и иммуногистохимическое исследование (ИГХ-исследование) выполняли по данным окончательного гистологического исследования после хирургического лечения. Методика КУЗИ предусматривала внутривенное болюсное введение УЗКП гексафторида серы (Соноvue, Врассо, Италия) в объеме 2,4 мл. Проводилась двухфазная визуализация контрастирования: усиление в опухоли в первые 30 с после болюса и в отсроченную фазу (динамику контрастного сигнала до 2–3 мин). КУЗИ проводили на сканерах Resona-7 (Mindray, Китай) с использованием линейного мультисигментного датчика (7,5–15,0 МГц) в режиме Contrast с низким механическим индексом.

В исследование включены данные 76 больных инвазивным РМЖ, средний возраст составил 58,3 года. Преобладали люминальные подтипы опухолей: люминальный А – 21 случай (27,6%) и люминальный В HER2 – 42 случая (55,2%); люминальный В HER2+, нелюминальный HER2-положительный и тройной негативный подтипы (ТНР) – 7,8%, 2,6% и 6,6% соответственно. Таким образом, доля люминальных подтипов составила 90,6%. По степени злокачественности опухоли распределились следующим образом: G1 – 7 (9,2%), G2 – 45 (59,2%), G3 – 24 (31,6%). Метастатическое поражение аксиллярных ЛУ выявлено у 19 (25%) пациентов.

Проанализированы качественные характеристики контрастирования: распределение УЗКП (гомогенность): однородное/неодородное накопление УЗКП; интенсивность контрастирования: гипер-, изо-, гипоехогенное по сравнению с окружающей паренхимой; четкость контуров после контрастирования; скорость поступления УЗКП (wash-in): быстрая (раннее насыщение, < 10 с после введения болюса), сопоставимая с паренхимой или медленная; скорость вымывания УЗКП (wash-out): ускоренная, умеренная (в сравнении с окружающей паренхимой) или замедленная; размеры опухоли после контрастирования относительно В-режима: равные, превышающие или меньшие; наличие дефектов перфузии (как признак некроза или фиброза в структуре опухоли). Количественные параметры перфузии (получены посредством программного анализа) включали: базовую интенсивность (BI, усл. ед.), время подъема интенсивности (AT, с), время до пика (TTP, с), пиковую интенсивность (PI, усл. ед.), коэффициент наклона нарастающей части кривой (AS, усл.ед./с), время полувымывания контраста (DT/2, с) и наклон нисходящей части кривой (DS, 1/с). Показатели рассчитывались для области интереса в наиболее контрастируемой части опухоли; аналогичные параметры могли определяться для референсной зоны в неизменной паренхиме МЖ (рис. 1).

Во всех случаях выполнено ИГХ-исследование: определение рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR), HER2/neu, Ki-67, что позволило отнести опухоли к молекулярным подтипам: люминальный А (ER и/или PR+, HER2–, Ki-67 низкий), люминальный В HER2– (ER/PR+, HER2–, Ki-67 высокий), люминальный В HER2+ (ER/PR+, HER2+, любой Ki-67), HER2-положительный нелюминальный (ER–PR–, HER2+), тройной негативный (ER–PR–, HER2–). Для упрощения анализа люминальные подтипы при некоторых сравнениях объединялись в одну группу (HR+), нелюминальные HER2+ и ТНР включены в группу нелюминальных. Также оценены пролиферативная активность Ki-67 (по показателям отделения онкопатологии ФГБУ «НМИЦ АГиП имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России 20%-й порог для определения низкой и высокой пролиферативной активности), степень злокачественности опухоли (Grade 1–3 по системе

Elston–Ellis), гистологический тип опухоли и наличие метастазов в подмышечных ЛУ по данным гистологического заключения (показатель pN). По гистологическому строению преобладали инвазивные протоковые карциномы – 57% ( $n = 43$ ); реже встречались инвазивные дольковые карциномы (10%); смешанные и другие типы (тубулярный, медуллярный, муцинозный и др.) выявлены в 33% случаев. По степени злокачественности высокодифференцированные опухоли (G1) выявлены в 9% случаев, умеренно- и низкодифференцированные (G2 и G3) – в 63% и 28% случаев соответственно. При морфологическом исследовании метастазы в аксиллярных ЛУ обнаружены в 19 случаях.

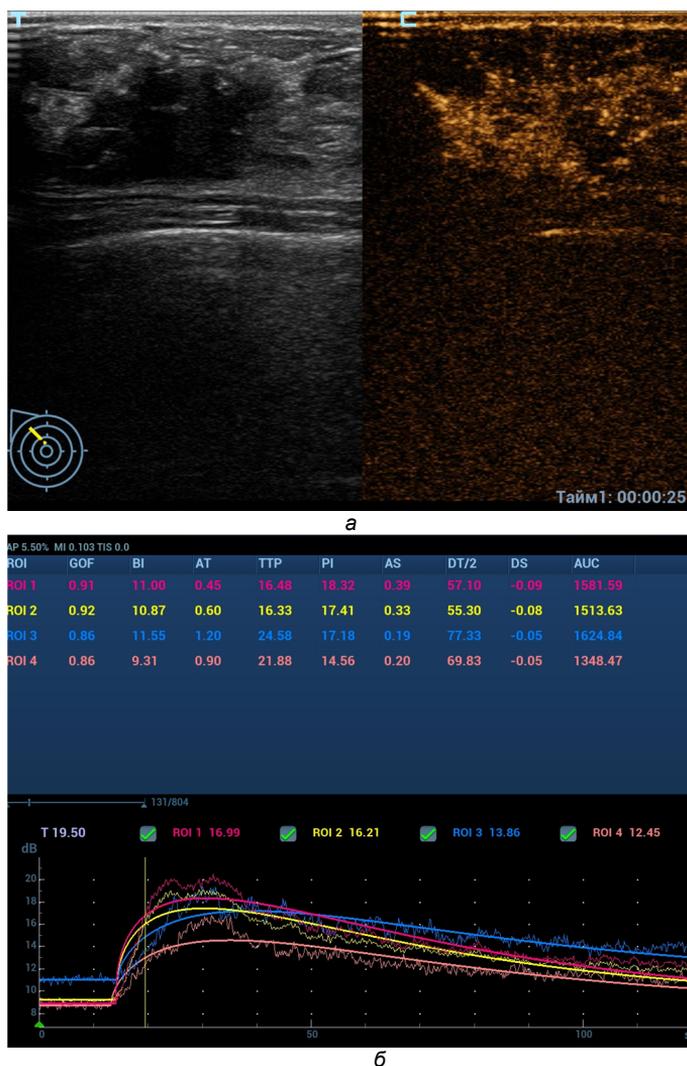


Рис. 1. КУЗИ: а – эхограмма, КУЗИ – раннее (22 с) гетерогенное контрастирование опухолевого узла (23×16 мм) с контрастированием перитуморальных тканей, визуализируются аконтрастные зоны – дефекты перфузии; б – TIC (time-intensity curve) – количественные параметры, отражающие динамику контрастирования

Выполнено сравнение групп опухолей по молекулярному подтипу (люминальные/нелюминальные; Her2-положительные/Her2-негативные), по степени злокачественности (G1–2/G3), а также в зависимости от выявленных метастазов в аксиллярных ЛУ. Для качественных признаков использовали критерий  $\chi^2$  или точный критерий Фишера, для количественных – U-критерий Манна–Уитни (распределение показателей признано ненормальным,  $p < 0,05$  по критерию Шапиро–Уилка). Для оценки прогностической значимости комбинации признаков проведен многомерный логистический регрессионный анализ с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительных интервалов. Качество моделей оценивали по площади под ROC-кривой (AUC). Критическим уровнем значимости считали  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования.** Полученные данные подтвердили характерные особенности перфузии злокачественных опухолей МЖ, описанные в литературе. В 79% случаев распределение УЗКП было неоднородным, что отражает гетерогенность строения опухолевого узла с хаотичной ангиоархитектоникой. По интенсивности накопления в 85,7% случаев зарегистрировано интенсивное накопление, изо- и гипointенсивное – в 12% и 2% случаев соответственно. Контуры опухоли в 75% случаев определены как нечеткие и размытые, что связано с микрососудистой инвазией по периферии опухолевого узла; четкие ровные границы наблюдались в 23% случаев, чаще в опухолях меньшего размера (до 10 мм). В большинстве случаев (78,6%) отмечено быстрое поступление УЗКП (wash-in), что отражает выраженную васкуляризацию опухоли. У 15,5% пациентов скорость накопления была сопоставима с паренхимой, и только в 7% – медленное накопление УЗКП. Вымывание контраста (wash-out) во многих случаях также происходило ускоренно: в 73,8% случаев отмечен быстрый спад контрастного сигнала после пика, у 15,5% – умеренная скорость, лишь у 9,5% – замедленное вымывание. Периферическое накопление УЗКП с отсроченным заполнением центральной части мы наблюдали в 3 из 5 случаев ТНР, люминальные и HER2+ опухоли обычно контрастировались более диффузно. Дефекты перфузии (аконтрастные участки) выявлены в 18,4% наблюдений.

При сопоставлении молекулярных подтипов РМЖ в группе опухолей с люминальным и нелюминальным фенотипом отмечены следующие особенности: нелюминальные опухоли демонстрировали гиперинтенсивное и быстрое контрастирование, в 27% случаев люминального подтипа наблюдалось более медленное накопление. Перфузионные дефекты не обнаружены ни в одной опухоли нелюминального подтипа, тогда как среди люминальных аваскулярные зоны зарегистрированы в 18,4% случаев. Эти различия частично объясняются небольшим количеством нелюминальных опухолей в выборке и размером опухолевого узла (большинство агрессивных нелюминальных опухолей в выборке по размеру относились к T1b-с, зоны некроза не успевали сформировываться, в то время как отдельные люминальные В опухоли достигали крупных размеров с участками гипоперфузии и наличием аконтрастных зон некроза). При статистическом анализе ни один изолированный качественный признак не показал достоверного различия между группами ( $p > 0,05$ ).

При оценке количественных параметров опухолей с различными биологическими подтипами выявлен ряд закономерностей. Медианное значение ТТР у нелюминальных опухолей было значительно меньше, чем у люминальных: 6,5 с и 9,9 с соответственно ( $p < 0,05$ ), что указывает на закономерно более

раннее поступление и быстрое контрастирование опухолей с агрессивным нелюминальным фенотипом. Для HER2+ нелюминального рака были характерны наиболее динамичные кривые перфузии: укороченное время достижения пика и ускоренный wash-out. Эти отличия статистически значимы (DS значительно ниже у HER2+ по сравнению с люминальными,  $p < 0,05$ ). В нашем исследовании распределение PI люминального А фенотипа была выше, чем у других (15,23 и 13,6 соответственно), тенденция связана с меньшей васкуляризацией люминального А рака (что в нашей выборке проявилось большей вариабельностью PI и наличием случаев с крайне низким контрастированием). ТНР не имели выраженных различий по большинству количественных метрик; средний ТТР был менее быстрый, а AS – ниже, чем у люминальных, возможно, за счет более выраженной гетерогенности структуры опухоли. Таким образом, молекулярный подтип опухоли отражается в ее контрастно-усиленной картине, главным образом в скорости перфузии: опухоли с гиперэкспрессией HER2-рецепторов отличаются агрессивным типом контрастирования, ТНР чаще не имеют выраженных признаков интенсификации контрастирования с медленным периферическим распределением УЗКП. Опухоли с люминальным фенотипом занимают промежуточное положение, не имея выраженных особенностей КУЗИ, что затрудняет их дифференциацию только по параметрам КУЗИ (табл. 1).

Таблица 1

**Количественные показатели КУЗИ в опухолях различного фенотипа, степени злокачественности и метастатического поражения аксиллярных ЛУ**

Подтип	n	ТТР, с	PI, усл. ед.	AS, усл. ед./с	DS, усл. ед./с
Люминальный А	21	9,9	15,23	0,3	-0,08
Люминальный В HER2-	42				
Люминальный В HER2+	6				
Нелюминальный HER2+	2	6,5	13,6	0,52	-0,28
ТНР	5				
G1	7	9,9	15,9	0,42	-0,11
G2	45	9,9	14,0	0,3	-0,08
G3	24	9,9	13,5	0,32	-0,08
Без мтс (pN0)	57	9,89	14,59	0,37	-0,1
Метастазы в ЛУ (pN+)	19	11,85	12,65	0,27	-0,07

В проведенном исследовании при сравнительном анализе не было установлено достоверной корреляции между степенью злокачественности и параметрами КУЗИ, но отмечена тенденция, которая представлена в зарубежных работах. Все низкодифференцированные опухоли (G3) отличались гетерогенным распределением УЗКП, одновременно опухоли G1-2 в большинстве случаев также были гетерогенными по контрастированию. Доля некрозов при G3 оказалась ниже, чем при G2, что может объясняться небольшим размером опухолей в группе низкодифференцированного рака, тогда как среди опухолей G2 преобладали опухолевые узлы большего размера с участками ишемии и некрозов. Скорость контрастирования демонстрирует противоположную тенденцию: быстрое накопление контраста чаще наблюдалось при G3 и более высокой медиане AS (0,32), статистическая значимость не выявлена ( $p > 0,05$ ). Кроме того, известно, что степень злокачественности в большей мере определяет морфологические особенности узла на УЗИ (например, форму, контур, васкуляризацию), тогда как перфузионные характеристики могут зависеть и от других факторов

(молекулярного типа, экспрессии VEGF, наличия микрососудистых шунтов). Таким образом, прогностическая градация (G1–G3) по данным КУЗИ не имеет четких и универсальных маркеров. Однако обращает на себя внимание, что низкодифференцированные РМЖ (G3) чаще демонстрируют неоднородное контрастирование и наличие дефектов перфузии.

Особый интерес представляет выявление параметров КУЗИ, позволяющих прогнозировать метастатическое поражение аксиллярных ЛУ. В нашей когорте обнаружена обратная зависимость между скоростью контрастирования опухоли и поражением ЛУ: быстрое накопление УЗКП в 58% случаев с метастазами при отсутствии метастазирования в ЛУ в 87% случаев ( $p = 0,007$ ) [4]. Отмечено более медленное накопление УЗКП (ТТР 12 с) в сравнении с опухолями без метастазов в ЛУ (9,9 с;  $p < 0,05$ ), т.е. увеличение ТТР ассоциировалось с меньшей склонностью к метастазированию: чувствительность 68%, специфичность 59% при оптимальном пороге, точность ~61%, AUC ~0,66 (рис. 2).

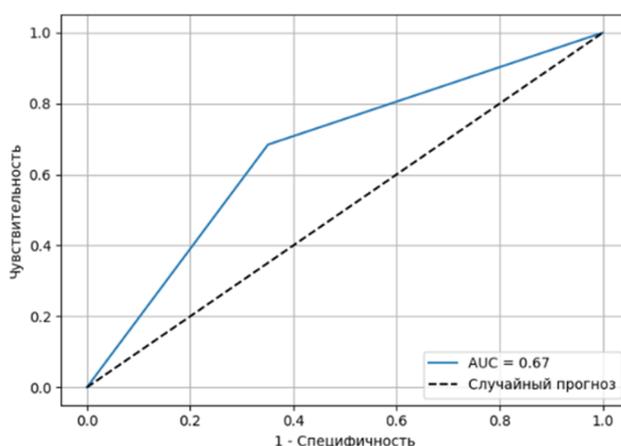


Рис. 2. ROC-кривая при прогнозировании метастазов в подмышечные ЛУ по показателю ТТР

Возможное объяснение данного феномена – влияние размера опухолевого узла и наличие участков некрозов, за счет которых фиксируется поздний и более продолжительный выход на плато интенсивности, что и отражается в повышенном значении ТТР. Выявление именно таких случаев в нашей когорте (несколько люминальных опухолей размером  $> 30$  мм с некрозом и метастазами в ЛУ) могло обусловить полученную статистическую корреляцию. Известно, что люминальный В подтип ассоциирован с более частым поражением ЛУ по сравнению с люминальным А подтипом. При этом люминальные подтипы контрастируются менее интенсивно, чем Her2-положительные и ТНР [10]. Наши результаты отражают эту закономерность. Для проверки независимого прогностического значения ультразвуковых признаков проведен логистический регрессионный анализ предикторов метастазирования в ЛУ. В однофакторной модели признак «отсутствие быстрого накопления (wash-in)» достоверно ассоциировался с наличием метастазов: ОШ 4,7; 95% ДИ 1,5–14,8;  $p = 0,006$ .

**Обсуждение.** Проведенное исследование продемонстрировало диагностические возможности методики КУЗИ при определении отличий биологических

подтипов РМЖ и прогнозировании метастатического поражения подмышечных ЛУ. Большинство полученных результатов в целом согласуется с данными литературы, но некоторые наблюдения требуют дополнительных разъяснений [6]. В нашем исследовании показано, что 80% инвазивных РМЖ характеризуется гетерогенным типом накопления УЗКП, что согласуется с данными исследования L.-L. Li и et al., которые отметили более частое неоднородное контрастирование при агрессивных подтипах РМЖ [5]. В нашей когорте гетерогенность распределения УЗКП не зависела от степени злокачественности опухоли, что, вероятно, связано с преобладанием достаточно крупных опухолей: средний диаметр 16 мм, многие с очагами ишемии и некрозов. По литературным данным, наличие более обширных зон некрозов также свойственно биологически агрессивным подтипам – ТНР и HER2-положительные опухолям без уточнения размера опухолевого узла [5]. В том же исследовании L.-L. Li et al. наличие дефектов перфузии является одним из наиболее информативных показателей, характерных для ТНР МЖ (AUC = 0,905), а его сочетание с четкостью края опухоли позволяет дифференцировать HER2+ и ТНР МЖ (AUC 0,804 и 0,905), что потенциально может найти применение при неинвазивной экспресс-диагностике подтипа до получения данных ИГХ-исследования [5]. В нашей работе все 14 случаев перфузионных дефектов пришлось на люминальные фенотипы, и ни один из агрессивных типов РМЖ не продемонстрировал этот показатель. На наш взгляд, такое расхождение объясняется малым количеством ( $n = 7$ ) нелюминальных опухолей в выборке и относительно небольшим размером опухолевого узла. Таким образом, частота некрозов по КУЗИ определяется преимущественно размерами и гормональным статусом опухоли: эстроген-позитивные люминальные В опухоли, как правило, более крупные, что повышает вероятность развития некрозов в центральной зоне, тогда как ТНР в среднем меньше по размеру на момент выявления.

Сравнение молекулярных подтипов выявило ряд закономерностей. Нелюминальный HER2+ подтип продемонстрировал наиболее динамичные кривые перфузии: укороченное время достижения пика и ускоренный wash-out. Эти отличия статистически значимы (DS значительно ниже у HER2+ по сравнению с люминальными,  $p < 0,05$ ). Полученные данные соответствуют результатам исследования B. Wen и et al., в котором выявлено достоверное укорочение времени до пика и увеличение интенсивности усиления в опухолях с гиперэкспрессией HER2 по сравнению с люминальными фенотипами (ТТР для HER2+ –  $19,8 \pm 4,9$  с, для люминального А –  $26,3 \pm 7,2$  с,  $p = 0,008$  и люминального В –  $23,1 \pm 6,7$  с,  $p = 0,036$ ) [3]. PI люминального А подтипа оказалась значительно ниже, чем у люминального В подтипа, HER2+ и ТНР МЖ (среднее PI = 4,7 усл.ед. и 6,6–7,4 соответственно;  $p < 0,05$ ). В нашем исследовании медиана PI люминального А подтипа была незначительно выше, чем в других подтипах (15,23 ед. и 13–14 ед. соответственно), что может объясняться методологическими отличиями. В нашей работе интенсивность измерялась в относительных единицах на аппарате Mindray Resona-7, калиброванных по определенному ROI, тогда как в работе B. Wen et al. был использован программный анализ VueBox с расчетом абсолютного значения пиксельной усредненной интенсивности в децибелах (дБ). Тем не менее тенденции совпадают: опухоли люминального А подтипа менее васкуляризированы в сравнении с другими подтипами (что в нашей выборке проявилось большей вариабельностью PI и наличием случаев с крайне низким контрастированием). Принято относить ТНР к гиперваскулярным типам, однако данные S. Chandola

et al. показывают отсутствие значимых отличий количественных параметров КУЗИ между ТНР и нелюминальными подтипами [1]. В нашем исследовании ТНР также не имели выраженных отличий по большинству параметров, а средний ТТР у данного фенотипа был увеличен, AS – ниже, чем у люминальных, что можно связать с частым возникновением перитуморальной инфильтрации, которая препятствует равномерному поступлению УЗКП в опухолевый узел. По качественным параметрам, как и в исследовании S. Chandola et al., мы отметили характерное периферическое распределение УЗКП с отсроченным заполнением центральной части опухолевого узла, при этом люминальные и HER2+ опухоли обычно контрастировались более диффузно [1]. Таким образом, молекулярный подтип опухоли отражается в ее картине контрастирования, главным образом в скорости перфузии: HER2+ опухоли отличаются интенсивным контрастированием, тогда как ТНР характеризуются периферическим типом распределения УЗКП без быстрой централизации. Люминальные подтипы занимают промежуточное положение, не имея выраженных особенностей, поэтому целесообразно использование комплексных критериев.

В нашем исследовании не выявлено достоверной корреляции между степенью злокачественности опухоли и параметрами контрастирования. В исследовании L.-L. Li et al. отмечено, что неоднородность усиления и наличие перфузионных дефектов значимо чаще наблюдаются при менее дифференцированных опухолях (G3) [5]. Наши данные показали сходную тенденцию (все G3 также имели гетерогенное усиление, одновременно и более дифференцированные опухоли не отличались гомогенным усилением), доля некрозов при G3 оказалась ниже, чем при G2, что можно объяснить размером опухоли (до 10 мм) в группе G3 и более крупными опухолевыми узлами в подгруппе опухолей с умеренной степенью злокачественности (G2). В литературе также описано повышение количественных показателей перфузии (например, wash-in) при более злокачественных типах, в нашей когорте опухоли G3 имели статистически незначимое увеличение медианы AS (0,32 vs 0,30). Таким образом, прогностическая градация (G1–G3) в нашем исследовании не имеет четких и универсальных маркеров КУЗИ, хотя более неоднородное распределение УЗКП с наличием дефектов перфузии действительно чаще фиксируется при более злокачественных типах (G3).

При анализе результатов нашего исследования установлена обратная зависимость между скоростью контрастирования опухоли и метастатическим поражением аксиллярных ЛУ: в среднем более медленное контрастирование опухолей с выявленными метастазами в аксиллярных ЛУ (ТТР 12 с и 9,9 с в группе без метастазов;  $p < 0,05$ ), т.е. среди опухолей с метастазами в подмышечных ЛУ оказалось непропорционально больше опухолей с замедленной перфузией. Возможное объяснение данного феномена – влияние размера опухолевого узла и наличия зон некрозов. Опухоли с метастазами в ЛУ были в среднем большего размера, чаще относились к люминальному В типу, для которого характерны зоны гипоперфузии. В таких случаях при контрастировании фиксируется поздний и более продолжительный выход на плато интенсивности, что отражается в повышенном значении ТТР. В проспективном исследовании N. Mori et al., в которое было включено 64 пациента, отмечено достоверное отличие по показателю PI между пациентами группы с метастазами в ЛУ и без метастатического поражения ЛУ: наиболее эффективное пороговое значение для PI ratio 1,52; чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность и отрицательная прогностическая ценность составили 59%

(10/17), 87% (41/47), 63% (10/16) и 85% (41/48) соответственно [7]. В работе Y. Du et al. продемонстрировано повышение точности предсказания положительного статуса аксиллярных ЛУ при объединении признаков первичной опухоли по данным УЗИ в В-режиме и с применением УЗКП, а модель, основанная на характеристиках опухоли (включая параметры КУЗИ: паттерны усиления, расширенную зону кровоснабжения и др.), позволяет эффективно предсказывать наличие метастазов в аксиллярных ЛУ [2].

Таким образом, косвенными КУЗИ-признаками высокого риска метастазирования в регионарные ЛУ могут служить крупный размер опухоли с обширными аконтрастными зонами (некроз) и преимущественно периферический тип кровоснабжения, которые удлиняют время достижения пика контрастирования. Небольшие узлы без некрозов (даже биологически агрессивных подтипов) быстро и равномерно накапливают УЗКП, но их метастатический потенциал на диагностическом этапе может реализоваться реже из-за меньших размеров опухоли. В практическом плане количественный показатель ТТР (> 10 с) имеет ограниченную диагностическую ценность: чувствительность 68%, специфичность 59% при оптимальном пороге, точность ~61%, AUC ~0,66.

Учитывая данные современных исследований и наш опыт, проведение КУЗИ с определением качественных и количественных параметров способно предоставить ценный прогностический материал относительно агрессивности опухоли и распространенности процесса, особенно в сочетании с современными методами анализа данных (радиомика, искусственный интеллект) для повышения точности неинвазивного аксиллярного стадирования, оптимизации и прогнозирования объема планируемой аксиллярной хирургии, особенно в свете современного персонализированного подхода при лечении РМЖ [3, 8, 11].

Основным ограничением нашей работы является гетерогенность когорты с небольшим количеством опухолей нелюминальных подтипов (7 случаев из 76), что снижает статистическую мощь при их сравнении с люминальными. Это отражает популяционные особенности выборки (преобладание гормоночувствительного РМЖ у пациентов старшего возраста) и несколько затрудняет обобщение результатов по пациентам более молодого возраста с наибольшей долей ТНР МЖ. Исследование проводилось на аппарате одного производителя и с использованием фиксированной дозы контрастного препарата без болюс-трекера, что могло вносить небольшие вариации в индивидуальные кинетические параметры. Несмотря на эти ограничения, результаты представляются надежными и соответствующими клиническим наблюдениям.

**Выводы.** Методика КУЗИ позволяет оценить перфузионные особенности РМЖ, которые различаются в зависимости от молекулярного подтипа опухоли. HER2+ нелюминальные карциномы характеризуются более быстрыми показателями wash-in и wash-out, ТНР МЖ часто демонстрируют периферический тип распределения УЗКП с замедленной централизацией контрастирования. Люминальные подтипы занимают промежуточное положение без выраженных перфузионных особенностей, что затрудняет их дифференциацию только по данным КУЗИ. КУЗИ опухоли МЖ – безопасная и информативная методика, дополняющая мультипараметрическое УЗИ, предоставляющая ценные сведения об особенностях распределения сосудистой сети и гемодинамике в опухолевом узле и перитуморальных тканях, позволяя судить о ее молекулярном подтипе и потенциальной агрессивности. Данная методика может служить дополнением при выборе оптимальной тактики обследования и лечения. Например, выявление перфузионных дефектов и медленного wash-in при размере

опухоли более 2 см и люминальном подтипе должно насторожить в отношении возможных метастазов в аксиллярных ЛУ и расширить спектр алгоритма обследования в данном случае (персонализация подхода). В то же время пациенты с опухолевым узлом до 1,5 см, с гомогенным распределением УЗКП и быстрым wash-in, без зон дефектов перфузии могут рассматриваться как кандидаты для органосохранной операции на МЖ и деэскалации аксиллярной хирургии. Таким образом, КУЗИ расширяет возможности ультразвуковой диагностики у больных РМЖ, обеспечивая функциональную информацию о кровоснабжении опухоли, что способствует более персонализированному подходу к диагностике и лечению больных.

#### Литература / References

1. Chandola S., Dhamija E., Paul S.B. et al. Imaging features of breast cancer subtypes on contrast enhanced ultrasound: a feasibility study. *E cancer medical science*, 2023, vol. 17, Art. 1619. DOI: 10.3332/ecancer.2023.1619.
2. Du Y., Yi C.-B., Du L.-W. et al. Combining primary tumor features derived from conventional and contrast-enhanced ultrasound facilitates the prediction of positive axillary lymph nodes in Breast Imaging Reporting and Data System category 4 malignant breast lesions. *Diagnostic and Interventional Radiology*, 2023, vol. 29(3), pp. 469–477. DOI: 10.4274/dir.2022.22534.
3. Du L.-W., Liu H.-L., Gong H.-Y. et al. Adding contrast-enhanced ultrasound markers to conventional axillary ultrasound improves specificity for predicting axillary lymph node metastasis in patients with breast cancer. *The British Journal of Radiology*, 2021, vol. 94(1118), Art. 20200874. DOI: 10.1259/bjr.20200874.
4. Huang R., Tang M., Pan L. et al. Predicting Axillary Lymph Node Metastasis of Breast Cancer Using Joint Pre-Trained Fine-Tuning and Contrastive Learning for Contrast-Enhanced Ultrasound. *Bio-engineering (Basel)*, 2025, vol. 12(12), Art. 1335. DOI: 10.3390/bioengineering12121335.
5. Li L.-L., Su Q.-L., Deng Y.-X. et al. Contrast-enhanced ultrasound for the preoperative prediction of pathological characteristics in breast cancer. *Frontiers in Oncology*, 2024, vol. 14, Art. 1320714. DOI: 10.3389/fonc.2024.1320714.
6. Liang X., Li Z., Zhang L. et al. Application of Contrast-Enhanced Ultrasound in the Differential Diagnosis of Different Molecular Subtypes of Breast Cancer. *Ultrasound Imaging*, 2020, vol. 42(6), pp. 261–270. DOI: 10.1177/0161734620959780.
7. Mori N., Mugikura S., Miyashita M. et al. Perfusion contrast-enhanced ultrasound to predict early lymph-node metastasis in breast cancer. *Japanese Journal of Radiology*, 2019, vol. 37(2), pp. 145–153. DOI: 10.1007/s11604-018-0792-6.
8. Oshino T., Enda K., Shimizu H. et al. Artificial intelligence can extract important features for diagnosing axillary lymph node metastasis in early breast cancer using contrast-enhanced ultrasonography. *Scientific Reports*, 2025, vol. 15(1), Art. 5648. DOI: 10.1038/s41598-025-90099-9.
9. Wang C., Hu Z., Li X. et al. Mapping Knowledge Landscapes and Emerging Trends in Contrast-Enhanced Ultrasound for Breast Cancer: A Bibliometric and Visualization Analysis. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2026, vol. 52(2), pp. 284–294. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2025.11.004.
10. Wen B., Kong W., Zhang Y. et al. Association Between Contrast-Enhanced Ultrasound Characteristics and Molecular Subtypes of Breast Cancer. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 2022, vol. 41(8), pp. 2019–2031. DOI: 10.1002/jum.15886.
11. Zhang X., Li H., Wang C. et al. Evaluating the Accuracy of Breast Cancer and Molecular Subtype Diagnosis by Ultrasound Image Deep Learning Model. *Frontiers in Oncology*, 2021, vol. 11, Art. 623506. DOI: 10.3389/fonc.2021.623506.

---

**БИКЕЕВ ЮРИЙ ВАСИЛЬЕВИЧ** – кандидат медицинских наук, врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой и функциональной диагностики отдела визуальной диагностики, врач-онколог, научный сотрудник отделения патологии молочной железы, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Россия, Москва (yu\_bikeev@oparina4.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3757-5025>).

**СЕНЧА АЛЕКСАНДР НИКОЛАЕВИЧ** – доктор медицинских наук, заведующий отделом визуальной диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; профессор кафедры ультразвуковой диагностики, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Россия, Москва (a\_sencha@oparina4.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1597-1920>).

**КОЛЯДИНА ИРИНА ВЛАДИМИРОВНА** – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения патологии молочной железы, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины имени академика А.И. Савицкого, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Россия, Москва (i\_kolyadina@oparina4.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>).

**ЦАЛЛАГОВА ЗЕМФИРА СЕРГЕЕВНА** – доктор медицинских наук, профессор, ученый секретарь, Российский научный центр рентгенорадиологии, Россия, Москва (zscallagova@rncrr.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3199-0804>).

**КОТЛЯРОВ ПЕТР МИХАЙЛОВИЧ** – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории рентгенорадиологии научно-исследовательского отдела комплексной диагностики заболеваний и радиотерапии, Российский научный центр рентгенорадиологии, Россия, Москва (marnad@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1940-9175>).

**КУРЕНЕВА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА** – врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой и функциональной диагностики отдела визуальной диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Россия, Москва (n\_kureneva@oparina4.ru).

Yuriy V. BIKEEV, Alexander N. SENCHA, Irina V. KOLYADINA,  
Zemfira S. TSALLAGOVA, Petr M. KOTLYAROV, Natalya V. KURENEVA

#### **CONTRAST-ENHANCED ULTRASOUND EXAMINATION OF INVASIVE BREAST CANCER: OPPORTUNITIES FOR DETERMINING THE MOLECULAR SUBTYPE AND PREDICTING AXILLARY METASTASIS**

**Key words:** contrast-enhanced ultrasound examination, breast cancer, perfusion defects, molecular subtype of the tumor, axillary lymph nodes.

Contrast-enhanced ultrasound examination expands the opportunities of multiparametric ultrasound examination due to functional assessment of tumour microcirculation and angioarchitecture. The molecular biological subtypes of breast cancer differ in biology and clinical progression, which is potentially reflected in the dynamics of perfusion during contrast-enhanced ultrasound. The search for ultrasound markers that can predict the phenotype of the tumor and the risk of metastasis to the axillary lymph nodes prior to a tumor biopsy is of practical importance for personalization, routing and treatment. However, there is still insufficient data on reproducible signs of contrasting in different phenotypes and degrees of malignancy.

**The aim of the study was** to evaluate the diagnostic informative value of qualitative and quantitative ultrasound contrast parameters in the differential diagnosis of molecular subtypes of breast cancer and the degree of tumor differentiation, as well as in predicting metastatic lesions of the axillary lymph nodes.

**Materials and methods.** The prospective single-center study included 76 patients with invasive primary operable breast cancer (stage I–IIIa) between May and September 2024. Ultrasound examination was performed in B-mode and color Doppler mapping mode, followed by contrast-enhanced ultrasound examination (intravenous bolus injection of sulfur hexafluoride (SonoVue, 2.4 ml)). Qualitative signs (homogeneity, gain intensity, wash-in/wash-out, contours, perfusion defects, etc.) and quantitative parameters (TTP, PI, AS, DS) were analyzed. Postoperative histological and immunohistochemical data were considered as reference ones;  $\chi^2$ Fischer test, Mann-Whitney U-test, logistic regression and ROC analysis were applied.

**Results.** Luminal subtypes prevailed in the general cohort (90.6%); metastases to axillary lymph nodes were detected in 25% of cases. The most common contrast patterns were heterogeneous gain (79%), hyperintensive accumulation (85.7%), rapid wash-in (78.6%) and accelerated wash-out (73.8%). In terms of quantitative parameters, tumors with a non-luminal phenotype were characterized by a shorter time to peak (TTP: 6.5 s, in luminal subtypes – 9.9 s;  $p < 0.05$ ); tumors of the non-luminal HER2+ subtype demonstrated the most "dynamic" perfusion curves and a more pronounced wash-out (DS is statistically lower compared to luminal ones;  $p < 0.05$ ). There was no significant relationship between the parameters of contrast ultrasound examination and the degree of malignancy (G1–2 vs G3) in the presence of trends towards greater heterogeneity in less differentiated tumors. For the prognosis of axillary metastasis, an association of "absence of rapid wash-in" with the presence of metastases in axillary lymph nodes (OR 4.7; 95% CI 1.5–14.8;  $p = 0.006$ ), as well as an increase in TTP in patients with metastases (11.85 s / 9.89 s;  $p < 0.05$ ) was revealed; the diagnostic effectiveness of TTP was moderate (AUC  $\approx 0.66$ ; sensitivity 68%, specificity 59%).

**Conclusions.** *The technique of ultrasound examination using an echocontrast preparation makes it possible to identify differences in perfusion characteristics of breast cancer depending on its molecular subtype: non-luminal HER2+ tumors have a more aggressive wash-in/wash-out profile, and triple negative cancer more often demonstrates a peripheral type of contrasting with delayed centralization. Luminal subtypes occupy an intermediate position and are worse differentiated by the isolated parameters of ultrasound contrast, which justifies the need for an integrated approach. The wash-in and TTP parameters can serve as additional markers for predicting axillary lymph node damage, but their predictive accuracy is limited and requires confirmation in more subtype-balanced samples.*

---

**YURIY V. BIKEEV** – Candidate of Medical Sciences, Ultrasound Diagnostic Physician, Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, Visual Diagnostics Division; Oncologist, Researcher, Department of Breast Pathology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Russia, Moscow (yu\_bikeev@oparina4.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3757-5025>).

**ALEXANDER N. SENCHA** – Doctor of Medical Sciences, Head of the Visual Diagnostics Division, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; Professor, Department of Ultrasound Diagnostics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russia, Moscow (a\_sencha@oparina4.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1597-1920>).

**IRINA V. KOLYADINA** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher, Department of Breast Pathology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; Professor, Department of Oncology and Palliative Medicine named after Academician A.I. Savitsky, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Russia, Moscow (i\_kolyadina@oparina4.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>).

**ZEMFIRA S. TSALLAGOVA** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academic Secretary, Russian Scientific Center for Roentgenoradiology, Russia, Moscow (zscallagova@rncrr.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3199-0804>).

**PETR M. KOTLYAROV** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher, Laboratory of Roentgenoradiology, Research Department of Complex Diagnostics of Diseases and Radiotherapy, Russian Scientific Center for Roentgenoradiology, Russia, Moscow (marnad@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1940-9175>).

**NATALYA V. KURENEVA** – Ultrasound Diagnostic Physician, Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, Visual Diagnostics Division, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Russia, Moscow (n\_kureneva@oparina4.ru).

---

**Формат цитирования:** Контраст-усиленное ультразвуковое исследование инвазивного рака молочной железы: возможности определения молекулярного подтипа и прогнозирования аксиллярного метастазирования [Электронный ресурс] / Ю.В. Бикеев, А.Н. Сенча, И.В. Колядина и др. // Acta medica Eurasica. 2026. № 1. С. 1–13. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2026/1/1>. DOI: 10.47026/2413-4864-2026-1-1-13.

УДК 616.36-003.826

ББК 54.135

Ю.П. БУЗУЛУКОВ, А.В. БОРСУКОВ, Н.С. МАРЧЕНКОВА, Д.Ю. ШЕСТАКОВА

## СРАВНЕНИЕ ПРОТОТИПА ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ С КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ С ПРЕПАРАТОМ СОНОВЬЮ (ШВЕЙЦАРИЯ)\*

**Ключевые слова:** контраст-усиленное ультразвуковое исследование, ультразвуковое контрастное вещество, микропузырьки, тетрафторэтан, фантом.

Контраст-усиленное ультразвуковое исследование с применением ультразвуковых контрастных веществ является эффективным методом диагностики, позволяющим улучшить качество визуализации и детализации исследуемых органов и тканей, обладая рядом преимуществ в сравнении с альтернативными методами. Разработка отечественного препарата для ультразвуковых исследований с контрастным усилением позволит не только повысить доступность подобных исследований, но и значительно расширить область их применения.

**Цель исследования** – сравнить геометрические характеристики, визуализационные и кинетические свойства прототипа отечественного ультразвукового контрастного вещества с препаратом Соновью (Bracco Swiss SA) в условиях фантомного моделирования сосудистых структур.

**Материалы и методы.** В процессе исследования применялись два ультразвуковых контрастных вещества: прототип ультразвукового контрастного вещества – суспензия микропузырьков с белковой оболочкой (альбумин/глюкоза), наполненных 1,1,1,2-тетрафторэтаном; Соновью – микропузырьки гексафторида серы с фосфолипидной оболочкой. Геометрия микропузырьков оценивалась с помощью оптической микроскопии (МИКМЕД-6), рассчитывался коэффициент полидисперсности ( $D_{10}/D_{50}/D_{90}$ ). Визуализация выполнялась на системе Sonoscape S50 Elite (В-режим и режим контраст) с использованием обучающего фантома воротной вены и «клубка» капилляров; механический индекс 0,12–0,15, частота 9,0–10,8 МГц.

**Результаты.** Средний диаметр микропузырьков Соновью составил ~2,5 мкм (полидисперсность ~1,1); прототипа – ~1,9 мкм (полидисперсность ~0,8). На модели воротной вены оба препарата обеспечили выраженное контрастное усиление; отличие – кинетика: время до пика сигнала ~40 с для Соновью и ≤10 с для прототипа с более быстрым «вымыванием» в ROI. На модели «клубка» капилляров отмечены снижение полосовых артефактов при использовании прототипа и более чистая визуализация поперечных срезов капилляров.

**Выводы.** Прототип ультразвукового контрастного вещества продемонстрировал сопоставимое контрастное усиление с иным профилем фармакокинетики и меньшей выраженностью некоторых артефактов в условиях фантома. Различия, вероятно, обусловлены газом-наполнителем и составом оболочки микропузырьков. Полученные данные поддерживают перспективность дальнейшей доработки и доклинической валидации прототипа.

**Введение.** Контраст-усиленные ультразвуковые исследования (КУУЗИ) применяются для повышения качества визуализации кровотока в органах и тканях за счет внутривенного введения ультразвукового контрастного вещества (УЗКВ) [8, 10]. Метод эффективен для усиления изображения сосудов, включая микроциркуляторное русло и мелкие капилляры [10, 16]. Современные ультразвуковые системы, помимо В-режима, поддерживают специализированные контрастные режимы, в которых фиксируется нелинейный отклик микропузырьков (гармоники, субгармоники) и подавляется линейный сигнал

\* Работа выполнена в рамках государственного задания НИЦ «Курчатовский институт» в тесном сотрудничестве с ФГБУ ВО «Смоленский медицинский университет».

от тканей, что обеспечивает селективное отображение контрастированной крови в реальном времени [10, 11]. Это позволяет отчетливо визуализировать перфузию и сосудистые паттерны накопления/«вымывания» контраста [10].

КУУЗИ выгодно отличается от альтернативных методов отсутствием ионизирующего излучения, нефро- и гепатотоксичности, возможностью выполнения исследования у постели пациента и работой на низкой акустической мощности [10, 19]. Для непрерывного наблюдения рекомендуются низкие значения механического индекса (обычно  $<0,2$ ; на практике  $\sim 0,05-0,2$ ) с возможностью кратких высокоэнергетических импульсов для «flash-replenishment»-оценок [3, 10, 11]. Интенсивность контрастного сигнала определяется концентрацией микропузырьков и частотно-зависимым спектром излучения/детекции [8, 11]. Важная особенность – строго внутрисосудистое поведение микропузырьков без экстравазации в ткани, что принципиально отличает КУУЗИ от контрастирования при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [10]. Реальное время визуализации делает метод ценным в экстренной помощи и при критических состояниях (травма паренхиматозных органов, ишемия кишечника и др.) [6, 7, 13].

В клинической практике применяются УЗКВ третьего поколения – суспензии микропузырьков в изотоническом растворе; как правило, диаметр  $<10$  мкм, газ-наполнитель инертен и выводится через легкие, профиль безопасности подтвержден многолетними наблюдениями [10, 15, 18]. Межфазная граница «микропузырек/раствор» действует как эффективный акустический отражатель, повышая эхогенность крови и контраст по отношению к окружающим тканям [8, 11]. Область применения КУУЗИ расширяется: динамическое контрастирование используется для количественной оценки опухолевой перфузии и мониторинга терапии [9, 16]. Коммерчески доступны несколько УЗКВ (Соновью, Definity, Optison и др.), причем в Российской Федерации зарегистрирован только Соновью (МНН – серы гексафторид) [2, 10]. В США тот же препарат представлен под названием Lumason, включая педиатрические показания (очаговые поражения печени, визуализация при ВУР) [14, 17].

Таким образом, несмотря на доказанную клиническую эффективность, безопасность и растущую область применения КУУЗИ, широкое внедрение данных методов в практику российского здравоохранения сдерживается рядом существенных факторов. Главная проблема заключается в отсутствии отечественного УЗКВ, прошедшего системную доклиническую валидацию, и объективных сравнительных данных о его основных акустических и визуализационных характеристиках относительно единственного доступного на рынке Российской Федерации импортного препарата. Решение этой проблемы является необходимым условием для обеспечения технологической независимости, снижения стоимости и расширения доступности высокоинформативного метода КУУЗИ в российской клинической практике [1, 10].

В Национальном исследовательском центре «Курчатовский институт» (НИЦ «Курчатовский институт») в тесном сотрудничестве с ФГБУ ВО «Смоленский медицинский университет» создан прототип отечественного УЗКВ. Данное исследование направлено на сравнительный анализ геометрических характеристик, а также основных визуализационных и кинетических свойств прототипа отечественного УЗКВ и импортного препарата Соновью, что позволит дать объективную оценку целесообразности и направлению дальнейших работ по созданию отечественного УЗКВ.

**Цель исследования** – сравнить геометрические характеристики, визуализационные и кинетические свойства прототипа отечественного УЗКВ с препаратом Соновью (Bracco Swiss SA) в условиях фантомного моделирования сосудистых структур.

**Материалы и методы. Препарат Соновью.** УЗКВ Соновью (Bracco Swiss SA, Швейцария) представляет собой суспензию заполненных газообразным гексафторидом серы микропузырьков (диаметром 2–7 мкм) с фосфолипидной оболочкой [4]. Серы гексафторид – это инертный газ, плохо растворимый в водных растворах, не представляющий опасности для человека. В литературе описано применение данного газа в изучении физиологии дыхания. Средний диаметр микропузырьков составляет около 2,5 мкм, при этом 90% имеют диаметр менее 6 мкм и 99% – диаметр менее 11 мкм. Каждый миллилитр препарата содержит 8 мкл микропузырьков. Интенсивность отражаемого сигнала зависит от концентрации микропузырьков и частоты ультразвуковых лучей. В рекомендованных дозах препарат усиливает интенсивность сигнала в течение более 2 мин для получения изображения в В-режиме методом эхокардиографии, а также от 3 до 8 мин для получения доплеровского изображения крупных и мелких сосудов. Также препарат Соновью, как показано ниже, используется для КУУЗИ в режиме контраст.

Препарат поставляется потребителю во флаконе с лиофилизатом белого цвета без посторонних включений и растворителя. Перед применением суспензию микропузырьков получают путем добавления к лиофилизированному порошку во флаконе 5 мл раствора для инъекций натрия хлорида с концентрацией 9 мг/мл (0,9%). Последующее энергичное встряхивание в течение 20 с приводит к образованию суспензии микропузырьков гексафторида серы (белая молочная жидкость). После каждой инъекции следует вводить 5 мл раствора натрия хлорида (0,9%). Непосредственно перед забором препарата в шприц флакон следует встряхнуть для ресуспендирования микропузырьков. Химическая и физическая стабильность дисперсии микропузырьков сохраняется в течение 6 ч. Препарат следует использовать сразу после набора в шприц введением в периферическую вену [4].

**Прототип отечественного УЗКВ.** Прототип отечественного УЗКВ представляет собой суспензию заполненных газообразным 1,1,1,2-тетрафторэтаном ( $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$ ) микропузырьков с белковой оболочкой (диаметром 2–6 мкм) в физиологическом растворе. Тетрафторэтан CAS № 811-97-2 при атмосферном давлении представляет собой невоспламеняющийся, нетоксичный [5], плохо растворимый в водных растворах газ. Микропузырьки имеют средний диаметр около 1,9 мкм, при этом 90% имеют диаметр менее 6 мкм. Основными отличиями от препарата Соновью являются: технология приготовления суспензии, состав оболочки микропузырьков, использование тетрафторэтана в качестве газа, наполняющего микропузырьки. Препарат получают в виде готовой суспензии микропузырьков на ультразвуковом дезинтеграторе (Hielscher, Германия). Оболочка микропузырьков состоит из альбумина и глюкозы. Препарат в герметичной упаковке сохраняет свои свойства в течение 3 суток при температуре 8–10°C.

**Визуализация микропузырьков, измерение их геометрических размеров.** Визуализацию проводили с помощью микроскопа «ЛМО» МИКМЕД-6 вар. 74 СТ – микроскопа для лабораторных исследований по методу светлого поля. В данной работе он использовался в сочетании с окуляром  $\times 10$  и объективом  $\times 40$ , тринокулярной насадкой с видеоокуляром и компьютерной программой

с выводом изображения на монитор, записью видео- и фотоматериалов и возможностью электронного увеличения.

**Методика построения гистограмм распределения размеров микропузырьков и расчета коэффициента полидисперсности микропузырьков.** Гистограммы распределения пузырьков по диаметру строили по массиву данных, полученных с микрофотографий, сделанных на оптическом микроскопе МИКМЕД-6 с увеличением  $\times 400$ . Для получения гистограмм распределения микропузырьков по размеру проводилась обработка микрофотографий суспензий (не менее 200 шт.). Коэффициент полидисперсности (КП) был рассчитан по формуле

$$\text{КП} = \frac{D_{90} - D_{10}}{D_{50}},$$

где  $D_{90}$ ,  $D_{50}$  и  $D_{10}$  – диаметр пузырьков, мкм, меньше которого 90, 50 и 10% от общего числа микропузырьков соответственно.

**Аппарат для ультразвуковых медицинских исследований.** Система для УЗИ экспертного класса Sonoscape S50 Elite, имеющая различные режимы визуализации, включая режим контраст для работы с УЗКВ.

**Фантом-модель для УЗИ диагностики патологий внутренних органов.** Фантом (рис. 1) выполнен в соответствии с патентом RF № 2611905 и имитирует часть человеческого тела с моделью воротной вены и метастатического очага типа «клубок» [1].



Рис. 1. Фантом для обучения диагностике патологий внутренних органов методом эхоконтрастирования, выполнен по схеме патента RU 2611905 С2 [1]

Параметры ультразвукового зондирования для модели воротной вены и модели «клубок» метастаза были практически идентичны – частота 9,0–10,8 МГц и механический индекс (MI) 0,12–0,15.

**Результаты исследования и их обсуждение. Геометрические характеристики препарата Соновью и прототипа отечественного УЗКВ.** Геометрические характеристики препаратов измерялись с помощью микроскопа МИКМЕД-6.

Средний диаметр микропузырьков (измеренный на микроскопе) в суспензии препарата Соновью составил 2,5 мкм. Распределение пузырьков – в диапазоне от 1 до 5 мкм (рис. 2, а) при значении коэффициента полидисперсности, равном 1,1, что свидетельствует об умеренно широком распределении (Тенденция

к агрегации, заметная на микрофотографии препарата Соновью на рис. 2, а, является его известным свойством. В инструкции к препарату [4] указано: «...Если Соновью не используется сразу же после разведения, его следует встряхнуть еще раз, прежде чем вводить в шприц...»). Средний диаметр микропузырьков прототипа отечественного УЗКВ незначительно меньше, чем у Соновью, и составляет 1,9 мкм при значении коэффициента полидисперсности 0,8 (рис. 2, б).

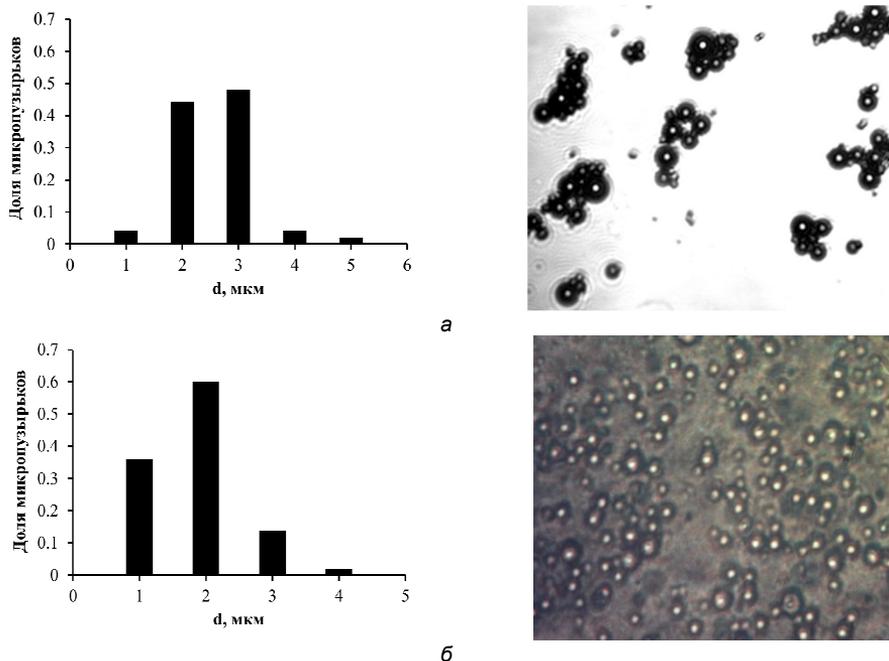


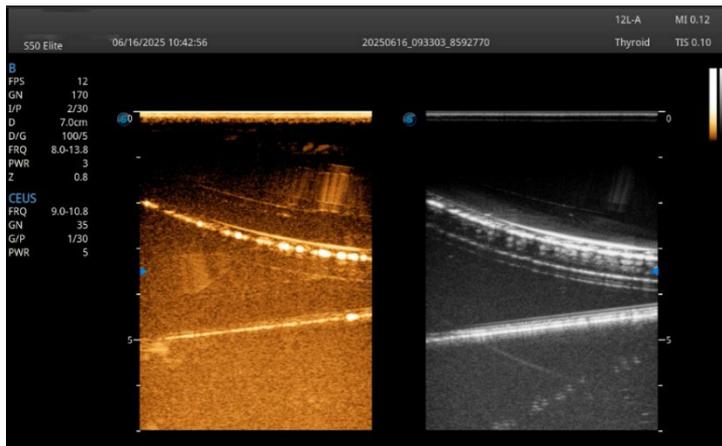
Рис. 2. Распределение микропузырьков по диаметру и микрофотографии пузырьков в жидкой фазе: а – Соновью; б – прототип отечественного УЗКВ

**Характеристики препарата Соновью и прототипа отечественного УЗКВ при УЗИ имитаторов воротной вены и капилляров на учебном фантоме для УЗИ диагностики патологий внутренних органов.**

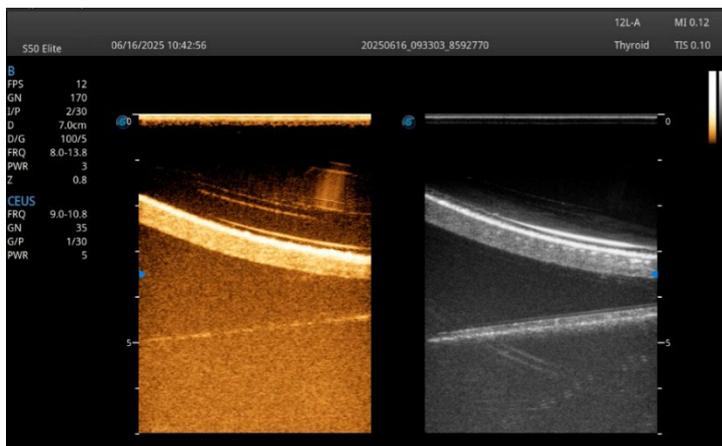
С помощью УЗИ системы Sonoscape S50 Elite на фантоме [1] выполнены УЗИ имитаторов воротной вены и капиллярной сетки «клубка» метастаза как без введения УЗКВ, так и с введением препаратов Соновью и прототипа отечественного УЗКВ в режимах В и контраст (рис. 3, 4).

На модели воротной вены препарат Соновью и прототип отечественного УЗКВ демонстрировали выраженное контрастное усиление как в В-режиме, так и в режиме контраст (рис. 3, б и в).

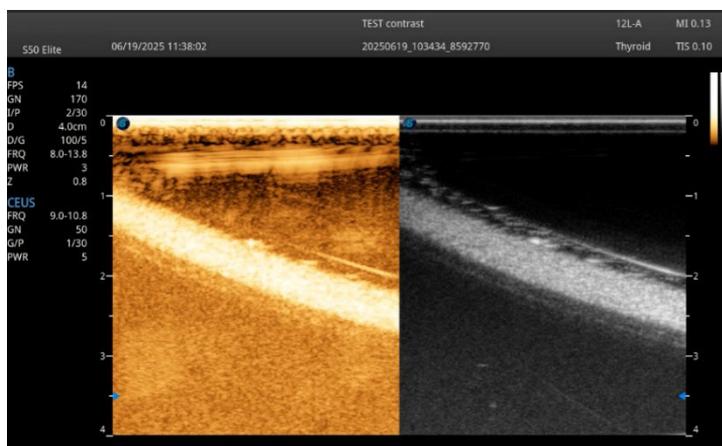
На модели «клубок» капилляров метастаза, представленной на рис. 4, видно, что наилучшее качество множественных поперечных срезов капилляров получено при применении прототипа отечественного УЗКВ. При использовании препарата Соновью (рис. 4, б) заметны обширные артефакты в виде полос, по-видимому, вызванные реверберацией от наружных стенок фантома. В то же время при использовании прототипа отечественного УЗКВ (рис. 4, в) эти помехи заметно меньше, что видно и на поперечном сечении капилляра (рис. 4, г).



а



б



в

Рис. 3. Изображения модели воротной вены при частоте зондирующего ультразвука 9,0–10,8 МГц.  
Слева – режим контраст, справа – В-режим:  
а – без эхоконтраста; б – с препаратом Соноью; в – с прототипом отечественного УЗКВ

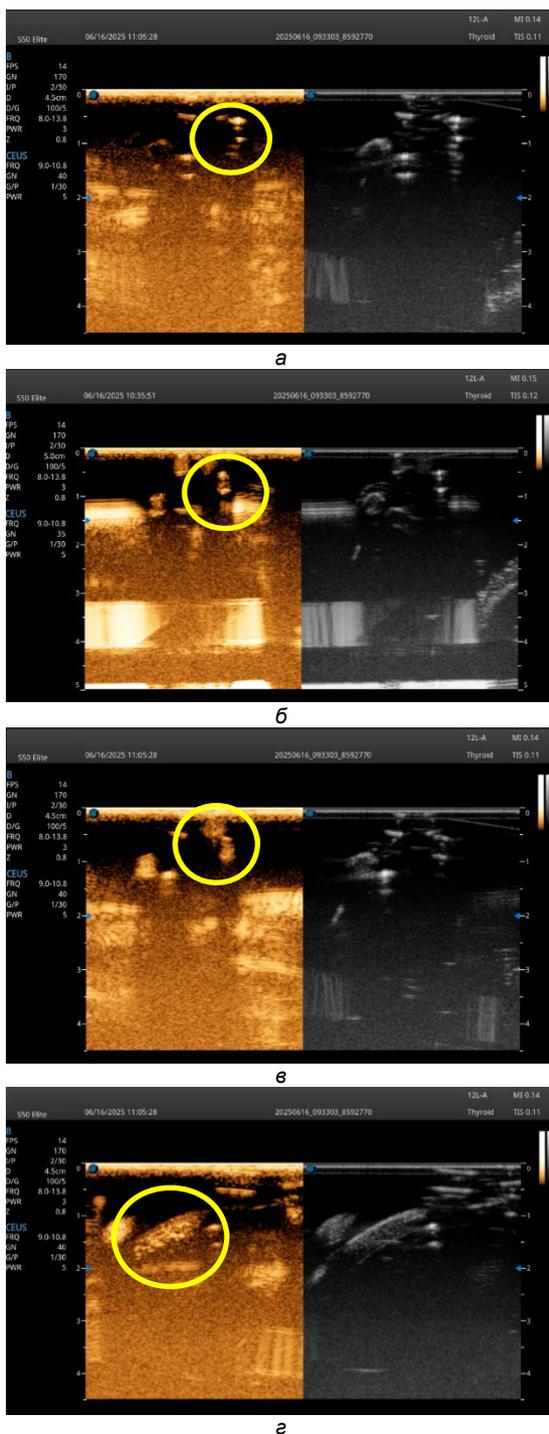


Рис. 4. Изображения имитатора «клубка» капилляров метастаза. Слева – режим контраст, справа – В-режим: а – без эхоконтраста; б – с SonoVue; в – с прототипом отечественного УЗКВ; г – продольное сечение капилляра с прототипом отечественного УЗКВ

На рис. 5 представлены графики уровня отраженного ультразвукового сигнала от времени после введения препарата в имитатор воротной вены. Графики демонстрируют существенное различие в кинетике препаратов. Время достижения максимальной интенсивности сигнала (ТТР – «Time To Peak») в области интереса (ROI) воротной вены препаратом Соновью составляет приблизительно 40 с (рис. 5, а). В то же время ТТР для прототипа отечественного УЗКВ не превышает 10 с (рис. 5, б). Важно отметить также выраженную разницу в профиле сигнала после достижения пика. Для прототипа отечественного УЗКВ было характерно резкое снижение концентрации в области интереса: регистрируемый сигнал контрастного агента относительно быстро исчезал после достижения максимума.

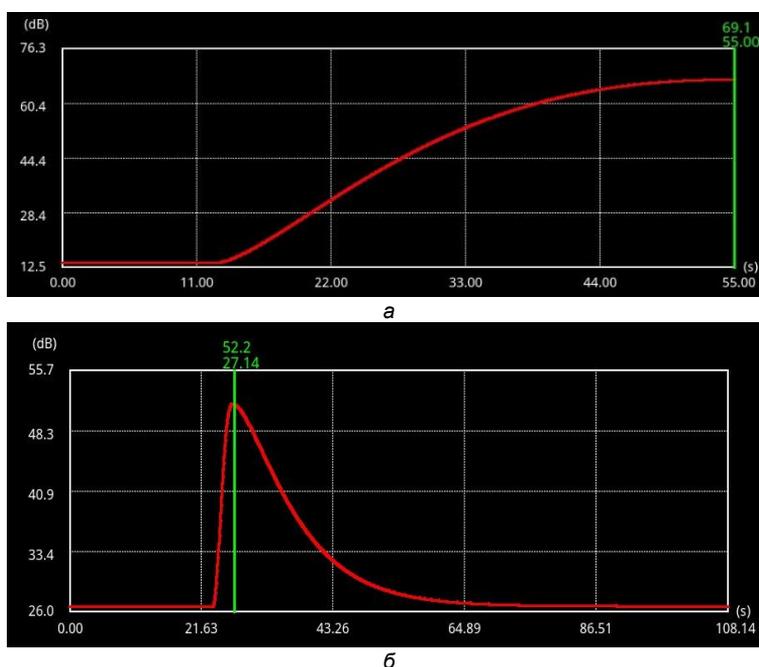


Рис. 5. Динамические кривые накопления контрастного препарата в модели «воротная вена»: а – Соновью; б – прототип отечественного УЗКВ (вертикальная ось – уровень интенсивности ультразвукового сигнала, дБ; горизонтальная ось – время, с)

Анализ кривых накопления эхоконтрастного сигнала в модели метастатического очага «клубок» также выявил различия в кинетике микропузырьков (рис. 6). Для Соновью в капиллярах была характерна кинетика, показанная на рис. 6, а. Прототип отечественного УЗКВ демонстрировал интенсивное начальное накопление, последующая кинетика отличалась сравнительно длительным снижением интенсивности сигнала (рис. 6, б).

Отмеченные различия кинетики контрастирования между прототипом и препаратом-референсом логично соотносить с физико-химическими свойствами микропузырьков: тип газа-наполнителя и состав оболочки определяют устойчивость к акустическому давлению при низком механическом индексе (MI), амплитуду нелинейного отклика и время циркуляции [10, 11]. Более короткое

время до пика сигнала и более быстрое «вымывание» в крупнососудистой модели у прототипа могут отражать меньший средний диаметр пузырьков и/или более низкую устойчивость к разрушению при выбранных параметрах сканирования, тогда как у Соновью ( $SF_6$ , фосфолипидная оболочка) устойчивость традиционно выше в диапазоне MI, рекомендуемом руководствами [3, 10, 11]. Наблюдаемое уменьшение полосовых артефактов на капиллярной модели при использовании прототипа можно трактовать как следствие иной дисперсности и более «чистого» спектра нелинейных гармоник, что уменьшает интерференционные и реверберационные эффекты в условиях множественных мелких каналов [11].

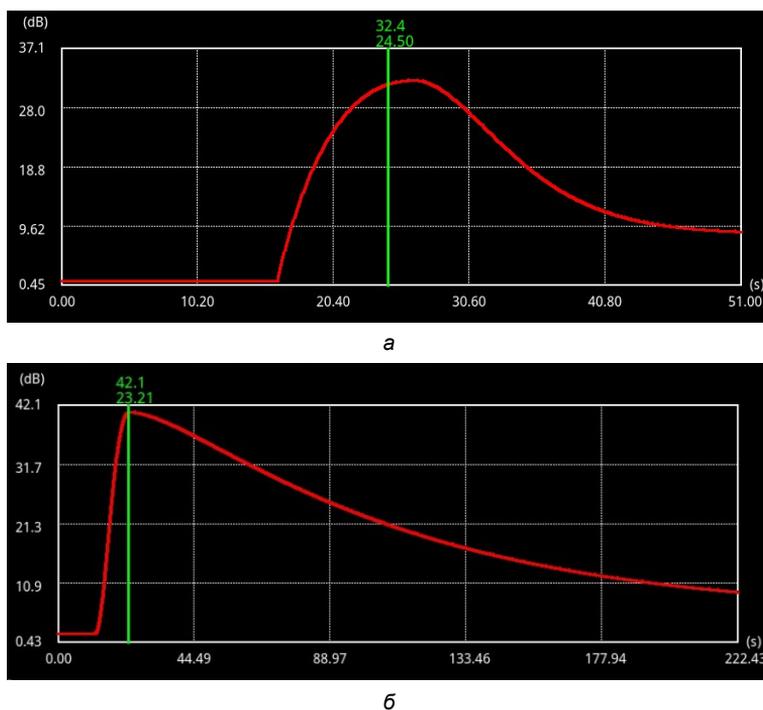


Рис. 6. Динамические кривые накопления контрастного препарата в модели «клубок» метастаза:  
 а – Соновью; б – прототип отечественного УЗКВ  
 (вертикальная ось – уровень интенсивности ультразвукового сигнала, дБ;  
 горизонтальная ось – время, с)

С практической точки зрения это означает, что для прототипа целесообразен отдельный диапазон оптимальных настроек:

- 1) преимущественно низкий MI ( $\sim 0,05-0,12$ ) для длительного наблюдения;
- 2) более высокая приемная частота в пределах возможностей датчика;
- 3) стандартизованный объем и скорость болюса либо инфузионный режим для перфузионных задач; параметры следует валидировать на поточных стендах до перехода *in vivo* [3, 9–12, 16].

В клинических сценариях, где критична визуализация микроциркуляции (очаговые поражения печени, оценка васкуляризации узлов, мониторинг противоопухолевой терапии), профиль прототипа потенциально может дать преимущество по «чистоте» сигнала в мелких структурах, если обеспечить стабильность пузырьков и воспроизводимость инъекции [9, 10, 16].

Профиль безопасности используемых газов и оболочек остается ключевым требованием к дальнейшей разработке. Инертные фторсодержащие газы (включая SF<sub>6</sub> и 1,1,1,2-тетрафторэтан) характеризуются благоприятной токсикологической оценкой и элиминацией через легкие; накопленные данные пострегистрационного наблюдения для SF<sub>6</sub>-препаратов подтверждают низкую частоту нежелательных явлений [15, 18]. При этом при разработке отечественного УЗКВ необходимы полные доклинические пакеты по токсикологии и иммуногенности с последующей поэтапной клинической валидацией по актуальным рекомендациям профильных обществ [10].

Методологически важна жесткая стандартизация протоколов: единые пресеты КУУЗИ (алгоритм подавления тканей, динамический диапазон, частота кадров), калиброванные болюсы, синхронизированная запись кривых интенсивности и определение ROI для сопоставимости серий и центров [3, 10, 11, 16]. Для снижения вариабельности артефактов в сосудистых фантомах следует контролировать температуру носителя, повторяемость скорости потока и геометрию каналов; на клиническом этапе – обучать операторов техникам позиционирования и фиксировать длительность наблюдения артериальной/портальной/поздней фаз [10, 16].

С учетом текущего регуляторного поля в Российской Федерации зависимость от единственного импортного препарата ограничивает масштабирование КУУЗИ и делает клиники уязвимыми к перебоям поставок; разработка отечественного аналога отвечает задачам технологической независимости и унификации доступа к методу [2, 10]. В перспективе наличие альтернативного УЗКВ позволит адаптировать перфузионные протоколы (динамическое контрастирование) для онкологии и гепатологии в соответствии с международной практикой, включая количественные метрики (TTP, wash-in rate – скорость накопления контраста, AUC – площадь под кривой) для мониторинга терапии [9, 16].

Наконец, результаты фантомных тестов следует рассматривать как предварительные: фантомы воспроизводят ключевые акустические и гидродинамические условия, но не учитывают биологические факторы (эндотелиальную адгезию, вязкоупругие свойства тканей, вариабельность сердечного выброса). В связи с этим следующими этапами работы являются: стендовые испытания на поточных моделях с градиентами скоростей и переменным MI, доклинические *in vivo*-исследования на животных для уточнения фармакокинетики и устойчивости сигнала, пилотные клинические исследования по приоритетным нозологиям (очаговые поражения печени, сосудистые тромбы, травма) под контролем действующих рекомендаций WFUMB/EFSUMB/AIUM [7, 10, 12–16].

**Выводы.** 1. Прототип отечественного УЗКВ обеспечивает сопоставимое по качеству контрастное усиление с препаратом Соновью на фантомах сосудов.

2. Кинетика различается: для прототипа отечественного УЗКВ характерно более короткое TTP и более быстрое «вымывание» на модели «воротная вена».

3. На капиллярной модели у прототипа отечественного УЗКВ ниже выраженность полосовых артефактов и чище визуализация поперечных срезов.

4. Результаты поддерживают дальнейшую оптимизацию и расширенные доклинические испытания прототипа.

#### **Благодарность**

*Авторы выражают глубокую благодарность сотрудникам ООО «Соноскейл» за полезные консультации и помощь в работе.*

## Литература

1. Пат. 2611905 С2 РФ, МПК G09В 23/28. Устройство для обучения диагностике патологии внутренних органов методом эхоконтрастирования / Вендиктова Д.Ю., Борсуков А.В., Титов С.В. и др.; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. № 2015116589; заявл. 29.04.2015; опубл. 01.03.2017, Бюл. № 7.
2. Препарат СОНОВЬЮ. Лиофилизат для приготовления суспензии для инъекций 8 мкл/мл: фл. 25 мг в компл. с растворителем. Рег. № ЛП-002172 от 05.08.2013 [Электронный ресурс]. URL: [https://health.mail.ru/drug/sonovyu/#pharmalogic\\_group](https://health.mail.ru/drug/sonovyu/#pharmalogic_group) (дата обращения: 24.10.2025).
3. Barr R., Forsberg F., Mankowski L. et al. AIUM Practice Parameter for the Performance of Contrast-Enhanced Ultrasound. *J. Ultrasound Med.*, 2024, vol. 43(3), pp. E8–E19. DOI: 10.1002/jum.16360.
4. Albrecht T., Blomley M., Bolondi L. et al. Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound. *Ultraschall Med.*, 2004 vol. 25, pp. 249–256. DOI: 10.1055/s-2004-813245.
5. Alexander D., Libretto S., Adams M. et al. HFA-134a (1,1,1,2-tetrafluoroethane): effects of inhalation exposure upon reproductive performance, development and maturation of rats. *Hum. Exp. Toxicol.*, 1996, vol. 15(6), pp. 508–517. DOI: 10.1177/096032719601500609.
6. Chen J., Zhu J., Zhang C. et al. Contrast-enhanced ultrasound for the characterization of portal vein thrombosis vs tumor-in-vein in HCC patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Radiol.*, 2020, vol. 30(5), pp. 2871–2880. DOI: 10.1007/s00330-019-06649-z.
7. Coccolini F., Montori G., Catena F. et al. Splenic trauma: WSES classification and guidelines for adult and pediatric patients. *World J. Emerg. Surg.*, 2017, vol. 12(1). DOI: 10.1186/s13017-017-0151-4.
8. Cosgrove D. Ultrasound contrast agents: an overview. *Eur. J. Radiol.*, 2006, vol. 60(3), pp. 324–330. DOI: 10.1016/j.ejrad.2006.06.022.
9. Dietrich C., Averkiou M., Correas J. et al. An EFSUMB introduction into Dynamic Contrast-Enhanced Ultrasound (DCE-US) for quantification of tumour perfusion. *Ultraschall in der Medizin*, 2012, vol. 33, pp. 344–351. DOI: 10.1055/s-0032-1313026.
10. Dietrich C., Nolsøe C., Barr R. et al. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver-Update 2020 WFUMB in Cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM, and FLAUS. *Ultrasound Med. Biol.*, 2020, vol. 46(10), pp. 2579–2604. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.04.030.
11. Pausinger S., Nichols K., Correas J.M. et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): Update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall in Med.*, 2012, vol. 33(1), pp. 33–59. DOI: 10.1055/s-0031-1281676.
12. Wilson S., Feinstein S. Introduction: 4th Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver-Update 2020 WFUMB in Cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM and FLAUS. *Ultrasound Med. Biol.*, 2020, vol. 46(12), pp. 3483–3484. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.08.015.
13. Koenig G., Tantawi M., Wessner C. et al. Evaluation of Suspected Small Bowel Ischemia Using Contrast-Enhanced Ultrasound with Computed Tomography Fusion. *J. Emerg. Trauma. Shock.*, 2022, vol. 15(1), pp. 60–62. DOI: 10.4103/jets.jets\_57\_21.
14. Ntoulia A., Anupindi S., Back S. et al. Contrast-enhanced ultrasound: a comprehensive review of safety in children. *Pediatr. Radiol.*, 2021, vol. 51(12), pp. 2161–2180. DOI: 10.1007/s00247-021-05223-4.
15. Tang C., Fang K., Guo Y. et al. Safety of Sulfur Hexafluoride Microbubbles in Sonography of Abdominal and Superficial Organs: Retrospective Analysis of 30,222 Cases. *J. Ultrasound Med.*, 2017, vol. 36(3), pp. 531–538. DOI: 10.7863/ultra.15.11075.
16. Tedesco G., Sarno A., Rizzo G. et al. Clinical use of contrast-enhanced ultrasound beyond the liver: a focus on renal, splenic, and pancreatic applications. *Ultrasonography*, 2019, vol. 38(4), pp. 278–288. DOI: 10.14366/usg.18061.
17. Sridharan A., Eisenbrey J.R., Forsberg F. et al. Ultrasound contrast agents: microbubbles made simple for the pediatric radiologist. *Pediatr. Radiol.*, 2021, vol. 51(12), pp. 2117–2127. DOI: 10.1007/s00247-021-05080-1.
18. Walker C., Andrews M., Adler D. Safety of the contrast enhancement agent sulfur hexafluoride in ultrasound: Analysis of the Federal Drug Administration Adverse Event Reporting System database. *Endosc. Ultrasound*, 2024, vol. 13(5), pp. 306–311. DOI: 10.1097/eus.0000000000000086.
19. Blomley M., Claudon M., Cosgrove D. WFUMB Safety Symposium on Ultrasound Contrast Agents: clinical applications and safety concerns. *Ultrasound Med Biol.*, 2007, vol. 33(2), pp. 180–186. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2006.07.007.

---

**БУЗУЛУКОВ ЮРИЙ ПЕТРОВИЧ** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Россия, Москва ([buzulukov@inbox.ru](mailto:buzulukov@inbox.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3833-0884>).

**БОРСУКОВ АЛЕКСЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ** – доктор медицинских наук, профессор, директор Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования

и малоинвазивные технологии», Смоленский государственный медицинский университет, Россия, Смоленск (bor55@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4047-7252>).

МАРЧЕНКОВА НАТАЛЬЯ СЕРГЕЕВНА – лаборант-исследователь, Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Россия, Москва (marchenkova.nata@inbox.ru).

ШЕСТАКОВА ДАРЬЯ ЮРЬЕВНА – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии», Смоленский государственный медицинский университет, Россия, Смоленск (daria@venidikova.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5497-1476>).

Yuriy P. BUZULUKOV, Alexey V. BORSUKOV,  
Natalya S. MARCHENKOVA, Darya Yu. SHESTAKOVA

### COMPARISON OF THE DOMESTIC PREPARATION PROTOTYPE FOR ULTRASOUND EXAMINATIONS WITH CONTRAST ENHANCEMENT WITH SONOVUE (SWITZERLAND)

**Key words:** contrast-enhanced ultrasound; ultrasound contrast agent; microbubbles; Sonovue; tetrafluoroethane; phantom.

Contrast-enhanced ultrasound using ultrasound contrast agents is an effective diagnostic method that improves visualization and detail of organs and tissues being examined, offering several advantages over alternative methods. The development of a domestically produced contrast-enhanced ultrasound product will not only increase the availability of such examinations but also significantly expand their scope of application.

**The aim of the study** was to compare the geometric characteristics, visualization and kinetic properties of a prototype of a domestic ultrasound contrast agent with the drug Sonovue (Bracco Swiss SA) under conditions of phantom modeling of vascular structures.

**Materials and methods.** Two ultrasound contrast agents were used in the study: a prototype ultrasound contrast agent – a suspension of microbubbles with a protein shell (albumin/glucose) filled with 1,1,1,2-tetrafluoroethane; Sonovue – sulfur hexafluoride microbubbles with a phospholipid shell. Microbubble geometry was assessed by optical microscopy (MICMED-6) with calculation of the polydispersity coefficient (D10/D50/D90). Visualization was performed on a Sonoscape S50 Elite system (B-mode and contrast mode) using a training phantom of the portal vein and a capillary "tangle"; mechanical index 0.12–0.15, frequency 9.0–10.8 MHz. **Results.** The average microbubble diameter of Sonovue was ~2.5 µm (polydispersity ~1.1); that of the prototype was ~1.9 µm (polydispersity ~0.8). In the portal vein model, both preparations provided significant contrast enhancement; the difference was in the kinetics: the time to signal peak was ~40 s for Sonovue and ≤10 s for the prototype, with faster washout in the ROI. In the capillary tangle model, reduced banding artifacts were observed with the prototype, along with clearer visualization of capillary cross-sections.

**Conclusions.** A prototype ultrasound contrast agent demonstrated comparable contrast enhancement with a different pharmacokinetic profile and reduced severity of some artifacts in a phantom environment. These differences are likely due to the filler gas and the composition of the microbubble shell. These data support the potential for further development and pre-clinical validation of the prototype.

### References

1. Venidikova D.Yu., Borsukov A.V., Titov S.V. et al. *Ustroystvo dlya obucheniya diagnostike patologii vnutrennikh organov metodom ekhokontrastirovaniya* [Device for training in the diagnosis of internal organ pathology by echo-contrast imaging]. Patent RF, no. 2611905, 2017.
2. Preparat SONOVU. *Liofilizat dlya prigotovleniya suspenzii dlya inyektсий 8 mkl/ml: fl. 25 mg v kompl. s rastvoritelem* [Sonovue. Lyophilisate for preparation of injectable suspension 8 µl/ml: vial. 25 mg incl. solvent. Regis-tration certificate No. LP-002172 dated 05.08.2013]. Available at: [https://health.mail.ru/drug/sonovuyul/#pharmalogic\\_group](https://health.mail.ru/drug/sonovuyul/#pharmalogic_group) (Accessed Date: 2025, Oct. 24).
3. Barr R., Forsberg F., Mankowski L. et al. AIUM Practice Parameter for the Performance of Contrast-Enhanced Ultrasound. *J. Ultrasound Med.*, 2024, vol. 43(3), pp. E8–E19. DOI: 10.1002/jum.16360.
4. Albrecht T., Blomley M., Bolondi L. et al. Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound. *Ultraschall Med.*, 20046 vol. 25, pp. 249–256. DOI: 10.1055/s-2004-813245.
5. Alexander D., Libretto S., Adams M. et al. HFA-134a (1,1,1,2-tetrafluoroethane): effects of inhalation exposure upon reproductive performance, development and maturation of rats. *Hum. Exp. Toxicol.*, 1996, vol. 15(6), pp. 508–517. DOI: 10.1177/096032719601500609.

6. Chen J., Zhu J., Zhang C. et al. Contrast-enhanced ultrasound for the characterization of portal vein thrombosis vs tumor-in-vein in HCC patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Radiol.*, 2020, vol. 30(5), pp. 2871–2880. DOI: 10.1007/s00330-019-06649-z.
7. Coccolini F., Montori G., Catena F. et al. Splenic trauma: WSES classification and guidelines for adult and pediatric patients. *World J. Emerg. Surg.*, 2017, vol. 12(1). DOI: 10.1186/s13017-017-0151-4.
8. Cosgrove D. Ultrasound contrast agents: an overview. *Eur. J. Radiol.*, 2006, vol. 60(3), pp. 324–330. DOI: 10.1016/j.ejrad.2006.06.022.
9. Dietrich C., Averkiou M., Correas J. et al. An EFSUMB introduction into Dynamic Contrast-Enhanced Ultrasound (DCE-US) for quantification of tumour perfusion. *Ultraschall in der Medizin*, 2012, vol. 33, pp. 344–351. DOI: 10.1055/s-0032-1313026.
10. Dietrich C., Nolsøe C., Barr R. et al. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver-Update 2020 WFUMB in Cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM, and FLAUS. *Ultrasound Med. Biol.*, 2020, vol. 46(10), pp. 2579–2604. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.04.030.
11. Pausinger S., Nichols K., Correas J.M. et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): Update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall in Med.*, 2012, vol. 33(1), pp. 33–59. DOI: 10.1055/s-0031-1281676.
12. Wilson S., Feinstein S. Introduction: 4th Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver-Update 2020 WFUMB in Cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM and FLAUS. *Ultrasound Med. Biol.*, 2020, vol. 46(12), pp. 3483–3484. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.08.015.
13. Koenig G., Tantawi M., Wessner C. et al. Evaluation of Suspected Small Bowel Ischemia Using Contrast-Enhanced Ultrasound with Computed Tomography Fusion. *J. Emerg. Trauma. Shock.*, 2022, vol. 15(1), pp. 60–62. DOI: 10.4103/jets.jets\_57\_21.
14. Ntoulia A., Anupindi S., Back S. et al. Contrast-enhanced ultrasound: a comprehensive review of safety in children. *Pediatr. Radiol.*, 2021, vol. 51(12), pp. 2161–2180. DOI: 10.1007/s00247-021-05223-4.
15. Tang C., Fang K., Guo Y. et al. Safety of Sulfur Hexafluoride Microbubbles in Sonography of Abdominal and Superficial Organs: Retrospective Analysis of 30,222 Cases. *J. Ultrasound Med.*, 2017, vol. 36(3), pp. 531–538. DOI: 10.7863/ultra.15.11075.
16. Tedesco G., Sarno A., Rizzo G. et al. Clinical use of contrast-enhanced ultrasound beyond the liver: a focus on renal, splenic, and pancreatic applications. *Ultrasonography*, 2019, vol. 38(4), pp. 278–288. DOI: 10.14366/usg.18061.
17. Sridharan A., Eisenbrey J.R., Forsberg F. et al. Ultrasound contrast agents: microbubbles made simple for the pediatric radiologist. *Pediatr. Radiol.*, 2021, vol. 51(12), pp. 2117–2127. DOI: 10.1007/s00247-021-05080-1.
18. Walker C., Andrews M., Adler D. Safety of the contrast enhancement agent sulfur hexafluoride in ultrasound: Analysis of the Federal Drug Administration Adverse Event Reporting System database. *Endosc. Ultrasound*, 2024, vol. 13(5), pp. 306–311. DOI: 10.1097/eus.0000000000000086.
19. Blomley M., Claudon M., Cosgrove D. WFUMB Safety Symposium on Ultrasound Contrast Agents: clinical applications and safety concerns. *Ultrasound Med Biol.*, 2007, vol. 33(2), pp. 180–186. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2006.07.007.

---

**YURIY P. BUZULUKOV** – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, National Research Centre "Kurchatov Institute", Russia, Moscow (buzulukov@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3833-0884>).

**ALEXEY V. BORSUKOV** – Doctor of Medical Sciences, Director, Problem Research Laboratory "Diagnostic Research and Minimally Invasive Technologies", Smolensk Medical University, Russia, Smolensk (bor55@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4047-7252>).

**NATALYA S. MARCHENKOVA** – Research Assistant, National Research Centre "Kurchatov Institute", Russia, Moscow (marchenkova.nata@inbox.ru).

**DARYA Yu. SHESTAKOVA** – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Problem Research Laboratory "Diagnostic Research and Minimally Invasive Technologies", Smolensk Medical University, Russia, Smolensk (daria@venidiktova.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5497-1476>).

---

**Формат цитирования:** Сравнение прототипа отечественного препарата для ультразвуковых исследований с контрастным усилением с препаратом Соновью (Швейцария) [Электронный ресурс] / Ю.П. Бузулуков, А.В. Борсуков, Н.С. Марченкова, Д.Ю. Шестакова // Acta medica Eurasica. 2026. № 1. С. 14–26. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2026/1/2>. DOI: 10.47026/2413-4864-2026-1-14-26.

Л.И. НИКИТИНА, Ю.В. БАРДАСОВА, Ш.Ф. ДЖУРАЕВА

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕРМЕТИЗАЦИИ И РОЛЬ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ В ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ АСПЕКТАХ КУРАЦИИ ФИССУРНОГО КАРИЕСА**

**Ключевые слова:** фиссурный кариес, герметизация фиссур, дети младшего школьного возраста, профилактика кариеса, флуоресцентная диагностика, SIROInspect, светоотверждаемые герметики.

Профилактика фиссурного кариеса первых постоянных моляров в период сменного прикуса сохраняет высокую актуальность ввиду физиологической незрелости эмали и сложной морфологии фиссур, обуславливающей их высокую поражаемость (до 85,6% к 9 годам). Герметизация фиссур является «золотым стандартом» профилактики, а ее современное развитие связано с внедрением методов объективной диагностики скрытого кариозного процесса.

**Цель исследования** – оценить кариеспрофилактическую эффективность герметизации фиссур с применением флуоресцентного детектора SIROInspect у детей 7–12 лет.

**Материалы и методы.** Выполнено проспективное сравнительное исследование (2021–2025 гг.). В основную группу вошли 56 пациентов, которым после диагностики с помощью детектора SIROInspect и профессиональной гигиены проведена герметизация фиссур первых постоянных моляров. Контрольную группу составили 34 человека, проходившие плановые осмотры и гигиеническое обучение. Оценка по критериям Ruge/USPHS осуществлялась через 3, 6, 12, 24 месяца (простой слепой метод). Рассчитывался показатель относительного снижения риска (RRR). Для статистической обработки использовались критерии  $\chi^2$  и t-критерий Стьюдента ( $p < 0,05$ ).

**Результаты.** В ходе двухлетнего наблюдения была продемонстрирована высокая эффективность герметизации. Полная ретенция материала (класс А по Ruge/USPHS) через 24 месяца была зафиксирована у 52 из 56 зубов основной группы, что составило 92,9%. Частота возникновения новых кариозных поражений в фиссурах оказалась статистически значимо ниже в основной группе по сравнению с контрольной, 1,8% и 29,4% соответственно ( $p < 0,01$ ). Профилактическая эффективность метода, рассчитанная как относительное снижение риска (Relative Risk Reduction, RRR), достигла 94,1%, что означает сокращение вероятности развития кариеса более чем в 15 раз. Предварительная диагностика с помощью флуоресцентного детектора SIROInspect продемонстрировала свою высокую диагностическую ценность: у 8 из 46 зубов с открытыми фиссурами (17,4%) были визуализированы скрытые очаги деминерализации, не определяемые при стандартном осмотре. Это потребовало изменения тактики и проведения минимального инвазивного препарирования с последующей герметизацией данных участков.

**Выводы.** Герметизация фиссур первых постоянных моляров у детей 7–12 лет с предварительной флуоресцентной диагностикой SIROInspect подтвердила свою высокую кариеспрофилактическую эффективность. Использование данного комплексного подхода, включающего профессиональную гигиену, объективную флуоресцентную диагностику и последующую герметизацию, обеспечило полную ретенцию материала на уровне 92,9% и снизило риск развития новых кариозных поражений в 15 раз по сравнению с контрольной группой, что соответствует относительному снижению риска (RRR) на 94,1%.

**Введение.** Профилактика кариеса в период сменного прикуса сохраняет первостепенную актуальность в связи с устойчивой тенденцией к росту распространенности и интенсивности кариозного процесса у детей дошкольного и младшего школьного возраста [4]. Наиболее уязвимыми в данный период являются окклюзионные поверхности первых постоянных моляров, эмаль которых после прорезывания находится в состоянии физиологической незрелости. Процесс созревания эмали после прорезывания, протекающий под влиянием ротовой жидкости в течение 1,5–2 лет, характеризуется сниженным содержанием

минеральных компонентов и более высокой проницаемостью органического матрикса, что создает предпосылки для активной деминерализации [3]. По данным различных авторов, частота поражения фиссур кариесом у детей к 9 годам достигает 80–85,6% [1, 2, 9]. Анатомическая особенность фиссур, глубина и ширина которых (10–20 мкм) исключают возможность их адекватного очищения стандартными средствами гигиены, предопределяет их роль как основных ретенционных пунктов для кариесогенной микрофлоры.

В данном контексте метод герметизации (запечатывания) фиссур зарекомендовал себя как «золотой стандарт» первичной профилактики, обеспечивая создание физического барьера для проникновения бактерий и питательных субстратов. Историческое развитие стоматологических цементов и пломбировочных материалов, от первых цинк-фосфатных цементов (Wilson, 1895) до современных светоотверждаемых композитов и стеклоиономерных герметиков, отражает смену приоритетов: от обеспечения механической ретенции – к достижению химической адгезии, повышению долговечности и реализации противокариозного эффекта [7, 8]. Современный этап характеризуется внедрением малоинвазивных подходов, дифференцированным выбором тактики (инвазивная/неинвазивная герметизация) в зависимости от типа фиссуры и ее клинического состояния, а также применением объективных методов диагностики скрытого кариозного процесса. В связи с этим сохраняется потребность в научно обоснованных исследованиях, оценивающих клиническую эффективность таких комплексных подходов в долгосрочной перспективе.

**Цель исследования** – оценить кариеспрофилактическую эффективность герметизации фиссур постоянных зубов у детей 7–12 лет с предварительной диагностикой состояния твердых тканей с помощью флуоресцентного кариес-детектора SROInspect.

**Материалы и методы.** На базе медицинского центра «МЕДИК» и стоматологической клиники «ПрезиДент» (г. Чебоксары) в период с 2021 по 2025 г. проведено проспективное сравнительное клиническое исследование, в которое были включены 90 детей в возрасте 7–12 лет, соответствующих критериям: наличие полностью прорезавшихся первых постоянных моляров, интактных или с начальным кариесом (стадия белого/пигментированного пятна) окклюзионных поверхностей, информированное добровольное согласие законных представителей. Критерии исключения: плохая гигиена полости рта (индекс гигиены полости рта по Федорову–Володкиной (ИГР-У) > 2,5 балла), общесоматическая патология в стадии декомпенсации, аномалии формы и положения зубов. Пациенты были рандомизированы в две группы: основную ( $n = 56$ ) и контрольную ( $n = 34$ ). Группы были сопоставимы по возрасту, полу и исходному индексу интенсивности кариеса.

Всем пациентам перед началом исследования и в ходе динамического наблюдения определяли ИГР-У для контроля возможного фактора риска.

Диагностический этап включал тщательный визуальный осмотр и обязательное обследование окклюзионных поверхностей с помощью ультрафиолетового флуоресцентного детектора SROInspect (длина волны ~405 нм). Принцип метода основан на различной флуоресценции здоровой и деминерализованной твердых тканей зуба: интактная эмаль дает зеленое свечение, а области, инфильтрированные кариесогенными бактериями и продуктами деструкции, – красное. Данная методика позволила объективно дифференцировать

открытые и закрытые фиссуры, а также выявить очаги скрытого кариеса, не определяемые классическими методами.

После постановки диагноза проводилась профессиональная гигиена: для открытых фиссур использовались профессиональные щетки и пасты; при наличии плотного пигментированного налета применялся пескоструйный аппарат KaVo PROPHYflex с порошком карбоната кальция. Герметизация осуществлялась светоотверждаемыми материалами: композитными герметиками Fissurit F, Fissurit FX или стеклоиономерным герметиком Vitremer. Выбор между неинвазивной и инвазивной тактикой определялся типом фиссуры и данными детектора. Пациентам контрольной группы проводились осмотры и гигиеническое обучение, герметизация не выполнялась.

Отдельно в рамках исследования была изучена клиническая эффективность герметика «Clinpro Sealant» (3M ESPE) у дополнительной когорты из 25 детей 6–8 лет. Данная когорта формировалась и наблюдалась параллельно с основной группой по аналогичному протоколу. Процедура выполнялась с соблюдением всех этапов: кислотное протравливание эмали, тщательное промывание и высушивание, аппликация герметика с последующей световой полимеризацией и покрытием фторлаком.

Оценка отдаленных результатов проводилась через 3, 6, 12 и 24 месяца по стандартным критериям, принятым для клинической оценки адгезивных реставраций (в соответствии с критериями Ryge/USPHS):

Класс А (удовлетворительно): полная сохранность герметика, отсутствие видимой щели на границе с эмалью и вторичного кариеса.

Класс В (удовлетворительно/требует наблюдения): частичная потеря (дефект) герметика без признаков кариеса.

Класс С (неудовлетворительно): полная потеря герметика или наличие признаков кариозного поражения.

Контрольные осмотры с оценкой состояния герметиков выполняли врачи клиники в качестве независимых экспертов, они не участвовали в проведении процедур и не были осведомлены об использованных материалах (метод простого слепого исследования).

Профилактическую (кариеспрофилактическую) эффективность герметизации рассчитывали как относительное снижение риска (Relative Risk Reduction, RRR) по формуле

$$RRR = \frac{(C - E)}{C} 100\%,$$

где  $C$  – частота новых кариозных поражений в контрольной группе;  $E$  – частота новых кариозных поражений в основной группе.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26.0. Для сравнения качественных признаков применяли критерий  $\chi^2$  (хи-квадрат) с поправкой Йетса, для сравнения средних значений –  $t$ -критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** Группы обследованных лиц были сопоставимы по исходному уровню гигиены: ИГР-У составил  $2,3 \pm 0,3$  балла в основной группе и  $2,1 \pm 0,4$  балла в контрольной группе ( $p > 0,05$ ). После обучения гигиене в основной группе значение индекса достоверно снизилось до  $1,4 \pm 0,2$  балла ( $p < 0,05$ ).

При первичной диагностике с помощью SIROInspect из 56 обследованных моляров основной группы у 46 (82,1%) были выявлены открытые фиссуры, у 10 (17,9%) – закрытые. Критически важным явилось то, что у 8 из 46 зубов с открытыми фиссурами (17,4%) детектор визуализировал очаги деминерализации (красная флуоресценция), клинически не проявлявшиеся как кариозные полости. Данные участки были подвергнуты минимальному препарированию с последующей герметизацией по инвазивному типу.

Динамическое наблюдение в течение 24 месяцев показало высокую эффективность метода (таблица). Профилактическая эффективность герметизации, рассчитанная как относительное снижение риска (RRR) возникновения нового кариеса, составила 94,1% по сравнению с контрольной группой, где за аналогичный период было зарегистрировано 29,4% новых кариозных поражений фиссур. Это означает, что риск развития кариеса у детей, не получивших герметизацию, был более чем в 15 раз выше.

Клиническая оценка состояния герметиков и профилактическая эффективность через 24 месяца наблюдения

Клинический исход (параметр оценки в соответствии с критериями Ryge/USPHS)	Группа		p-value
	основная (герметизация), n = 56 зубов	контрольная (без герметизации), n = 34 зуба	
Полная ретенция герметика (класс А)	52 (92,9%)	0 (0%)	< 0,001
Частичная потеря герметика, кариес отсутствует (класс В)	3 (5,4%)	–	–
Полная потеря герметика или развитие кариеса (класс С)	1 (1,8%)	10 (29,4%)	< 0,01
Профилактическая эффективность (относительное снижение риска кариеса)	94,1%	–	–

Результаты применения герметика «Clinpro Sealant» в дополнительной подгруппе детей также продемонстрировали высокую клиническую эффективность. При осмотрах через 3 и 6 месяцев полная сохранность покрытия (класс А) была отмечена в 92% случаев. Лишь у двух пациентов наблюдался незначительный скол в дистальной части фиссуры (класс В). Различия в ретенции между разными типами герметиков статистически незначимы ( $p > 0,05$ ).

Полученные данные согласуются с результатами современных исследований, подтверждающих, что герметизация фиссур является наиболее действенным способом прерывания кариозного процесса в его начальной стадии [2, 5, 6]. Использование флуоресцентного детектора SIROInspect существенно повышает точность диагностики, позволяя избежать как необоснованного препарирования интактных фиссур, так и ошибочной герметизации уже инфицированных участков. Высокая ретенция современных герметиков (до 92% за 2 года), отмеченная в нашем исследовании, обеспечивается строгим соблюдением протокола применения адгезивных систем, включая адекватное протравливание, контроль влажности и полноценную полимеризацию. Статистически значимое снижение прироста кариеса в основной группе по сравнению с контрольной (1,8% и 29,4%) подтверждает высокую профилактическую эффективность метода.

**Выводы.** 1. Герметизация фиссур постоянных моляров у детей младшего школьного возраста является высокоэффективным (показатель полной ретенции составил 92,9%, а профилактическая эффективность – 94,1% за 24 месяца), научно обоснованным и экономически целесообразным методом первичной профилактики кариеса в период созревания эмали.

2. Применение флуоресцентного кариес-детектора SIROInspect на диагностическом этапе позволяет объективно дифференцировать состояние фиссур, выявлять скрытые очаги деминерализации в 17,4% случаев и обоснованно выбирать тактику герметизации, что повышает общую эффективность профилактических мероприятий.

3. Высокая клиническая эффективность метода обеспечивается тремя ключевыми условиями:

а) строгим соблюдением протокола применения герметика (подготовка поверхности, адгезия, полимеризация) для достижения ретенции;

б) объективной системой оценки результата с использованием стандартизованных критериев (Ryge/USPHS);

в) контролем гигиены полости рта и мотивацией пациента к профилактике кариеса зубов.

4. Рекомендуется динамическое наблюдение за пациентами после герметизации (осмотры каждые 6–12 месяцев) для своевременной оценки состояния герметика и, при необходимости, его коррекции.

#### Литература

1. Журбенко В.А., Карлаш А.Е. Исследование распространенности и интенсивности кариеса зубов среди детей дошкольного возраста // Региональный вестник. 2020. № 5(44). С. 17–19.

2. Кисельникова Л.П., Бояркина Е.С. Принципы и подходы к профилактике и лечению фиссурного кариеса с позиции малоинвазивной стоматологии // Стоматология детского возраста и профилактика. 2009. № 2. С. 46–51.

3. Кисельникова Л.П., Ли В., Шевченко М.А. Оценка эффективности применения местной реминерализующей терапии на созревание эмали временных зубов // Клиническая стоматология. 2019. № 2(90). С. 4–8.

4. Реализация стоматологических профилактических мероприятий среди детского населения регионов Российской Федерации в 2021–2022 годах / О.О. Янушевич, Т.Е. Зуева, Л.П. Кисельникова и др. // Институт стоматологии. 2024. № 2(103). С. 6–8.

5. Терехова Т.Н., Чернявская Н.Д. Методы профилактики фиссурного кариеса // Медицинский журнал. 2021. № 1(75). С. 95–98.

6. Ahovuo-Saloranta A., Forss H., Walsh T. et al. Sealants for preventing dental decay in the permanent teeth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013, iss. 3. Art. no. CD001830. DOI: 10.1002/14651858.CD001830.pub4.

7. Gugnani N., Gugnani S. Are sealants effective in preventing caries in primary molars? *Evidence-Based Dentistry*, 2022, vol. 23(2), pp. 60–61. DOI: 10.1038/s41432-022-0262-y.

8. Simonsen R.J. Retention and effectiveness of dental sealant after 15 years. *Journal of the American Dental Association*, 1991, vol. 122(10), pp. 34–42.

9. Uribe S.E., Innes N., Maldupa I. The global prevalence of early childhood caries: A systematic review with meta-analysis using the WHO diagnostic criteria. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 2021, vol. 31(6), pp. 817–830. DOI: 10.1111/ipd.12783.

---

**НИКИТИНА ЛУИЗА ИВАНОВНА** – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой пропедевтики стоматологических заболеваний и новых технологий, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (prop.stom.zab@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4893-0314>).

**БАРДАСОВА ЮЛИЯ ВАЛЕРИЕВНА** – ассистент кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний и новых технологий, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (julibardasova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6897-9945>).

**ДЖУРАЕВА ШАРОРА ФАЙЗОВНА** – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний и новых технологий, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (dsharora@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0149-5653>).

---

Louise I. NIKITINA, Yulia V. BARDASOVA, Sharora F. DZHURAEVA

**CLINICAL EFFICACY OF SEALING  
AND THE ROLE OF FLUORESCENCE DIAGNOSTICS  
IN PREVENTIVE ASPECTS OF FISSURAL CARIES TREATMENT**

**Key words:** fissural caries, fissure sealing, primary school children, caries prevention, fluorescent diagnostics, SIROInspect, light-curing sealants.

Prevention of fissural caries in the first permanent molars during the period of mixed dentition remains highly relevant due to physiological immaturity of the enamel and complex morphology of fissures, which makes them highly susceptible to decay (up to 85.6% by the age of 9). Fissures sealing is the "gold standard" of prevention, and its modern development is associated with the introduction of methods for objective diagnosis of latent carious process.

**The aim of the study was** to evaluate the caries-preventive effectiveness of sealing fissures using the SIROInspect fluorescent detector in children aged 7–12 years.

**Materials and methods.** A prospective comparative study was performed (2021–2025). The main group included 56 patients who underwent fissures sealing on the first permanent molars after diagnosis using the SIROInspect detector and professional hygiene. The control group consisted of 34 persons who underwent routine examinations and hygiene training. Assessment by Ryge/USPHS criteria was carried out after 3, 6, 12, 24 months (simple blind method). The relative risk reduction index (RRR) was calculated.  $\chi^2$  Test <sup>2</sup> and Student's t-test ( $p < 0.05$ ) were used for statistical processing.

**Results.** During the two-year follow-up, high sealing efficiency was demonstrated. Complete retention of the material (Ryge/USPHS class A) after 24 months was recorded in 52 of 56 teeth of the main group, which made 92.9%. The incidence of new carious lesions in fissures was statistically significantly lower in the main group compared to the control group, 1.8% and 29.4%, respectively ( $p < 0.01$ ). The method's preventive effectiveness, calculated as a Relative Risk Reduction (RRR), reached 94.1%, which means a reduction in caries probability by more than 15 times. Preliminary diagnosis using SIROInspect fluorescence detector demonstrated its high diagnostic value: In 8 out of 46 teeth with open fissures (17.4%), hidden areas of demineralization were visualized that could not be detected during a standard examination. This required a change in tactics and minimal invasive preparation, followed by sealing these areas.

**Conclusions.** Sealing the fissures in the first permanent molars in children aged 7–12 years with SIROInspect pre-fluorescence diagnosis confirmed its high caries-preventive efficacy. The use of this comprehensive approach, including professional hygiene, objective fluorescence diagnostics and subsequent sealing, ensured complete material retention at the level of 92.9% and reduced the risk of developing new carious lesions by 15 times compared with the control group, which corresponds to a relative risk reduction (RRR) of 94.1%.

#### References

1. Zhurbenko V.A., Karlash A.E. *Issledovanie rasprostranennosti i intensivnosti kariesa zubov sredi detey doshkol'nogo vozrasta* [Study of the prevalence and intensity of dental caries among preschool children]. *Regional'nyy vestnik*, 2020, no. 5(44), pp. 17–19.
2. Kiselnikova L.P., Boyarkina E.S. *Printsipy i podkhody k profilaktike i lecheniyu fissurnogo kariesa s pozitsii maloinvazivnoy stomatologii* [Principles and approaches to the prevention and treatment of fissure caries from the perspective of minimally invasive dentistry]. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*, 2009, no. 2, pp. 46–51.
3. Kiselnikova L.P., Li V., Shevchenko M.A. *Otsenka effektivnosti primeneniya mestnoy remineralizuyushchey terapii na sozrevanie emali vremennykh zubov* [Evaluation of the effectiveness of local remineralizing therapy on the maturation of primary tooth enamel]. *Klinicheskaya stomatologiya*, 2019, no. 2(90), pp. 4–8.
4. Yanushevich O.O., Zueva T.E., Kiselnikova L.P. et al. *Realizatsiya stomatologicheskikh profilakticheskikh meropriyatiy sredi detskogo naseleniya regionov Rossiyskoy Federatsii v 2021–2022 godakh* [Implementation of dental preventive measures among the child population of the regions of the Russian Federation in 2021–2022]. *Institut stomatologii*, 2024, no. 2(103), pp. 6–8.
5. Terekhova T.N., Chernyavskaya N.D. *Metody profilaktiki fissurnogo kariesa* [Methods for preventing fissure caries]. *Meditssinskiy zhurnal*, 2021, no. 1(75), pp. 95–98.
6. Ahovuo-Saloranta A., Forss H., Walsh T. et al. Sealants for preventing dental decay in the permanent teeth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013, iss. 3, Art. no. CD001830. DOI: 10.1002/14651858.CD001830.pub4.

7. Gugnani N., Gugnani S. Are sealants effective in preventing caries in primary molars? *Evidence-Based Dentistry*, 2022, vol. 23(2), pp. 60–61. DOI: 10.1038/s41432-022-0262-y.

8. Simonsen R.J. Retention and effectiveness of dental sealant after 15 years. *Journal of the American Dental Association*, 1991, vol. 122(10), pp. 34–42.

9. Uribe S.E., Innes N., Maldupa I. The global prevalence of early childhood caries: A systematic review with meta-analysis using the WHO diagnostic criteria. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 2021, vol. 31(6), pp. 817–830. DOI: 10.1111/ipd.12783.

---

**LOUISE I. NIKITINA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Dental Diseases and New Technologies, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (prop.stom.zab@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4893-0314>).**

**YULIA V. BARDASOVA – Assistant Lecturer, Department of Propaedeutics of Dental Diseases and New Technologies, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (julibardasova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6897-9945>).**

**SHARORA F. DZHURAEVA – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor, Department of Propaedeutics of Dental Diseases and New Technologies, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (dsharora@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0149-5653>).**

---

**Формат цитирования:** Никитина Л.И., Бардасова Ю.В., Джураева Ш.Ф. Клиническая эффективность герметизации и роль флуоресцентной диагностики в профилактических аспектах курации fissурного кариеса [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica*. 2026. № 1. С. 27–33. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2026/1/3>. DOI: 10.47026/2413-4864-2026-1-27-33.

Д.Н. РЕВЯКИНА, О.В. ХАРИТОНОВА, Д.И. ПОЗДНЯКОВ,  
Н.Б. ШАБАНОВА, А.Д. ГЕРАЩЕНКО

### ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА В КОНТЕКСТЕ ВОЗМОЖНОЙ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ

**Ключевые слова:** ишемия головного мозга, митохондриальная дисфункция, регрессионный анализ, нейропротекция.

Митохондриальная дисфункция является одной из составляющих патогенеза церебральной ишемии. Степень развития митохондриальных нарушений значительно варьируется от характера ишемического повреждения, что может оказывать влияние не только на течение заболевания, но и на успех проводимой фармакотерапии, например, нейропротекторами.

**Цель исследования** – поиск релевантных количественных биомаркеров митохондриальной дисфункции в условиях ишемии головного мозга различного генеза для рационального выбора и разработки нейропротекторных средств.

**Материалы и методы.** Церебральную ишемию моделировали у крыс Вистар. Фокальную ишемию головного мозга индуцировали путем необратимой правосторонней окклюзии средней мозговой артерии. Субтотальную ишемию воспроизводили перевязкой правой общей сонной артерии. Через 72 ч у крыс оценивали изменение величины зоны некроза, а также интенсивность аэробного/анаэробного дыхания, активность цитратсинтазы и сукцинатдегидрогеназы, содержание АТФ и цитохрома С. Зависимость изменения зоны некроза от показателей митохондриальной функции выявляли в ходе регрессионного анализа.

**Результаты.** В ходе исследования было установлено, что у животных в условиях как фокальной, так и субтотальной ишемии отмечается формирование некротического очага. При этом у крыс с фокальной ишемией зона церебрального некроза была выше, чем у животных с субтотальной ишемией. Также оба варианта церебральной ишемии приводили к развитию митохондриальной дисфункции, которая выражалась в уменьшении аэробного метаболизма, активации анаэробных процессов, снижении активности митохондриальных ферментов и высвобождении проапоптотического цитохрома С. Полученные уравнения регрессии позволили установить, что у животных с фокальной ишемией изменение зоны некроза в большей степени зависит от активности цитратсинтазы ( $R^2 = 0,7551$ ;  $AIC = 4,6684$ ), тогда как у крыс с субтотальной ишемией формирование инфарктной зоны в наибольшей степени зависит от уровня аэробного дыхания ( $R^2 = 0,9553$ ;  $AIC = 2,1014$ ).

**Выводы.** Полученные результаты позволяют предположить, что в условиях фокальной ишемии формирование зоны некроза в большей степени зависит от активности цитратсинтазы и, соответственно, новообразования митохондрий. При субтотальной ишемии церебральный некроз находится в тесной взаимосвязи с активностью аэробных процессов обмена. Данные различия в проявлении митохондриальной дисфункции могут служить основой для рационального выбора доклинической модели ишемии мозга при изучении новых соединений-нейропротекторов.

**Введение.** Церебральная ишемия является одной из наиболее распространенных причин неврологических нарушений и инвалидности населения [6]. В клинической практике выделяют различные формы ишемии, среди которых фокальная и субтотальная церебральная ишемия занимает особое место из-за специфики ее течения и тяжести последствий. Увеличивающаяся значимость ишемии головного мозга для медицинского сообщества определяет необходимость поиска церебротропных веществ, что подразумевает проведение

доклинических исследований новых перспективных молекул-кандидатов в лекарства. На данном этапе используются несколько экспериментальных моделей ишемии головного мозга. Например, фокальная ишемия затрагивает ограниченные участки кровоснабжения, что позволяет изучать локальные повреждения и их последствия, в то время как субтотальная ишемия охватывает значительную часть мозга, имитируя более тяжелые формы ишемического повреждения [9]. Современные исследования показывают, что развитие и прогрессирование церебральной ишемии тесно связаны с нарушениями митохондриальной функции и усилением окислительного стресса [4]. Митохондрии, являясь энергетическими станциями клетки, играют ключевую роль в поддержании нейрональной функции и выживании. Их дисфункция способствует накоплению свободных радикалов и повреждению клеточных структур, что усугубляет нейрональную гибель и ухудшает исход ишемического повреждения [17]. Митохондрии отвечают за производство аденозинтрифосфата (АТФ) через цепь переноса электронов, в которой участвуют такие ферменты, как сукцинатдегидрогеназа, цитратсинтаза и цитохром-с-оксидаза [5]. Нарушение их функции ведет к накоплению свободных радикалов, повреждению митохондриальных и клеточных структур, а также к усилению апоптоза [7]. Таким образом, митохондриальная дисфункция играет значимую роль в патофизиологии ишемии головного мозга, способствуя формированию очага инфаркта мозга. В то же время сравнение моделей фокальной и субтотальной церебральной ишемии позволит определить, при какой форме поражения головного мозга происходят наиболее выраженные нарушения энергетического обмена и, как следствие, возникновение митохондриальной дисфункции как ключевого звена патогенеза поврежденного мозга. Также важно оценить, дисрегуляция какого показателя митохондриальной активности наиболее выражено отражает формирование зоны церебрального некроза. Выявление данных зависимостей способствует упрощению выбора релевантной доклинической модели церебральной ишемии, а также оптимизации подходов к таргетному поиску новых церебротропных веществ.

**Цель исследования** – поиск релевантных количественных биомаркеров митохондриальной дисфункции в условиях ишемии головного мозга различного генеза для рационального выбора и разработки нейропротекторных средств.

**Материалы и методы.** Исследование выполнено на 48 половозрелых крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (д. Рапполово, Ленинградская обл.). Крысы содержались в стандартных условиях вивария при температуре воздуха  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ , влажности воздуха  $60 \pm 5\%$  и суточном цикле 12 часов день/12 часов ночь. Условия содержания крыс соответствовали требованиям Директивы ЕУ 2010/63 и Рекомендациям Коллегии ЕЭК от 14 ноября 2023 г. № 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований». Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом Пятигорского медико-фармацевтического института (ПМФИ) (протокол № 5 от 15 мая 2024 г.).

В ходе исследования были сформированы три экспериментальные группы по 16 особей в каждой: 1) интактные крысы (контрольная группа); 2) крысы, которым моделировали фокальную ишемию головного мозга; 3) крысы, которым воспроизводили субтотальную ишемию. Фокальную церебральную ишемию создавали по методу Tamura путем необратимой термокоагуляции средней мозговой артерии: крыс анестезировали хлоралгидратом (350 мг/кг, внутривенно), выбривали область ниже и правее глаза, рассекали мягкие ткани и удаляли отросток

скуловой кости. Бором с алмазной фрезой продельвали трепанационное отверстие диаметром ~1,5 мм под местом пересечения средней мозговой артерии с обонятельным трактом, после чего термокоагулятором коагулировали артерию. Рану ушивали и обрабатывали 10%-м раствором повидон-йода [14].

Субтотальную ишемию воспроизводили перевязкой правой общей сонной артерии. Животных анестезировали хлоралгидратом (350 мг/кг, внутривенно), удаляли волосяной покров в области шеи и рассекали мягкие ткани. Далее выделяли правую общую сонную артерию, отпрепаровывали от нерва и перевязывали шелковой нитью. Операционное поле ушивали, шов обрабатывали 10%-м раствором повидон-йода [15].

Время экспозиции составило 72 ч, после чего животных под анестезией декапитировали и извлекали головной мозг. У 8 особей из группы отсекали мозжечок, разделяли полушария, которые отдельно гомогенизировали в фосфатно-солевом буферном растворе (рН = 7,4) в соотношении 1:9. К полученному гомогенату добавляли эквивалентный объем 0,5%-го раствора трифенилтетразолия хлорида. Полученную смесь инкубировали 20 мин при 370°C и периодически встряхивали. После 20 мин инкубации смесь центрифугировали при 3500 RPM, 10 мин (Armed LC-04A, Россия). Декантант удаляли, к осадку добавляли 3 мл охлажденного хлороформа и инкубировали на холоде 15 мин. Далее повторно центрифугировали в аналогичном режиме и регистрировали оптическую плотность полученного хлороформного экстракта формазана. Величину зоны некроза определяли по разнице оптической плотности смеси между правым и левым полушарием и выражали в процентах [16]. У оставшихся 8 особей отделяли правое полушарие, которое гомогенизировали в буферном растворе, состоящем из 1 ммоль ЭГТА + 215 ммоль маннита + 75 ммоль сахарозы + 0,1%-го раствора бычьего сывороточного альбумина + 20 ммоль NERES + 0,25%-го раствора трипсина с рН 7,2. Полученный гомогенат центрифугировали при 1100 g, 2 мин. Первичный супернатант в количестве 700 мкл переносили в пробирки типа Эппендорф и наслаивали на 75 мкл 10%-го раствора перколл, после чего центрифугировали при 18 000 g в течение 10 мин. Осадок ресуспендировали в 1 мл изолирующей среды и повторно центрифугировали в течение 5 мин при 10 000 g. Вторичный супернатант использовали для оценки изменения аэробного/анаэробного дыхания, активности митохондриальных ферментов, концентрации АТФ, цитохрома С.

Интенсивность аэробного клеточного дыхания определяли по изменению потребления кислорода в анализируемой среде при добавлении ((4-(трифторометокси)фенил)гидразон)малононитрила в концентрации 1 мМ/л и пирувата в качестве субстрата (15 ммоль/л). Активность анаэробного обмена оценивали при внесении в среду олигомицина (1 мкг/мл) и глюкозы (15 ммоль/л) в качестве субстрата. Потребление кислорода регистрировали на лабораторном респирометре АКПМ 1-01Л в пересчете на концентрацию белка, содержание которого оценивали по методу Бредфорда [10].

Активность цитратсинтазы оценивали спектрофотометрически, по изменению оптической плотности среды, содержащей окрашенные продукты реакции деградации 5,5'-ди-тиобис-(2-нитробензойной кислоты) в присутствии ацетил-КоА и оксалоацетата при 412 нм [12].

Активность сукцинатдегидрогеназы оценивали спектрофотометрически в реакции сукцинатзависимого восстановления дихлорфенолиндифенола при добавлении в анализируемую среду ротенона при 600 нм [13].

Содержание АТФ, цитохрома С определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа, применяя видоспецифичные наборы реактивов CloudClone (КНР). Регистрацию результатов анализа производили на микропланшетном ИФА-ридере Infinite F50.

Статистическую обработку проводили с использованием программного комплекса StatPlus 7.0 (AnalystSoft, США). Нормальность распределения данных проверяли тестом Шапиро–Уилка, однородность дисперсий – тестом Левена. Статистически значимые отличия между группами оценивали методом ANOVA. Сравнение с интактной группой животных осуществляли в тесте Даннета. Достоверные отличия между остальными группами определяли с применением пост-теста Тьюки (при нормальном распределении данных) или пост-теста Краскелла–Уоллиса (при распределении данных, отличном от нормального) с последующим парным сравнением в тесте Данна. Критический уровень значимости во всех случаях принимали  $p < 0,05$ . Сравнение регрессионных моделей проводили на основе информационного критерия Акаике и коэффициента детерминации.

**Результаты исследования и их обсуждение.** В ходе исследования было показано, что зона некроза (рис. 1) в случае моделирования фокальной ишемии в среднем составила 32,4% (31,3–34,1%), тогда как в условиях субтотальной ишемии – 23,1% (21,4–24,3%).

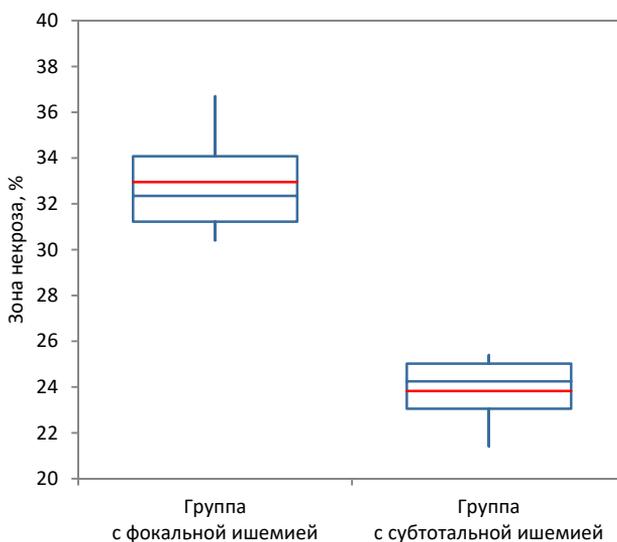


Рис. 1. Значения зоны некроза головного мозга, полученные при моделировании фокальной и субтотальной церебральной ишемии: синяя горизонтальная линия – медианное значение; красная горизонтальная линия – среднее значение

По данным эксперимента, у крыс с субтотальной ишемией интенсивность аэробного дыхания была достоверно ниже на 40,85% ( $p < 0,05$ ), а анаэробного дыхания – выше на 108,97% по сравнению с таковым у животных интактной группы ( $p < 0,05$ ) (таблица). У животных с фокальной ишемией головного мозга показатели аэробного дыхания также были ниже контрольных на 60,41% ( $p < 0,05$ ), а анаэробного дыхания – превышали их на 188,78% ( $p < 0,05$ ). Было также отмечено, что у животных с субтотальной церебральной ишемией активности сукцинатдегидрогеназы и цитратсинтазы были достоверно ниже, чем

у интактных животных, на 21,8% и 36,71% соответственно ( $p < 0,05$ ). У крыс с фокальной ишемией головного мозга снижение активности этих ферментов было более выраженным и составило 59,4% для сукцинатдегидрогеназы и 55,5% для цитратсинтазы ( $p < 0,05$ ). При этом активности обоих ферментов у животных с субтотальной ишемией достоверно превышали аналогичные показатели у крыс с фокальной ишемией, на 48,08% и 29,68% соответственно ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1

**Клеточное дыхание и активность митохондриальных ферментов в супернатанте головного мозга крыс с фокальной и субтотальной церебральной ишемией**

Показатель	Группа животных		
	интактная	с субтотальной ишемией	с фокальной ишемией
Аэробное дыхание, ppm/мин/мг белка	94,3±1,81	55,78±3,76*	37,33±3,67
Анаэробное дыхание, ДрН/мин/мг белка	7,8±0,54	16,3±1,69*	22,53±1,2*
Цитратсинтаза, Ед/мг белка	8,65±0,31	5,48±0,17*	3,85±0,35**
Сукцинатдегидрогеназа, Ед/мг белка	3,33±0,22	2,6±0,22*	1,35±0,13**

*Примечание.* \* – достоверно относительно интактной группы (тест Даннета,  $p < 0,05$ ); # – достоверно относительно группы с субтотальной ишемией (тест Тьюки,  $p < 0,05$ ).

Из анализа концентрации АТФ (рис. 2) было установлено, что у особей с воспроизведенной субтотальной ишемией ее уровень был на 26,9% ( $p < 0,05$ ), а с фокальной – на 60,1% ( $p < 0,05$ ) ниже, чем у крыс интактной группы. Кроме того, уровень АТФ у животных с фокальной церебральной ишемией был на 45,3% ( $p < 0,05$ ) ниже, чем у крыс с субтотальной ишемией.

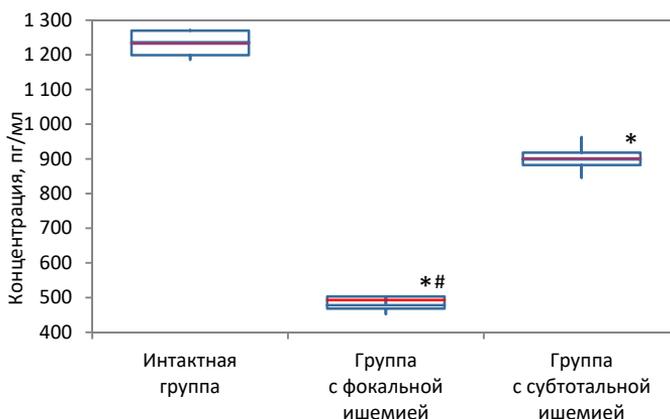


Рис. 2. Концентрация АТФ в супернатанте головного мозга крыс с фокальной и субтотальной церебральной ишемией:

синяя горизонтальная линия – медианное значение;  
красная горизонтальная линия – среднее значение

*Примечание.* \* – достоверно относительно интактной группы (тест Даннета,  $p < 0,05$ ); # – достоверно относительно группы с субтотальной ишемией (тест Тьюки,  $p < 0,05$ ).

При проведении исследования было установлено, что у животных с фокальной и субтотальной церебральной ишемией содержание цитохрома С (рис. 3) было выше на 28,6% и 88,9% ( $p < 0,05$ ) соответственно, чем значение аналогичного показателя у интактной группы крыс. У крыс, которым воспроизводили фокальную ишемию, концентрация цитохрома С превосходила на 46,9% ( $p < 0,05$ ) такую у крыс, которым моделировали субтотальную ишемию.

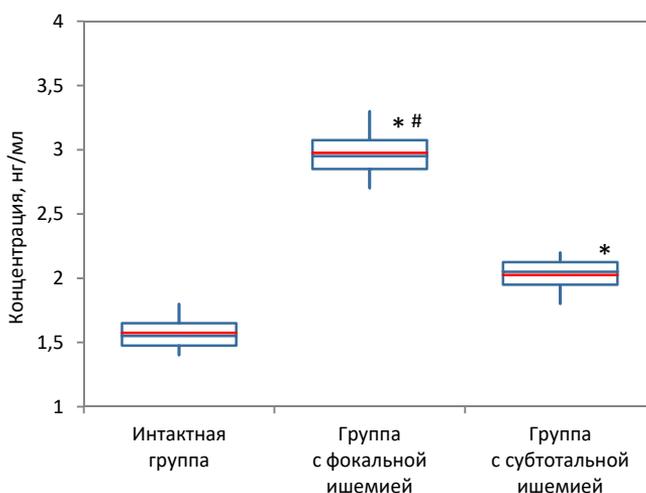


Рис. 3. Концентрация цитохрома С в супернатанте головного мозга крыс с фокальной и субтотальной церебральной ишемией: синяя горизонтальная линия – медианное значение; красная горизонтальная линия – среднее значение

*Примечание.* \* – достоверно относительно интактной группы (тест Даннета,  $p < 0,05$ ); # – достоверно относительно группы с субтотальной ишемией (тест Тьюки,  $p < 0,05$ ).

Проведенный регрессионный анализ позволил установить, что в условиях фокальной ишемии изменение зоны некроза находится в высокой зависимости от изменения активности цитратсинтазы (табл. 2). При субтотальной ишемии зона некроза в наибольшей степени зависит от аэробного дыхания (табл. 3).

Таблица 2

#### Результаты регрессионного анализа для фокальной ишемии

Уравнение зависимости	R <sup>2</sup>	AIC
ЗН = 37,8644 – 0,1317 × Аэробное дыхание, ppm/мин/мг белка	0,0308	6,0440
ЗН = –8,7902 + 1,8531 × Анаэробное дыхание, ДрН/мин/мг белка	0,6477	5,0320
ЗН = 8,5947 + 8,1867 × Цитохром С, нг/мл	0,5529	5,2704
ЗН = 6,7284 + 6,8108 × Цитратсинтаза, Ед/мг белка	0,7551	4,6684
ЗН = 17,2900 + 11,6000 × Сукцинатдегидрогеназа, Ед/мг белка	0,2960	5,7243
ЗН = 43,9570 – 0,0223 × АТФ, пг/мл	0,1560	5,9057

*Примечание.* ЗН – зона некроза; R<sup>2</sup> – коэффициент детерминации; AIC – информационный критерий Акаике.

Таблица 3

#### Результаты регрессионного анализа для субтотальной ишемии

Уравнение зависимости	R <sup>2</sup>	AIC
ЗН = –2,0627 + 0,4641 × Аэробное дыхание, ppm/мин/мг белка	0,9553	2,1014
ЗН = 7,0097 + 1,0316 × Анаэробное дыхание, ДрН/мин/мг белка	0,9499	2,2155
ЗН = 4,4280 + 6,5200 × Цитохром С, нг/мл	0,8331	3,4196
ЗН = –27,6400 + 9,4000 × Цитратсинтаза, Ед/мг белка	0,8081	3,5592
ЗН = 5,6250 + 7,0000 × Сукцинатдегидрогеназа, Ед/мг белка	0,7170	3,9476
ЗН = –6,5276 + 0,0337 × АТФ, пг/мл	0,8332	3,4193

Нарушение мозгового кровообращения, как острое, так и хроническое, остается значимой проблемой современного здравоохранения с высоким уровнем

летальности и инвалидности. Большая медико-социальная и экономическая составляющая данных патологий диктует необходимость поиска новых стратегий их лечения. Одной из таких терапевтических стратегий может являться использование нейропротекторов, действие которых направлено на устранение вторичных механизмов церебрального повреждения в условиях ишемии. Несмотря на потенциальную эффективность применения, концепция нейропротекции не реализовалась в клинической практике. По данным A. Buchan et al., отсутствие трансляционного успеха нейропротекторов, особенно при ишемическом инсульте, может быть связано с выбором слабо релевантной фармакологической мишени, что, в свою очередь, затрудняет проведение доклинических и последующих клинических испытаний [1].

Понятие нейропротекции подразумевает влияние фармакологически активных соединений на вторичные патогенетические механизмы церебрального повреждения, инициируемые после ишемического приступа. Многочисленные исследования посвящены изучению патофизиологической роли и возможности целенаправленной коррекции реакций окислительного стресса, нейровоспаления, апоптоза, ионного дисбаланса, эксайтотоксичности или митохондриальной дисфункции [18].

Вместе с тем одним из наиболее перспективных направлений нейропротекции является воздействие на функциональную активность митохондрий, что в условиях доклинических испытаний позволяет существенно ограничить очаг церебрального инфаркта. Однако митохондриальная дисфункция представляет собой гетерогенное состояние, включающее множество взаимопротекающих процессов: нарушения функционирования дыхательной цепи или ферментов, митохондриальной динамики и митофагии [8]. В связи с этим представляется значимым определить, какой именно митохондриальный процесс или процессы лежат в основе формирования некротической зоны. Выявление таких процессов позволит оптимизировать подходы к митохондриальной нейропротекции, как с использованием существующих препаратов, так и перспективных молекул-кандидатов в лекарства.

Исследование показало, что экспериментальное моделирование фокальной ишемии сопровождается формированием более выраженного некротического очага по сравнению с субтотальной ишемией. В условиях данных патологий отмечается также развитие митохондриальной дисфункции, выражающейся в угнетении аэробного метаболизма, активации анаэробных процессов, снижении активности митохондриальных ферментов и высвобождении проапоптотического цитохрома C.

Проведенный регрессионный анализ показал, что изменение зоны некроза в условиях фокальной ишемии находится в тесной взаимосвязи с активностью цитратсинтазы (непосредственная активность фермента при фокальной ишемии достоверно уменьшалась). Поскольку каталитические свойства цитратсинтазы являются энзиматическим биомаркером новообразования митохондрий, полученные результаты могут отражать зависимость степени деструкции клеток ишемической пенумбры от пула функционально активных митохондрий [2]. Напротив, в условиях субтотальной ишемии изменение зоны церебрального некроза в наибольшей степени зависело от показателя аэробного дыхания, что предполагает определяющую роль функционирования электронтранспортной цепи. Данное исследование показало, что, несмотря на развитие митохондриальной дисфункции при фокальной и субтотальной церебральной ишемии, детальные патофизиологические механизмы этих процессов различаются. В свою очередь, данные

различия могут определять перспективы целенаправленной нейропротекции. При фокальной ишемии головного мозга представляется целесообразным применение средств, стимулирующих образование митохондрий *de novo*, тогда как при субтотальной ишемии предпочтительно использование препаратов, улучшающих функционирование электрон-транспортной цепи митохондрий.

Таким образом, полученные результаты открывают определенные перспективы для целенаправленной нейропротекторной терапии при нарушениях мозгового кровообращения. Например, ресвератрол – природное полифенольное соединение, которое оказывает выраженное активирующее действие на митохондриальный биогенез [11], – предпочтительнее использовать при остром нарушении церебральной гемодинамики. В то же время «метаболические энхансеры», увеличивающие интенсивность клеточного дыхания, например КоQ<sub>10</sub> и его более липофильные аналоги [3], могут оказывать более выраженный терапевтический эффект в условиях хронического нарушения мозгового кровообращения. Следует также отметить, что помимо оптимизации уже существующих нейропротекторных стратегий результаты данного исследования могут быть использованы при разработке новых молекул-кандидатов в лекарства с таргетной митохондриальной активностью.

**Выводы.** 1. Полученные результаты позволяют заключить, что как при фокальной, так и при субтотальной ишемии головного мозга наблюдаются развитие митохондриальной дисфункции и формирование некротических очагов.

2. При фокальной ишемии изменение зоны некроза в большей степени ассоциировано с активностью цитратсинтазы, тогда как при субтотальной ишемии – с активностью анаэробных процессов.

3. Выявленные различия могут быть использованы при выборе релевантной доклинической модели церебральной ишемии для изучения нейропротекторных соединений.

#### Литература/References

1. Buchan A.M., Pelz D.M. Neuroprotection in Acute Ischemic Stroke: A Brief Review. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 2022, vol. 49(6), pp. 741–745. DOI: 10.1017/cjn.2021.223.
2. Chhimpa N., Singh N., Puri N., Kayath H. P. The Novel Role of Mitochondrial Citrate Synthase and Citrate in the Pathophysiology of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2023, vol. 94(s1), pp. S453–S472. DOI: 10.3233/JAD-220514.
3. Duberley K.E., Heales S.J., Abramov A.Y. et al. Effect of Coenzyme Q10 supplementation on mitochondrial electron transport chain activity and mitochondrial oxidative stress in Coenzyme Q10 deficient human neuronal cells. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, vol. 50, pp. 60–63. DOI: 10.1016/j.biocel.2014.02.003.
4. Jiang R.Q., Li Q.Q., Sheng R. Mitochondria associated ER membranes and cerebral ischemia: Molecular mechanisms and therapeutic strategies. *Pharmacological Research*, 2023, vol. 191, 106761. DOI: 10.1016/j.phrs.2023.106761.
5. Jurcau A., Ardelean A.I. Oxidative Stress in Ischemia/Reperfusion Injuries following Acute Ischemic Stroke. *Biomedicines*, 2022, vol. 10(3), p. 574. DOI: 10.3390/biomedicines10030574.
6. Kalogeris T., Baines C.P., Krenz M., et al. Cell biology of ischemia/reperfusion injury. *International Review of Cell and Molecular Biology*, 2012, vol. 298, pp. 229–317. DOI: 10.1016/B978-0-12-394309-5.00006-7.
7. Klemmensen M.M., Borrowman S.H., Pearce C. et al. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative disorders. *Neurotherapeutics*, 2024, vol. 21(1), e00292. DOI: 10.1016/j.neurot.2023.10.002.
8. Li J., Yang D., Li Z. et al. PINK1/Parkin-mediated mitophagy in neurodegenerative diseases. *Ageing Research Reviews*, 2023, vol. 84, 101817. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101817.
9. Mu J., Hao P., Duan H. et al. Non-human primate models of focal cortical ischemia for neuronal replacement therapy. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2023, vol. 43(9), pp. 1456–1474. DOI: 10.1177/0271678X231179544.

10. Orozco-Ibarra M., Aparicio-Trejo O.E., Jiménez-Urbe A.P. et al. Assessment of Kidney Mitochondrial Function by High-Resolution Respirometry, Transmission Electron Microscopy, and Histological Techniques. *Methods in Molecular Biology*, 2023, vol. 2664, pp. 283–308. DOI: 10.1007/978-1-0716-3179-9\_18.

11. Owjifard M., Rahimian Z., Karimi F. et al. Comprehensive review on the neuroprotective potential of resveratrol in ischemic stroke. *Heliyon*, 2024, vol. 10(14), e34121. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e34121.

12. Shepherd D., Garland P.B. The kinetic properties of citrate synthase from rat liver mitochondria. *The Biochemical Journal*, 1969, vol. 114(3), pp. 597–610.

13. Singer T.P., Kearney E.B., Kenney W.C. Succinate dehydrogenase. *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology*, 1973, vol. 37, pp. 189–272. DOI: 10.1002/9780470122822.ch4.

14. Tamura A., Graham D. I., McCulloch J. et al. Focal cerebral ischaemia in the rat: 1. Description of technique and early neuropathological consequences following middle cerebral artery occlusion. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 1981, vol. 1(1), pp. 53–60. DOI: 10.1038/jcbfm.1981.6.

15. Thong-Asa W., Tilokskulchai K. Neuronal damage of the dorsal hippocampus induced by long-term right common carotid artery occlusion in rats. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 2014, vol. 17(3), pp. 220–226.

16. Voronkov A.V., Shabanova N.B., Voronkova M.P. et al. The effect of PIR-4 substance on the necrosis zone in experimental focal cerebral ischemia in rats. *Archiv EuroMedica*, 2018, vol. 8(2), pp. 37–38.

17. Yang J. L., Mukda S., Chen S. D. Diverse roles of mitochondria in ischemic stroke. *Redox Biology*, 2018, vol. 16, pp. 263–275. DOI: 10.1016/j.redox.2018.03.002.

18. Zhao Y., Zhang X., Chen X., et al. Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke: From mechanisms to treatment (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, 2022, vol. 49(2), p. 15. DOI: 10.3892/ijmm.2021.5070.

**РЕВЯКИНА ДАРЬЯ НИКОЛАЕВНА** – студентка VI курса специальности «Медицинская биохимия», Пятигорский медико-фармацевтический институт, Россия, Пятигорск (revyakina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9578-0460>).

**ХАРИТОНОВА ОЛЬГА ВЛАДИМИРОВНА** – кандидат биологических наук, доцент кафедры биологической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт, Россия, Пятигорск (incentra@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7840-9269>).

**ПОЗДНЯКОВ ДМИТРИЙ ИГОРЕВИЧ** – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт, Россия, Пятигорск (pozdniackow.dmitry@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5595-8182>).

**ШАБАНОВА НАТАЛЬЯ БОРИСОВНА** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт, Россия, Пятигорск (vahlushina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7693-5182>).

**ГЕРАЩЕНКО АНАСТАСИЯ ДМИТРИЕВНА** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт, Россия, Пятигорск (anastasia\_gerashchenko@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0294-2926>).

Daria N. REVYAKINA, Olga V. KHARITONOVA, Dmitry I. POZDNYAKOV,  
Natalia B. SHABANOVA, Anastasia D. GERASHCHENKO

#### CHARACTERISTICS OF MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION IN CEREBRAL ISCHAEMIA OF VARIOUS AETIOLOGIES IN THE CONTEXT OF POTENTIAL NEUROPROTECTIVE THERAPY

**Key words:** cerebral ischemia, mitochondrial dysfunction, regression analysis, neuroprotection.

Mitochondrial dysfunction is one of the factors involved in the pathogenesis of cerebral ischaemia. The extent of mitochondrial dysfunction varies considerably depending on the nature of ischaemic damage, which may influence not only the course of the disease but also the success of pharmacotherapy, for example with neuroprotective agents.

**The aim of the study** was to search for relevant quantitative biomarkers of mitochondrial dysfunction in conditions of cerebral ischemia of various origins for rational selection and development of neuroprotective agents.

**Materials and methods.** Cerebral ischemia was modeled in Wistar rats. Focal cerebral ischemia was induced by irreversible right-sided occlusion of the middle cerebral artery. Subtotal ischemia was reproduced by ligation of the right common carotid artery. In 72 hours, the

rats were assessed for changes in the size of the necrosis zone, as well as the intensity of aerobic/anaerobic respiration, the activity of citrate synthase and succinate dehydrogenase, the content of ATP and cytochrome C. The dependence of changes in the necrosis zone on mitochondrial function indicators was assessed during regression analysis.

**Results.** During the study, it was established that formation of a necrotic focus is noted in animals with both focal and subtotal ischemia. At this, in rats with focal ischaemia, the area of cerebral necrosis was larger than in animals with subtotal ischemia. Also, both variants of cerebral ischemia led to the development of mitochondrial dysfunction, which was expressed in a decrease in aerobic metabolism, activation of anaerobic processes, a decrease in the activity of mitochondrial enzymes and the release of pro-apoptotic cytochrome C. The regression equations obtained made it possible to establish that in animals with focal ischemia, the change in the necrosis zone is more dependent on the activity of citrate synthase ( $r^2 = 0.7551$ ; AIC = 4.6684), whereas in rats with subtotal ischemia, formation of the infarction zone depends most on the level of aerobic respiration ( $r^2 = 0.9553$ ; AIC = 2.1014).

**Conclusions.** The results obtained suggest that in conditions of focal ischemia, formation of a necrosis zone is more dependent on the activity of citrate synthase and, accordingly, mitochondrial neoplasms. In subtotal ischemia, cerebral necrosis is closely related to the activity of aerobic metabolic processes. These differences in manifestation of mitochondrial dysfunction can serve as the basis for a rational choice of a preclinical model of cerebral ischemia when investigating new neuroprotective compounds.

---

**DARIA N. REVYAKINA** – 6<sup>th</sup> year Student, Specialty "Medical Biochemistry", Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Russia, Pyatigorsk (revyakinadaria@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9578-0460>).

**OLGA V. KHARITONOVA** – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Department of Biological Chemistry, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Russia, Pyatigorsk (incentra@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7840-9269>).

**DMITRY I. POZDNYAKOV** – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology with a course of Clinical Pharmacology, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Russia, Pyatigorsk (pozdniackow.dmitry@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5595-8182>).

**NATALIA B. SHABANOVA** – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Pharmacology with a course of Clinical Pharmacology, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Russia, Pyatigorsk (vahlushina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7693-5182>).

**ANASTASIA D. GERASHCHENKO** – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Pharmacology with a course of Clinical Pharmacology, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Pyatigorsk, Russia (anastasia\_gerashchenko@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0294-2926>).

---

**Формат цитирования:** Особенности проявлений митохондриальной дисфункции при церебральной ишемии различного генеза в контексте возможной нейропротекторной терапии [Электронный ресурс] / Д.Н. Ревякина, О.В. Харитоновна, Д.И. Поздняков и др. // Acta medica Eurasica. 2026. № 1. С. 34–43. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2026/1/4>. DOI: 10.47026/2413-4864-2026-1-34-43.

Т.С. ЛУТКОВА, Е.М. СПЕРАНСКАЯ,  
Н.П. АНДРЕЕВА, А.В. ИСАЕВА, С.В. ЛЕЖЕНИНА

### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ВТОРИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА С ПРИМЕНЕНИЕМ БАКТЕРИОФАГОВ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

**Ключевые слова:** вторичный иммунодефицит, оценка иммунного статуса, бактериофаги.

Статья посвящена актуальной проблеме практической медицины – вторичным иммунодефицитам. В практике врача первичного звена любой специальности пациенты с вторичными иммунодефицитами встречаются значительно чаще, чем лица с первичными иммунодефицитами, однако диагностируются они крайне редко. На сегодняшний день отсутствует официальный диагноз «вторичный иммунодефицит», что обуславливает гиподиагностику этого состояния и отсутствие унифицированных подходов к его терапии. Известно, что вторичные иммунодефициты развиваются на фоне исходно нормально функционировавшей иммунной системы и могут проявиться в любом возрасте. Важным клиническим признаком вторичного иммунодефицита является повышенная инфекционная заболеваемость, обусловленная снижением числа и/или функциональной активности клеток иммунной системы. Наиболее часто вторичные иммунодефициты проявляются респираторными заболеваниями с поражением верхних дыхательных путей и формированием очагов хронической инфекции: назофарингитов, риносинуситов, отитов, тонзиллитов. Вирусные инфекции угнетают преимущественно клеточное звено иммунитета, снижая активность CD4-лимфоцитов, и вызывают дисбаланс цитокинов. Частое, иногда необоснованное назначение антибиотиков приводит к нарушению микрофлоры кишечника, что может усугублять течение вторичного иммунодефицита. В статье рассмотрены основные причины развития вторичных иммунодефицитов, представлены клиническая классификация и общие подходы к ведению пациентов. Показана значимость клинико-лабораторного обследования для уточнения пораженного звена иммунитета. В динамике терапии пациента проанализированы иммунологические показатели и данные микробиологического исследования кала. Описан клинический случай пациента с вторичным иммунодефицитом, демонстрирующий эффективность терапии с применением бактериофагов.

Достижения современной медицины обусловили значительный прогресс в диагностике и лечении аутоиммунных, аллергических и даже онкологических заболеваний. На сегодняшний день данные патологии в большинстве своем не являются фатальными: в 70–80% случаев, в зависимости от характера нарушений функций органов и систем, удастся добиться выздоровления или стабильной ремиссии [8, 13].

Тем не менее в реальной клинической практике нередко наблюдения, когда даже адекватная терапия обеспечивала лишь кратковременное улучшение состояния здоровья больных или вовсе не приводила к выздоровлению [20]. Например, улучшение состояния после санации очагов инфекции сохраняется недолго, курсы терапии пневмонии, кишечного лямблиоза, а также хеликобактериоза могут не приводить к полному выздоровлению даже пациентов молодого и среднего возраста, а у детей и лиц пожилого и преклонного возраста нередко наблюдается ухудшение течения болезни. Очевидно, что во многих случаях в основе безуспешной терапии лежит недостаточность работы иммунной системы. Такие состояния в клинической практике называются вторичными

иммунодефицитами (ВИД). Именно недооценка нарушений в иммунной системе может быть той самой причиной, которая не позволяет врачу достичь желаемого результата в лечении пациента [13, 15, 16, 18].

В клинической иммунологии под ВИД понимают нарушение того или иного звена иммунного ответа или комбинацию дефектов нескольких звеньев [8, 13]. Так, ВИД может проявляться снижением количественных и/или функциональных показателей работы иммунной системы, что приводит к нарушению защиты организма от патологической микрофлоры и повышению инфекционной заболеваемости. Важно понимать, что ВИД не являются следствием генетических дефектов иммунной системы, однако всегда существует необходимость уточнения причин для успешного устранения данной проблемы [13, 16]. Вторичная иммунологическая недостаточность (ВИН) часто развивается в результате неблагоприятного воздействия факторов внешней среды, а также приобретенных в процессе жизни различных хронических заболеваний, основой для формирования которых можно считать хронические очаги инфекции, способствующие нарушению работы нормальной иммунной системы [5, 6, 13, 21].

Формирование ВИД в значительной степени определяется генетической предрасположенностью к нарушению работы иммунитета [6, 9]. В большинстве случаев симптомы ВИД начинаются с повторных инфекций, вызванных такими условно патогенными микроорганизмами, как вирусы, бактерии и грибы. Среди вирусов преобладают инфекция простого и опоясывающего герпеса, цитомегаловирус и вирус Эпштейна–Барр. Золотистый стафилококк является частой бактериальной инфекцией, способной вызвать гнойное поражение кожи и слизистых оболочек [13, 16]. Грибковые инфекции нередко поражают кожу, могут проявляться в виде кандидоза полости рта, аспергиллеза дыхательной системы, вагинита. Высокая распространенность сахарного диабета, заболеваний щитовидной железы, особенно гипотиреоза, а также органических и системных аутоиммунных болезней, заболеваний почек, пищеварительной системы и, наконец, злокачественных новообразований многих органов, кожи, болезни крови обуславливают такую частую патологию, как ВИД [5, 13, 18, 21]. Безусловно, не только сами заболевания, но и в ряде случаев необходимая проводимая терапия могут усугублять уже имеющиеся нарушения в иммунном ответе. Так, дополнительно ослабляют иммунную защиту лучевая и химиотерапия, оперативное лечение, длительное применение иммуносупрессантов, антибиотиков, глюкокортикоидных гормонов. Хронический стресс всегда сопровождается повышением уровня гормона надпочечников кортизола, который создает дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, тем самым нарушая иммунный ответ. Такие вредные привычки, как курение, наркомания, злоупотребление алкоголем, и ВИЧ-инфекция подавляют иммунный ответ, уничтожая очень важные клетки иммунной системы – Т-хелперы [11, 13, 15, 18].

Доказано также, что чрезмерная инсоляция и/или длительное пребывание пациента в условиях пониженной температуры воздуха, даже в помещении, истощает клеточное звено иммунитета. В системе врожденного иммунитета происходит снижение фагоцитарной активности, проявляющееся в виде нарушения поглотительной способности фагоцитами антигенов бактерий, вирусов, поврежденных собственных клеток, участвующих в иммунном ответе.

В клинической практике используется классификация ВИН по нозологическому признаку [8]:

1) ВИН при инфекционных заболеваниях, вызванных вирусами, бактериями, грибами, гельминтами и т.д.;

- 2) ВИН при лечении различными препаратами и процедурами;
- 3) ВИН при хирургических вмешательствах, травмах, ожогах;
- 4) ВИН при стрессе;
- 5) ВИН при опухолевом росте;
- 6) ВИН при удалении или поражении органов иммунной системы;
- 7) ВИН при нарушениях обмена веществ, питания, недостатке витаминов, эндокринных заболеваниях;
- 8) возрастные отклонения иммунореактивности.

Среди дисфункций иммунной системы выделяют «физиологические», или возрастные, иммунодефициты, встречающиеся в определенные периоды жизни: ранний детский и пожилой возраст. Например, у новорожденных, особенно недоношенных детей, формирование дисфункций иммунной системы обусловлено возрастной незрелостью и незавершенностью функций гуморального и клеточного иммунитета, а также снижением способности к выработке специфических антител, клинически проявляющихся повышенной восприимчивостью к инфекциям [15, 16]. В периоде новорожденности (28 дней) защита ребенка от инфекций зависит в основном от содержания в крови материнских антител, поступающих к плоду лишь в последние три месяца беременности, поэтому недоношенные дети чаще подвержены инфекциям. Причинами ВИН у детей могут быть также внутриутробная гипотрофия и гипоксия плода, инфицирование вирусами, родовая травма, резус-конфликт, гемолитическая болезнь новорожденного и др. К 4–6 месяцам отмечается ослабление пассивного гуморального иммунитета ребенка, тогда как приобретенный иммунитет еще не сформирован. От 1 до 3 лет у детей происходит переключение синтеза антител класса IgM на класс IgG. Дети по-прежнему остаются восприимчивыми и склонными к повторным вирусным и бактериальным заболеваниям респираторного тракта, но к концу второго года жизни уровень иммуноглобулинов у них существенно повышается: содержание IgM и IgG составляет уже около 80% от значений у взрослых, а IgA – около 40%. В периферической крови у них сохраняется абсолютный и относительный физиологический лимфоцитоз. В последующие четыре года жизни ребенка отмечаются низкие показатели функциональной активности слизистого (мукозального) иммунитета, когда содержание sIgA в слюне, назальных секретах в 4–5 раз ниже, чем у взрослых. В результате плановой вакцинации и перенесенных инфекционных заболеваний у детей после 4–6 лет повышается активность клеточного и гуморального иммунитета. Однако в этом возрасте возрастает риск развития хронических заболеваний, чаще обусловленных поздней диагностикой и несвоевременным назначением адекватной терапии. В то же время формирование иммунологической дисфункции может быть связано с неоправданными назначениями антибиотиков, противовирусных и других лекарственных препаратов. Для детей младшего школьного возраста характерно активное созревание иммунологической защиты, уровни сывороточных IgM и IgG приближаются к значениям таковых у взрослых, но уровень IgA все еще остается более низким. Недостаточность мукозального иммунитета способствует возникновению частых простудных заболеваний и ОРВИ. В периоде старшего школьного возраста и гормональной перестройки детского организма (12–15 лет) происходит активное созревание иммунной системы, повышается секреция половых гормонов, что может стать причиной снижения клеточных механизмов иммунитета. В этом возрасте дети и подростки впервые могут приобретать негативно влияющие на иммунитет вредные привычки (курение, употребление алкоголя, наркотиков).

У лиц пожилого и старческого возраста часто встречаются рецидивирующие инфекционно-воспалительные заболевания, обусловленные инволюцией тимуса и снижением секреции его гормонов. На фоне уменьшения числа Т-лимфоцитов с фенотипом CD3+, CD4+, В-лимфоцитов (CD19+) и функциональной активности комплемента повышается уровень сывороточного IgA и циркулирующих иммунных комплексов [1, 3, 10].

Во всех случаях диагностика ВИД осуществляется на основании комплексной оценки жалоб, анамнеза, клинической картины и данных лабораторного обследования больного [14, 16]. В то же время в иммунограмме пациента могут отсутствовать выраженные специфические и стабильные нарушения, что не исключает ВИД. Поэтому для облегчения диагностики на первом этапе практическому врачу любой специальности для лабораторной диагностики ВИН рекомендовано использовать простые, доступные для любого медицинского учреждения, но в то же время информативные методы, такие, например, как гемограмма, в которой можно выявить снижение содержания форменных элементов периферической крови, определить уровни сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG). Так как повышенная инфекционная заболеваемость с клиникой затяжных, вялотекущих процессов характерна также и для пациентов с первичными иммунодефицитами, больным с ВИД рекомендуется консультация врача аллерголога-иммунолога для определения показаний дополнительного обследования и назначения иммунотерапии [8, 17]. Иммунотропная терапия может включать специфические и неспецифические методы коррекции иммунного ответа с использованием препаратов химической или биологической природы, обладающих способностью восстанавливать нарушенный иммунный ответ [2, 5, 6, 11, 17, 21]. Специфические методы направлены на регуляцию иммунного ответа в отношении только определенного антигена или конкретных групп антигенов. К ним относятся вакцинация, введение специфических иммуноглобулинов, сывороток, бактериофагов [6, 17, 20]. Неспецифические методы ориентированы на неспецифическую коррекцию дисфункций иммунной системы путем включения иммуномодулирующих препаратов [7, 18, 20].

Нами проведен анализ следующего клинического наблюдения.

**Клиническое наблюдение.** Пациент Я., 1989 г.р. Из анамнеза жизни известно, что он в 2022 г. переболел двусторонней внебольничной пневмонией в тяжелой форме. В период с 2022 по декабрь 2023 г. отмечает частоту перенесенных ОРВИ до 5–8 раз в год, обострение хронического тонзиллита 2–3 раза в год, преимущественно в межсезонье. В январе 2024 г. пациент обратился в частный медицинский центр «Медитрина» г. Новочебоксарск к врачу – иммунологу-аллергологу с жалобами на быструю утомляемость (даже после небольшой физической нагрузки), отсутствие ощущения отдыха (даже после полноценного ночного сна), частые беспричинные головные боли, сонливость в дневное время суток и, наоборот, бессонницу ночью, снижение памяти и способности концентрироваться на работе, першение и боль в горле в течение последних трех лет.

В общем анализе крови у пациента были отмечены анемия легкой степени тяжести (гемоглобин до 119 г/л), умеренная лейкопения до  $3,80 \times 10^9$ /л, нейтропения до 33%, относительный лимфоцитоз до 55,0%. В общем анализе мочи изменений не выявлено. В посеве отделяемого зева на микрофлору выделен *Staphylococcus aureus* –  $10^3$  КОЕ/мл, чувствительность к антибиотикам:

«Амикацин R» (R – ретард. – *Авт.*), «Бензилпенициллин R», «Клиндамицин S» (S – от англ. Susceptible – чувствительный. – *Авт.*), «Линезолид S», «Тетрациклин R», «Триметоприм-сульфаметоксазол S», «Хлорамфеникол S», «Цефокситин S», «Эритромицин S». Чувствительность к бактериофагам: «(Секстафаг) пиобактериофаг поливалентный R», «Интести-фаг R», «Пиобактериофаг комплексный S» (S – от лат. Streptococcus – препарат содержит специфические бактериофаги, активные против стрептококков (*Streptococcus pyogenes*). – *Авт.*), «Стафилококковый фаг R» (R – резистентный. – *Авт.*).

При обследовании в дуоденальном содержимом обнаружены большое количество дрожжевых грибов, цисты лямблий. Пациент проконсультирован эндокринологом (установлен диагноз: диффузный зоб 1-й степени), осмотрен отоларингологом (верифицирован диагноз: хронический тонзиллит, хронический фарингит). По результатам осмотра пациенту рекомендованы биохимический анализ крови, микробиологическое исследование кала, исследование иммунного статуса, консультация врача-гастроэнтеролога, врача-терапевта, проведение УЗИ органов брюшной полости.

В микробиологическом исследовании кала, выполненном дважды до лечения (19.01.2024 и 27.01.2024), выявлены снижение количества лактобактерий, рост дрожжевых грибов *Candida albicans*, *Klebsiella pneumoniae*, *E.coli* (гемолитические) –  $10^5$  КОЕ/г (табл. 1).

Таблица 1

Микробиологическое исследование кала до лечения, КОЕ/г

Название теста	Референтные значения	Результат (19.01.2024)	Результат (27.01.2024)
Бифидобактерии	$10^9-10^{10}$	$10^9$	$10^9$
Лактобактерии	$10^7-10^8$	$10^5$	менее $10^4$
Бактероиды	$10^9-10^{10}$	$10^9$	$10^9$
Клостридии	$< 10^5$	$< 10^5$	$< 10^5$
Дрожжевые грибы	$< 10^5$	<i>Candida albicans</i> $10^7$	<i>Candida albicans</i> $10^7$
Типичные <i>E.coli</i> (ферментирующие лактозу)	$10^7-10^8$	$10^7$	$10^5$
<i>E.coli</i> (гемолитические)	–	–	$10^5$
<i>E.coli</i> (лактозонегативные)	$< 10^5$	$< 10^5$	$< 10^6$
Другие условно-патогенные энтеробактерии	$< 10^4$	<i>Klebsiella pneumoniae</i> $10^6$	<i>Klebsiella pneumoniae</i> $10^6$
Неферментирующие бактерии	$< 10^4$	$< 10^4$	$< 10^4$
Стафилококки (сапрофитный, эпидермальный)	$< 10^4$	$< 10^4$	$< 10^4$
Золотистый стафилококк ( <i>Staphylococcus aureus</i> )	–	–	–
Энтерококк	$10^5-10^8$	$10^7$	$10^6$
Патогенные бактерии семейства кишечных	–	Возбудители кишечных инфекций ( <i>Shigella</i> spp. и <i>Salmonella</i> spp.) не обнаружены	Возбудители кишечных инфекций ( <i>Shigella</i> spp. и <i>Salmonella</i> spp.) не обнаружены

В исследовании иммунного статуса, выполненного 27.01.2024, отмечались абсолютная лейкоцитопения, нейтропения, снижение относительного числа CD3-клеток, абсолютного и относительного числа CD4- и CD16-лимфоцитов, снижение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 до 0,65 (табл. 2).

Таблица 2

## Исследование иммунного статуса до лечения

Наименование	Норма	Результат
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Взрослые	3,80
Миелоциты, %	Общая норма	0
Метамиелоциты, %	Общая норма	0
Нейтрофилы палочкоядерные, %	Взрослые	2,00
Нейтрофилы сегментоядерные, %	Взрослые	33,00
Эозинофилы, %	Взрослые	3,00
Базофилы, %	Общая норма	0
Лимфоциты, %	Взрослые	55,00
Моноциты, %	Взрослые	7,00
Плазматические клетки, %	Общая норма	0
Фагоцитарный индекс, %	Общая норма	64,70
Фагоцитарное число, лат. част.		2,36
CD3, % (Т-лимфоцитов)	Общая норма	50,00
CD3, $\times 10^9/\text{л}$ (Т-лимфоцитов)	Общая норма	1,05
CD4, % (Т-хелперы)	Взрослые	20,00
CD4, $\times 10^9/\text{л}$ (Т-хелперы)	Взрослые	0,42
CD8, % (Т-цитотоксические)	Взрослые	31,00
CD8, $\times 10^9/\text{л}$ (Т-цитотоксические)	Взрослые	0,65
CD20, % (В-лимфоциты)	Взрослые	9,00
CD20, $\times 10^9/\text{л}$ (В-лимфоциты)	Взрослые	0,19
CD16, % (NK-клетки)	Взрослые	4,00
CD16, $\times 10^9/\text{л}$ (NK-клетки)	Взрослые	0,08
CD4/CD8	Взрослые	0,65
IgA, г/л	Взрослые	2,49
IgM, г/л	Взрослые	0,68
IgG, г/л	Взрослые	10,19
ЦИК, Ед.	Общая норма	50,00

По данным проведенного специалистами обследования, у пациента были выявлены многочисленные очаги хронической инфекции, вероятно, послужившие развитию основного заболевания. Врач – иммунолог-аллерголог на основании жалоб пациента на повышенную утомляемость, факта перенесенной двусторонней внебольничной пневмонии в тяжелой форме в 2022 г., случаев заболевания острой респираторной вирусной инфекцией 5–8 раз в год, обострения хронического тонзиллита 2–3 раза в год, а также результатов микробиологического исследования кала от 27.01.2024 (табл. 1), исследования иммунного статуса от 27.01.2024 (табл. 2) выставил следующие диагнозы:

Основной диагноз: D89.9 – нарушения, вовлекающие иммунный механизм, уточненное. Осложнения основного диагноза отсутствуют.

Конкурирующий диагноз: K63.8 – другие уточненные болезни кишечника (дисбактериоз кишечника, обусловленный снижением лактобактерий и ростом условно-патогенной микрофлоры кишечника).

Фоновые диагнозы: J31.1. – хронический назофарингит, J35.0 – хронический тонзиллит.

Сопутствующий диагноз: E04.0 – нетоксический диффузный зоб 1-й степени.

С учетом выявленной патологии терапию пациента проводили совместно с участием специалистов: гастроэнтеролога, отоларинголога, невролога, эндокринолога и психолога. Иммунотерапия включала рекомендации по оптимизации образа жизни (соблюдение режима сна и прогулок, выполнение комплекса утренней гимнастики), а также медикаментозную терапию с целью санации очагов инфекции в ЛОР-органах и ЖКТ и коррекцию дисфункции клеточного и мукозального иммунитета.

Лечение пациента проводилось в два этапа. На первом этапе рекомендовали диету с исключением рафинированных, легкоусвояемых углеводов в виде сахара, конфет, мучных изделий. Для элиминации патогенной флоры носоглотки и кишечника врач – аллерголог-иммунолог совместно с врачом-отоларингологом назначали бактериофаги интраназально после еды и per os до еды («Пиобактериофаг комплексный») кратностью 2–3 раза в день курсом до 10 дней. Для стабилизации микрофлоры кишечника пациент получал «Споробактерин», предварительно разведенный в 1 столовой ложке воды, по 20 капель 2 раза в день за 30 мин до еды в течение 2 недель, а также «Линекс Форте» по 1 табл. (60 мг) 3 раза в день курсами с интервалом приема до 1,5 мес. в течение 6 мес.

На втором этапе лечения больному была проведена иммунотерапия следующими препаратами: «Имудон» – по 1 табл. 3 раза в день за 1 ч до или после еды в течение 10 дней, «Полиоксидоний» – 6 мг внутримышечно № 5, «Вобэнзим» – по 1 табл. 3 раза в день за 40 мин до еды, запивая 1 стаканом теплой воды, в течение 1 месяца.

По завершении терапии пациенту было выполнено повторное бактериологическое исследование кала на дисбактериоз. Оценка динамики анализов проведена через 9 месяцев в связи с частыми отъездами пациента в другие регионы. В общем анализе крови от 19.10.2024 отмечено увеличение уровня гемоглобина до 125 г/л. Результаты микробиологического исследования кала и оценки иммунного статуса после лечения представлены в табл. 3.

Таблица 3

Сравнительные показатели микробиологического исследования кала до и после лечения, КОЕ/г

Название теста	Референтные значения	Результат до лечения (27.01.2024)	Результат после лечения (19.10.2024)
Бифидобактерии	$10^9-10^{10}$	$10^9$	$10^9$
Лактобактерии	$10^7-10^8$	$< 10^4$	$10^7$
Бактероиды	$10^9-10^{10}$	$10^9$	$10^9$
Клостридии	$< 10^5$	$< 10^5$	$< 10^5$
Дрожжевые грибы	$< 10^4$	<i>Candida albicans</i> $10^7$	$< 10^4$
Типичные E.coli (ферментирующие лактозу)	$10^7-10^8$	$10^5$	$10^8$
E.coli (гемолитические)	–	$10^5$	–
E.coli (лактозонегативные)	$< 10^5$	$< 10^6$	$< 10^5$
Другие условно-патогенные энтеробактерии	$< 10^4$	<i>Klebsiella pneumoniae</i> $10^6$	<i>Klebsiella pneumoniae</i> $10^4$
Неферментирующие бактерии	$< 10^4$	$< 10^4$	$< 10^4$

Окончание табл. 3

Название теста	Референтные значения	Результат до лечения (27.01.2024)	Результат после лечения (19.10.2024)
Стафилококки (сапрофитный, эпидермальный)	$< 10^4$	$< 10^4$	$< 10^4$
Золотистый стафилококк ( <i>Staphylococcus aureus</i> )	–	–	–
Энтерококк	$10^5$ – $10^8$	$10^6$	$10^7$
Патогенные бактерии семейства кишечных	–	Возбудители кишечных инфекций ( <i>Shigella</i> spp. и <i>Salmonella</i> spp.) не обнаружены	Возбудители кишечных инфекций ( <i>Shigella</i> spp. и <i>Salmonella</i> spp.) не обнаружены

При оценке клинического статуса также была зафиксирована положительная динамика состояния больного. Пациент за последние 6 месяцев дважды переболел ОРВИ в легкой форме. В иммунограмме отмечены увеличение до нормы числа лейкоцитов, сегментоядерных нейтрофилов, значительное улучшение показателей Т-клеточного звена иммунитета и иммунорегуляторного индекса до 0,89 при норме от 1,0 до 2,5 (табл. 4).

Таблица 4

Показатели исследования иммунного статуса после лечения

Наименование	Норма		Результат
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	Взрослые	4,30	4–8,8
Миелоциты, %	Общая норма	0	0–0
Метамиелоциты, %	Общая норма	0	0–0
Нейтрофилы палочкоядерные, %	Взрослые	3,00	1–6
Нейтрофилы сегментоядерные, %	Взрослые	51,00	45–70
Эозинофилы, %	Взрослые	4,00	0–5
Базофилы, %	Общая норма	0	0–1
Лимфоциты, %	Взрослые	54,00	18–40
Моноциты, %	Взрослые	6,00	2–9
Плазматические клетки, %	Общая норма	0	0–0
Фагоцитарный индекс, %	Общая норма	65,40	40–80
Фагоцитарное число, лат. част.		2,80	2,0–4,0
CD3, % (Т-лимфоциты)	Общая норма	52,00	55–80
CD3, $\times 10^9$ /л (Т-лимфоциты)	Общая норма	1,00	0,9–2,2
CD4, % (Т-хелперы)	Взрослые	25,00	35–65
CD4, $\times 10^9$ /л (Т-хелперы)	Взрослые	0,63	0,6–1,9
CD8, % (Т-цитотоксические)	Взрослые	28,00	12–30
CD8, $\times 10^9$ /л (Т-цитотоксические)	Взрослые	0,54	0,3–0,8
CD20, % (В-лимфоциты)	Взрослые	11,00	5–15
CD20, $\times 10^9$ /л (В-лимфоциты)	Взрослые	0,41	0,1–0,5
CD16, % (NK-клетки)	Взрослые	7,00	8–30
CD16, $\times 10^9$ /л (NK-клетки)	Взрослые	0,18	0,16–0,63
CD4/CD8	Взрослые	0,89	1,0–2,5
IgA	Взрослые	2,35	0,9–5,0
IgM	Взрослые	0,82	0,7–3,7
IgG	Взрослые	11,25	9,0–20,0
ЦИК	Общая норма	50,00	0–120

**Обсуждение.** Применение бактериофагов является эффективным терапевтическим способом борьбы с патогенными микроорганизмами в условиях

растущей устойчивости к антибиотикам [12, 19]. Благодаря способности бактериофагов активировать фагоцитоз и повышать метаболическую активность нейтрофилов, в клинической практике становится возможным предотвращение рецидивов инфекции и хронизации воспалительного процесса, что особенно актуально при лечении хронических воспалительных заболеваний на фоне иммуносупрессивных состояний и бактерионосительства [4]. Клиническое наблюдение за пациентом с ВИД показало, что на фоне повторяющихся обострений очагов хронической инфекции, часто вызванных резистентными к антибиотикам бактериями, применение бактериофагов может быть успешно использовано в качестве дополнительных и альтернативных методов лечения. Терапия современными иммуномодулирующими препаратами «Имудон» и «Полиоксидоний» также способствует улучшению клинико-лабораторных показателей в рамках комплексной терапии.

**Выводы.** Успешная иммунореабилитация пациентов с ВИД имеет ключевое значение в современной клинической практике врачей различных специальностей, поскольку правильный подход позволяет снизить риск преждевременной инвалидизации большой группы пациентов. Выявление вторичных иммунодефицитных состояний и их своевременная коррекция позволяют существенно улучшить результаты лечения и качество жизни пациентов.

#### Литература

1. Акимкин В.Г., Дарбеева О.С., Колков В.Ф. Бактериофаги: исторические и современные аспекты их применения: опыт и клинические перспективы // Клиническая практика. 2010. № 4(4). С. 48–54.
2. Акимкин В.Г., Ефименко Н.А. Использование бактериофагов в практике лечения различных патологий хирургического и терапевтического профиля: методические рекомендации. М.: НМЦ ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко, 1998. 45 с.
3. Антибиотикоассоциированная диарея: современное состояние проблемы / Д.В. Пилиев, С.И. Ачкасов, Т.К. Корнева, О.И. Сушков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. Т. 24, № 6. С. 54–62.
4. Бактериофаги и иммунная система макроорганизма / И.А. Иванова, А.А. Труфанова, А.В. Филиппенко и др. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2019. № 6. С. 79–85. DOI: 10.36233/0372-9311-2019-6-79-85.
5. Бехтерева М.К., Иванова В.В. Место бактериофагов в терапии инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта // Consilium medicum. Педиатрия. 2014. № 2. С. 35–40.
6. Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (утв. главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 06.11.2011) [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс: сайт. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_126013](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_126013) (дата обращения: 20.08.2025).
7. Препараты бактериофагов: краткий обзор современного состояния и перспектив развития / И.В. Красильников, К.А. Лыско, Е.В. Отрашевская, А.К. Лобастова // Сибирский медицинский журнал. 2011. Т. 26, № 2-2. С. 33–37.
8. Хаитова Р.М., Атауллаханова Р.И., Шульженко А.Е. Иммуноterapia: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 768 с.
9. Bjarnsholt T. The role of bacterial biofilms in chronic infections. *APMIS*, 2013, vol. 121, iss. s136, pp. 1–51. DOI: 10.1111/apm.12099.
10. Chanishvili N. Phage therapy – history from Twort and d'Herelle through Soviet experience to current approaches. *Adv Virus Res.*, 2012, vol. 83, pp. 3–40. DOI: 10.1016/B978-0-12-394438-2.00001-3.
11. Chinen J., Shearer W.T. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol.*, 2010, vol. 125(2), pp. S195–203. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.08.040.
12. Furfaro L.L., Payne M.S., Chang B.J. Bacteriophage Therapy: Clinical Trials and Regulatory Hurdles. *Front Cell Infect Microbiol.*, 2018, vol. 8, pp. 376. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00376.
13. Grammatikos A., Bright P., Bhatnagar R., Johnston S. How to investigate a suspected immune deficiency in adults. *Respir Med.*, 2020, vol. 171, 106100. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106100.
14. Kucharewicz-Krukowska A., Slopek S. Immunogenic effect of bacteriophage in patients subjected to phage therapy. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*, 1987, vol. 35(5), pp. 553–561.

15. Lear S., Condliffe A. Respiratory infection and primary immune deficiency – what does the general physician need to know? *J R Coll Physicians Edinb.*, 2014, vol. 44(2), pp. 149–155. DOI: 10.4997/JRCPE.2014.214.
16. Lee A.Y., Gray P.E. Evaluating for immunodeficiency in children with recurrent infection. *Aust Fam Physician.*, 2014, vol. 43(9), pp. 629–632.
17. Oliveira H., Sillankorva S., Merabishvili M. et al. Unexploited opportunities for phage therapy. *Front Pharmacol.*, 2015, vol. 6, p. 180. DOI: 10.3389/fphar.2015.00180.
18. Perez E. Future of Therapy for Inborn Errors of Immunity. *Clin Rev Allergy Immunol.*, 2022, vol. 63(1), pp. 75–89. DOI: 10.1007/s12016-021-08916-8.
19. Strathdee S.A., Hatfull G.F., Mutalik V.K. et al. Phage therapy: From biological mechanisms to future directions. *Cell.*, 2023, vol. 186(1), pp. 17–31. DOI: 10.1016/j.cell.2022.11.017.
20. Viertel T.M., Ritter K., Horz H.P. Viruses versus bacteria–novel approaches to phage therapy as a tool against multidrug-resistant pathogens. *J Antimicrob Chemother.*, 2014, vol. 69(9), pp. 2326–2336. DOI: 10.1093/jac/dku173.
21. Weber-Dabrowska B., Zimecki M., Kruzel M. et al. Alternative therapies in antibiotic-resistant infection. *Adv Med Sci.*, 2006, vol. 51, pp. 242–244.

---

**ЛУТКОВА ТАТЬЯНА СЕРГЕЕВНА** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (lts21@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2368-5084>).

**СПЕРАНСКАЯ ЕКАТЕРИНА МИХАЙЛОВНА** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (ne28@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0946-3434>).

**АНДРЕЕВА НАТАЛИЯ ПЕТРОВНА** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры организации здравоохранения и информационных технологий, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (Nataliutt@ya.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1989-3334>).

**ИСАЕВА АЛЛА ВАСИЛЬЕВНА** – ассистент кафедры поликлинической терапии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (alushta111@mail.ru).

**ЛЕЖЕНИНА СВЕТЛАНА ВАЛЕРЬЕВНА** – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой организации здравоохранения и информационных технологий в медицине, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (svl-8@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1034-198X>).

---

Tatiana S. LUTKOVA, Ekaterina M. SPERANSKAYA,  
Natalia P. ANDREEVA, Alla V. ISAEVA, Svetlana V. LEZHENINA

#### THE EFFECTIVENESS OF SECONDARY IMMUNODEFICIENCY THERAPY USING BACTERIOPHAGES: A CLINICAL CASE

**Key words:** secondary immunodeficiency, assessment of immune status, bacteriophages.

The article is devoted to an urgent problem of practical medicine – secondary immunodeficiencies. In the practice of a primary care physician of any specialty, patients with secondary immunodeficiencies are much more common than those with primary immunodeficiency, but they are extremely rarely diagnosed. To date, there is no official diagnosis "secondary immunodeficiency", which explains why this condition is underdiagnosed and why there are no standardized approaches to its treatment. Secondary immunodeficiencies are known to develop in individuals whose immune systems were initially functioning normally and can manifest at any age. An important clinical sign of secondary immunodeficiency is an increased susceptibility to infectious diseases, caused by a reduction in the number and/or functional activity of immune system cells. Secondary immunodeficiencies most commonly manifest by respiratory diseases affecting the upper respiratory tract, formation of foci of chronic infection: nasopharyngitis, rhinosinusitis, otitis media, tonsillitis. Viral infections mainly inhibit the cellular component of the immune system, reducing the activity of CD4-lymphocytes, and cause an imbalance of cytokines. Frequent, sometimes unjustified prescribing of antibiotics leads to disruption of the intestinal microflora, which can worsen the course of secondary immunodeficiency. The article examines the main causes of secondary immunodeficiency, clinical classification and general approaches to patient management. The importance of a clinical and laboratory examination to clarify the affected link of immunity is shown. As part of the patient's treatment, immunological parameters and the results of microbiological stool tests were analyzed. A clinical case of a patient with secondary immunodeficiency is described, demonstrating the effectiveness of therapy using bacteriophages.

## References

1. Akimkin V.G., Darbeeva O.S., Kolkov V.F. *Bakteriofagi: istoricheskie i sovremennye aspekty ikh primeniya: opyt i klinicheskie perspektivy* [Bacteriophages: historical and modern aspects of their use: experience and clinical prospects]. *Klinicheskaya praktika*, 2010, no. 4(4), pp. 48–54.
2. Akimkin V.G., Efimenko N.A. *Ispol'zovanie bakteriofagov v praktike lecheniya razlichnykh patologii khirurgicheskogo i terapevticheskogo* [The use of bacteriophages in the practice of treating various pathologies of a surgical and therapeutic profile]. Moscow, 1998, 45 p.
3. Piliev D.V., Achkasov S.I., Korneva T.K., Sushkov O.I. *Antibiotiko-assotsirovannaya diareya: sovremennoe sostoyaniye problemy* [Antibiotic-associated diarrhea: current state of the problem]. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 2014, vol. 24, no. 6, pp. 54–62.
4. Ivanova I.A., Trufanova A.A., Filippenko A.V. et al. Omel'chenko *Bakteriofagi i immunnaya sistema makroorganizma* [Bacteriophages and the immune system of the macroorganism]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*, 2019, no. 6, pp. 79–85. DOI: 10.36233/0372-9311-2019-6-79-85.
5. Bekhtereva M.K., Ivanova V.V. *Mesto bakteriofagov v terapii infektsionnykh zabolevaniy zheludochno-kishechnogo trakta* [Place of bacteriophages in the therapy of infectious diseases of the gastrointestinal tract]. *Consilium medicum. Pediatriya*, 2014, no. 2, pp. 35–40.
6. *Natsional'naya kontseptsiya profilaktiki infektsii, svyazannykh s okazaniem meditsinskoi pomoshchi (utv. glavnym gosudarstvennym sanitarnym vrachom RF 06.11.2011)* [The national concept of prevention of infections associated with the provision of medical care (approved by Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation 06.11.2011)]. Available at: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_126013/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_126013/) (Accessed Date: 2025, Aug. 20).
7. Krasil'nikov I.V., Lysko K.A., Otrashesvskaya E.V., Lobastova A.K. *Preparaty bakteriofagov: kratkii obzor sovremennogo sostoyaniya i perspektiv razvitiya* [Bacteriophage preparations: a brief overview of the current state and development prospects]. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*, 2011, vol. 26, no. 2, iss. 2, pp. 33–37.
8. Khaitova R.M., Ataulakhanova R.I., Shul'zhenko A.E. *Immunoterapiya: rukovodstvo dlya vrachei* [Immunotherapy: A guide for doctors]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2020, 768 p.
9. Bjarnsholt T. The role of bacterial biofilms in chronic infections. *APMIS*, 2013, vol. 121, iss. 136, pp. 1–51. DOI: 10.1111/apm.12099.
10. Chanishvili N. Phage therapy – history from Twort and d'Herelle through Soviet experience to current approaches. *Adv Virus Res.*, 2012, vol. 83, pp. 3–40. DOI: 10.1016/B978-0-12-394438-2.00001-3.
11. Chinen J., Shearer W.T. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol.*, 2010, vol. 125(2), pp. S195–S203. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.08.040.
12. Furfuro L.L., Payne M.S., Chang B.J. Bacteriophage Therapy: Clinical Trials and Regulatory Hurdles. *Front Cell Infect Microbiol.*, 2018, vol. 8, p. 376. DOI:10.3389/fcimb.2018.00376.
13. Grammatikos A., Bright P., Bhatnagar R., Johnston S. How to investigate a suspected immune deficiency in adults. *Respir Med.*, 2020, vol. 171, 106100. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106100.
14. Kucharewicz-Krukowska A., Slopek S. Immunogenic effect of bacteriophage in patients subjected to phage therapy. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*, 1987, vol. 35(5), pp. 553–561.
15. Lear S., Condliffe A. Respiratory infection and primary immune deficiency – what does the general physician need to know? *J R Coll Physicians Edinb.*, 2014, vol. 44(2), pp. 149–155. DOI: 10.4997/JRCPE.2014.214.
16. Lee A.Y., Gray P.E. Evaluating for immunodeficiency in children with recurrent infection. *Aust Fam Physician.*, 2014, vol. 43(9), pp. 629–632.
17. Oliveira H., Sillankorva S., Merabishvili M. et al. Unexploited opportunities for phage therapy. *Front Pharmacol.*, 2015, vol. 6, p. 180. DOI:10.3389/fphar.2015.00180.
18. Perez E. Future of Therapy for Inborn Errors of Immunity. *Clin Rev Allergy Immunol.*, 2022, vol. 63(1), pp. 75–89. DOI: 10.1007/s12016-021-08916-8.
19. Strathdee S.A., Hatfull G.F., Mutalik V.K. et al. Phage therapy: From biological mechanisms to future directions. *Cell.*, 2023, vol. 186(1), pp. 17–31. DOI:10.1016/j.cell.2022.11.017.
20. Viertel T.M., Ritter K., Horz H.P. Viruses versus bacteria-novel approaches to phage therapy as a tool against multidrug-resistant pathogens. *J Antimicrob Chemother.*, 2014, vol. 69(9), pp. 2326–2336. DOI: 10.1093/jac/dku173.
21. Weber-Dabrowska B., Zimecki M., Kruzel M. et al. Alternative therapies in antibiotic-resistant infection. *Adv Med Sci.*, 2006, vol. 51, pp. 242–244.

---

**TATIANA S. LUTKOVA** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Polyclinic Therapy, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (Its21@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2368-5084>).

**EKATERINA M. SPERANSKAYA** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (ne28@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0946-3434>).

---

**NATALIA P. ANDREEVA** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Healthcare Organization and Information Technologies, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (Nataliutt@ya.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1989-3334>).

**ALLA V. ISAEVA** – Assistant Lecturer, Department of Polyclinic Therapy, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (alushta111@mail.ru).

**SVETLANA V. LEZHENINA** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Department of Organization of Health Care and Information Technologies in Medicine, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (svl-8@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1034-198X>).

**Формат цитирования:** Эффективность терапии вторичного иммунодефицита с применением бактериофагов: клинический случай [Электронный ресурс] / Т.С. Луткова, Е.М. Сперанская, Н.П. Андреева и др. // Acta medica Eurasica. 2026. № 1. С. 44–55. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2026/1/5>. DOI: 10.47026/2413-4864-2026-1-44-55.

А.В. БАЧУРИН, О.В. ШУРЫГИНА, О.О. ПОПОВА,  
В.В. ЖИЗНИН, А.С. ШУРЫГИНА

**ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ УЛЬТРАБЫСТРОЙ РАЗМОРОЗКИ  
ООЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА ПОСЛЕ ВИТРИФИКАЦИИ  
(обзор литературы)**

***Ключевые слова:** вспомогательные репродуктивные технологии, ооциты, эмбрионы, витрификация, ультрабыстрая разморозка, бластоцисты.*

*Выживаемость ооцитов, используемых в рамках вспомогательных репродуктивных технологий, в значительной мере зависит от динамики температурных показателей, в том числе от скорости их разморозки после витрификации. Проведен анализ литературных данных о возможностях применения современных методов разморозки ооцитов после их витрификации в базах данных отечественных и международных научных библиотек. Относительно недавно были проведены пилотные исследования по применению сокращенных по длительности протоколов разморозки, продемонстрировавшие обнадеживающие эмбриологические результаты в отношении выживаемости бластоцист. Воздействие осмотического стресса на клетки во время разморозки может привести к повреждению микротрубочек, органелл, мембран и, в итоге, к лизису клеток. Представлены экспериментальные данные о том, что при ультрабыстрой разморозке выживает более 90% ооцитов. По мнению некоторых исследователей, ультрабыстрая скорость нагрева предотвращает рекристаллизацию мелких внутриклеточных кристаллов льда, образовавшихся при охлаждении. Показано, что сочетание низкого уровня внутриклеточных криопротекторов после витрификации и низких концентраций сахарозы может служить основой для применения одноступенчатых методов быстрой разморозки бластоцист. Приведены данные о влиянии методов замораживания и разморозки на ультраструктурные характеристики ооцитов. Рассмотрены результаты исследований, в которых оценивалась клиническая эффективность применения различных методов разморозки клеток. Проведенный анализ литературных данных свидетельствует, что использование методов сверхбыстрой разморозки ооцитов способствует поддержанию высокого уровня их жизнеспособности, оплодотворения и развития эмбрионов. Применение этого подхода позволяет оптимизировать и стандартизировать процедуру разморозки ооцитов.*

**Введение.** Несмотря на широкое использование в последние годы метода витрификации ооцитов, из клинической практики известно, что после размораживания способными к оплодотворению остаются менее 80% клеток [10, 25]. Витрификация представляет собой сверхбыстрый процесс охлаждения клеток (тканей), приводящий к стеклообразному затвердеванию биологических структур без образования кристаллов. Для его реализации применяются высококонцентрированные криопротекторы (КП), обезвоживающие ооциты в процессе сверхбыстрого охлаждения клеток, что предотвращает образование межклеточных и внутриклеточных кристаллов льда [6, 21, 33].

Если первоначально метод сверхбыстрого замораживания рассматривался лишь в качестве альтернативы традиционной «медленной заморозке» ооцитов [1, 8, 9], то в дальнейшем специалисты стали придавать витрификации все большее значение как предпочтительному подходу к консервации [1, 3, 8].

В настоящее время витрификация признана «золотым стандартом» криоконсервации во всем мире, при этом используются различные коммерческие наборы реактивов для проведения этих процедур [23]. Среди разрешенных к применению сред для замораживания ооцитов в репродуктивной медицине каждый производитель крионаборов, как правило, рекомендует использовать только собственные продукты, тогда как используемые растворы характеризуются незначительными вариациями составов [32]. Безусловно, необходимо снижать межлабораторную вариабельность результатов. Это позволяет более точно оценивать клиническую эффективность и безопасность применения метода, в том числе при использовании комбинированных схем охлаждения и разморозки клеток.

Следует учитывать, что, вопреки устоявшемуся мнению, способность пережить витрификацию до  $-196^{\circ}\text{C}$  и последующее размораживание в большей степени зависит от предварительного обезвоживания ооцита (как правило, осмотического) до критического уровня содержания воды, чем от типа или концентрации КП внутри клетки. При этом на выживаемость обезвоженных ооцитов также существенно влияет скорость их размораживания [14, 35].

В настоящее время отсутствуют сведения о физико-химических механизмах, определяющих взаимосвязь между содержанием внутриклеточной воды, температурой и кинетикой рекристаллизации льда при размораживании ооцитов. Недостаточно изученным представляется влияние процесса размораживания на возникновение повреждений в клетках, которые потенциально могут привести к нарушениям развития эмбриона. При этом некоторые из подобных изменений могут проявиться спустя годы или произойти у потомства и последующих поколений [8, 23].

**Цель работы** – анализ литературных данных о возможностях применения современных методов разморозки ооцитов после процедуры их витрификации.

Проведен обзор публикаций о современных методах разморозки ооцитов в рамках процедур их витрификации в англо- и русскоязычных базах данных отечественных и международных научных библиотек: eLIBRARY, PubMed, Scopus. Проанализировано 170 литературных источников, из которых был отобран 41 процитированный в публикации источник. Критерием отбора являлось наличие сведений о технических аспектах и результатах экспериментальных и клинических исследований по применению методов разморозки ооцитов. Поиск осуществлялся по ключевым словам: ооциты, бластоциты, выживаемость, витрификация, криопротекторы, ультрабыстрая разморозка. Использован комплекс исследовательских методов, сочетающий общенаучные (анализ и синтез литературных данных, метод сравнительной аналогии, извлечение информации из научных источников) и специальные методы (системный и сравнительный анализ).

**Общие сведения об этапе разморозки витрифицированных ооцитов.**

С момента первой беременности после переноса размороженного эмбриона в 1983 г. протоколы криоконсервации значительно усовершенствовались, и в течение последних лет витрификация практически полностью вытеснила медленное замораживание [7, 25, 33].

Витрификация основана на использовании высоких концентраций КП и сверхбыстрых скоростей охлаждения или разморозки, что приводит к переходу клеток в стеклообразное состояние без образования кристаллов льда. Эта технология произвела революцию в криоконсервации при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), обеспечив значительное

более высокую выживаемость ооцитов и эмбрионов и, в конечном счете, лучшие показатели их способности к оплодотворению по сравнению с медленным охлаждением.

Этапы витрификации и размораживания ооцитов занимают значительное время, требуя последовательного выполнения нескольких строго регламентированных по длительности этапов. На фоне стремительного роста количества выполняемых процедур витрификации в условиях высокой нагрузки на эмбриологические лаборатории закономерно встал вопрос об оптимизации длительности выполнения этих процедур. Большинство протоколов витрификации или разморозки занимают 15–20 мин [26, 28]. В последние годы появились полуавтоматические системы витрификации, использование которых способствует стандартизации и ускорению процесса. Относительно недавно были проведены пилотные исследования по применению методов с сокращенной длительностью разморозки, продемонстрировавшие обнадеживающие показатели выживаемости бластоцист [20, 22, 37].

Этап разморозки клеток исторически считался менее критичным, чем охлаждение, в связи с чем данному этапу было посвящено относительно небольшое количество исследований. Как правило, применяли последовательную схему, обратную процессу витрификации: постепенное удаление КП и регидратацию клеток за счет их последовательного переноса в среды с уменьшающейся концентрацией сахарозы. Эта концепция многоэтапного восстановления основана на результатах относительно ранних исследований криоконсервации ооцитов, в которых не использовалась сахароза, а применялось лишь постепенное снижение концентрации КП. Таким образом, происходила поэтапная разморозка клеток [34]. Однако при отсутствии контроля процесса воздействие осмотического стресса на клетки во время разморозки может привести к повреждению микротрубочек, органелл, мембран и, в итоге, к лизису клеток [41].

**Скорость разморозки ооцитов как значимый фактор выживания ооцитов при витрификации.** В ряде исследований оценивалась скорость размораживания, при этом была показана критическая важность максимальной скорости нагрева. Некоторые авторы предполагают, что скорость размораживания играет более значимую роль для выживаемости клеток, чем скорость охлаждения [14, 35, 40]. Тем не менее в литературе практически отсутствуют данные о продолжительности экспозиции клеток в растворах с понижающимися концентрациями КП.

В экспериментах на мышинных ооцитах было показано, что более 90% ооцитов и эмбрионов выживают после их относительно медленного охлаждения даже в растворах, содержащих треть стандартной концентрации КП при условии сверхбыстрого размораживания – со скоростью 117 000° С/мин за счет использования энергии лазерного импульса [13].

Исследования на ооцитах мышей также продемонстрировали, что защитный механизм действия КП обусловлен их способностью обеспечивать осмотическое выведение значительной части внутриклеточной воды перед охлаждением. Установлено, что при помещении ооцитов или эмбрионов в раствор сахарозы с концентрацией 1 моль/кг (непроникающий КП) происходит потеря клетками до 85% внутриклеточной воды менее чем за 2 мин. Если затем клетки быстро охладить до –196°С, то почти 90% из них остаются жизнеспособными после размораживания при условии осуществления ультрабыстрой разморозки [13]. В. Jin, P. Mazur (2015) выдвинули гипотезу, что выживаемость клеток

при витрификации и размораживании в большей степени зависит от доли внутриклеточной воды, удаленной перед началом охлаждения, чем от количества КП, проникшего внутрь клетки [14].

В. Jin et al. (2014) использовали среду для витрификации EAFS1, которая содержит смесь проникающих (этиленгликоль (ЭГ) и ацетамид) и непроникающих КП (фиколл, сахароза и соли). При трехкратном разведении этой среды авторы продемонстрировали выживаемость ооцитов мыши более 90% при условии последующей ультрабыстрой разморозки витрифицированных образцов [13].

S. Seki, P. Mazur (2012) оценивали выживаемость ооцитов двумя методами: морфологическую определяли по целостности мембраны, осмотической реактивности и нормальной морфологии клеток, а функциональную – по их способности к оплодотворению *in vitro* и развитию до стадии двухбластомерных эмбрионов и экспандированных (увеличенных в размере) бластоцист в культуре. Авторы обратили внимание на то, что, во-первых, при ультрабыстром размораживании с использованием лазера выживало почти 90% клеток, даже при использовании среды с относительно высоким содержанием воды – 0,53 г воды/г общей массы клетки. Для разбавленных растворов EAFS оптимальное отношение массы воды составляло около 0,35 г/г. Во-вторых, независимо от содержания воды все ооциты погибали при размораживании в 100 раз медленнее, без использования лазерного импульса [35].

**Характеристики криопротекторов при использовании различных протоколов разморозки ооцитов.** Были предложены различные концентрации КП и сроки экспозиции, однако до настоящего времени доказательная база преимуществ применения различных веществ в отношении влияния на результат разморозки ооцитов остается недостаточной. Можно предположить, что основная часть КП удаляется уже на первом этапе размораживания, что ставит под сомнение целесообразность использования нескольких последовательных резервуаров с понижающейся концентрацией КП. Сведения об их более низкой внутриклеточной концентрации после витрификации по сравнению с медленным замораживанием подтверждают эту гипотезу. Кроме того, предполагают, что опасения, связанные с использованием высоких уровней сахарозы и осмотическим стрессом, существенно не влияют на результаты разморозки ооцитов и бластоцист [39].

В ряде работ было показано, что разморозку клеток можно эффективно проводить при низкой концентрации сахарозы (0,25 М вместо 1 М) [16, 19]. Таким образом, именно сочетание более низкого уровня внутриклеточных КП после витрификации с опытом применения низких концентраций сахарозы может служить обоснованием для применения одноэтапных методов быстрой разморозки бластоцист.

Так, J. Manns et al. (2022) провели проспективное рандомизированное исследование с использованием 71 бластоцисты, в котором проводилось сравнение применения одноэтапного ультрабыстрого и стандартного методов разморозки. При этом различий по показателям выживаемости клеток выявлено не было [20].

В работе J. Guns, A. Ahlstrom (2022) приведено сравнение использования различных концентраций сахарозы при выполнении протокола ультрабыстрой разморозки клеток. Авторами было установлено, что как низкая, так и высокая

концентрации сахарозы обеспечивают достаточно высокие показатели выживаемости, сопоставимые с таковыми при использовании стандартного метода разморозки [12].

Известно, что поскольку и витрифицированные, и медленно замороженные ооциты имеют сходные характеристики цитоплазмы, некоторые авторы считают возможным использовать один и тот же протокол нагревания. Более того, при любой заданной концентрации КП скорость нагревания значительно превышает критическую скорость охлаждения, следовательно, минимальная концентрация КП, предотвращающая кристаллизацию при нагревании, должна быть выше, чем при охлаждении [38]. При реализации большинства методов витрификации с использованием коммерческих наборов концентрация КП в первом нагревающем растворе составляет приблизительно 1 моль/л, таким образом, ее уровень выше, чем в замораживающем растворе [2, 3].

Следует отметить, что витрификация ооцитов все чаще применяется в мировой практике, однако к настоящему времени в криобанках клиник экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) хранится большое количество медленно замороженных ооцитов/эмбрионов. Более того, центры ЭКО, полностью перешедшие с медленного замораживания на витрификацию, могут по-прежнему получать медленно замороженные ооциты/эмбрионы из других центров, криоконсервированные с использованием различных протоколов. Целью исследования L. Parmegiani et al. (2014) явилась оценка методов нагревания и разморозки человеческих ооцитов. Проведено проспективное исследование 216 родственных ооцитов, рандомизированных в группы, в которых были применены стандартный метод быстрого нагревания и быстрой разморозки с использованием витрифицирующего раствора [27].

В качестве первичной конечной точки была использована морфологическая оценка выживаемости через два часа. Выжившие ооциты были разделены на две подгруппы: партеногенетически активированные и фиксированные, при этом авторы оценивали конфигурацию веретена/хромосом. Было установлено, что выживаемость ооцитов при использовании стандартного метода быстрого нагревания была выше (92/102, 90,2%), чем при быстрой разморозке с использованием витрифицирующего раствора (85/114, 74,6%;  $p = 0,005$ ). Через 3 дня культивирования в быстро разогретых клетках по стандартному методу было отмечено больше бластомеров по сравнению с быстро размороженными ооцитами в витрифицирующих растворах ( $p = 0,042$ ). Авторы отмечают, что мейотическое веретено деления и конфигурация хромосом не подверглись существенным изменениям при быстром нагревании или разморозке. По мнению авторов, полученные результаты свидетельствуют, что метод быстрого нагревания, предложенный в данном исследовании, потенциально применим также к медленно замороженным эмбрионам на любой стадии дробления [27].

Был предложен универсальный метод разморозки, основанный на поэтапном использовании экстрацеллюлярного КП (ЕССР) в концентрациях 1 М и 0,5 М, независимо от первоначального метода замораживания [29]. Подобная стратегия, предусматривающая комбинацию различных VIT/WARM-решений, продемонстрировала эффективность как при работе с клетками, подвергавшимися медленному замораживанию, так и с витрифицированными ооцитами. Метод успешно применялся в клинических условиях при сочетании различных наборов в работе с ооцитами человека [30, 31], эмбрионами на стадии дробления и бластоцистами [36].

В целом показана возможность гибкого применения универсального протокола размораживания независимо от бренда, типа КП и состава базовой среды. Таким образом, накопление клинических данных по использованию различных сочетаний крионаборов должно стимулировать эмбриологов к обмену опытом и тестированию новых комбинаций с целью создания прочной доказательной базы для внедрения универсального протокола разморозки, особенно в случаях юридических споров.

**Влияние методов замораживания и разморозки на ультраструктурные характеристики ооцитов.** Известно, что ультраструктурные повреждения ооцитов связаны с токсическим действием КП, образованием кристаллов льда и осмотическим стрессом [5, 24]. Следует отметить, что в ооцитах, криоконсервированных методом медленного замораживания, веретено деления защищается благодаря применению проникающих КП. Тем не менее изменения веретена деления и его дезорганизация были обнаружены в таких ооцитах при использовании процедуры быстрой разморозки [11]. В исследованиях с применением поляризационной микроскопии изменения веретена деления ооцитов, выявленные сразу после разморозки клеток, исчезали при последующем удалении КП и появлялись вновь через 3–5 ч культивирования [11]. Напротив, при витрификации мейотическое веретено деления и выравнивание хромосом сохранялись на протяжении всего процесса витрификации, нагревания и в последующем периоде пост-нагревания [6].

Исследование, проведенное на 359 медленно замороженных зиготах (эмбрионах первых суток развития) в Японии, подтвердило положительное влияние метода быстрого нагревания на развитие эмбрионов: скорость образования бластоцисты значительно увеличивалась, когда эмбрионы нагревались с помощью специальной среды, но не с помощью метода быстрой разморозки [15].

**Клиническая эффективность применения различных протоколов разморозки клеток.** В работе S. Canosa et al. (2022) оценивалась клиническая эффективность применения комбинации различных коммерческих наборов для разморозки витрифицированных бластоцист человека. Авторы провели когортное проспективное исследование, в рамках которого проанализировали 255 циклов размораживания бластоцист. Витрификация эмбрионов выполнялась с использованием набора Kitazato. Разморозка осуществлялась с применением трех наиболее распространенных коммерческих наборов: Kitazato, Sage и Irvine с предварительной стратификацией пациенток по источнику ооцитов. Первичной конечной точкой служил показатель выживаемости эмбрионов после разморозки бластоцист, вторичными – частота клинической беременности, живорождения и самопроизвольных выкидышей [4]. Авторы показали, что частота выживаемости эмбрионов была сопоставима во всех группах: 100% (47/47) в группе Kitazato, 97,6% (49/50) в Sage, 97,6% (41/42) в Irvine. Частота клинической беременности также статистически значимо не различалась и составила в этих группах соответственно 38,3% (18/47), 49% (24/49) и 47,4% (18/38) [4].

В работе I. Kuznyetsova et al. (2024) в четырех циклах разморозки ооцитов-близнецов MII, витрифицированных по стандартному протоколу в нулевой день (Vit Kit-Freeze NX, Irvine), клетки размораживались по стандартному ( $n = 44$ , Vit Kit-Warm NX, Irvine) или ультрабыстрому ( $n = 30$ ) протоколу. Ооциты MII первого дня ( $n = 7$ ) были витрифицированы с использованием стандартной процедуры, затем подверглись быстрой разморозке. Ультрабыстрая разморозка

представляла собой нагревание клеток в течение 1 мин в размораживающем растворе (TS, Vit Kit-Warm NX, Irvine) с последующим переносом ооцитов в питательную среду Global HP. В течение 2,5 ч после оттаивания ооцитов производилась интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида. По результатам ЭКО 98,0% (50/51) ооцитов выжили после применения метода сверхбыстрой разморозки, при этом 88,2% ооцитов восстановили структуру в течение 1 ч.

В целом проведенное исследование показало, что сверхбыстрая разморозка ооцитов на стадии метафазы II не снижает их выживаемость и потенциал развития по сравнению со стандартным протоколом нагревания [17].

В работе J. Lammers et al. (2025) оценивались результаты применения ультрабыстрого метода разморозки бластоцист. На первом этапе авторами была проведена оценка экспрессии основных маркеров клеток в подгруппе бластоцист после их разморозки по такому протоколу. Далее было выполнено проспективное пилотное исследование, в котором сравнивались частота выживаемости, реэкспансии (повторного расширения) и частоты живорождений между стандартным (3 этапа, 15 мин) и ультрабыстрым алгоритмом разморозки (1 этап, 2 мин).

Были оценены показатели выживаемости, реэкспансии, частоты живорождений для ооцитов, размороженных по ультрабыстрому протоколу, которые сравнивали с аналогичными показателями при использовании стандартного алгоритма. Иммунофлуоресцентное исследование показало, что окраска и пространственная организация маркеров клеточной дифференцировки сохранялись при применении ультрабыстрого протокола. По результатам пилотного исследования показатели выживаемости, реэкспансии ооцитов и частоты живорождений были полностью сопоставимы в группах стандартного ( $n = 47$  циклов) и ультрабыстрого ( $n = 39$  циклов) протоколов разморозки: 100% против 100%, 80% против 76% и 29,8% против 30,7% соответственно [18].

В течение последующих 3 месяцев использования метода ультрабыстрой разморозки (321 цикл, 336 эмбрионов) показатели выживаемости, повторного увеличения бластоцист в размерах и живорождений были сопоставимы с данными, полученными в стандартном протоколе в течение предшествующих 6 месяцев (547 циклов переноса размороженных бластоцист, 578 эмбрионов): 97,6% и 29,6% против 97,8% и 28,3% соответственно ( $p > 0,05$  для обоих сравнений). Авторы заключили, что применение ультрабыстрого протокола разморозки бластоцист обеспечивает аналогичные эмбриологические и клинические результаты по сравнению со стандартным протоколом, но значительно сокращает длительность технической процедуры [18].

**Обсуждение.** В настоящее время общепризнанно, что выживаемость после витрификации ооцитов, используемых в рамках программ ВРТ, в значительной мере зависит от динамики температурных показателей, в том числе от скорости их последующей разморозки.

На фоне стремительного роста количества выполняемых процедур витрификации в условиях высокой нагрузки на эмбриологические лаборатории закономерно встал вопрос об оптимизации длительности выполнения этих процедур. В течение нескольких десятилетий использовалась преимущественно ступенчатая схема разморозки ооцитов, обратная процессу витрификации: постепенное удаление КП и регидратация клеток за счет их последовательного переноса в среды с уменьшающейся концентрацией сахарозы. В последние годы исследователи все больше внимания уделяют такому аспекту, как скорость нагрева

при разморозке, поскольку считают, что этот процесс может в значительной степени повлиять на качество ооцитов. При этом важную роль играют защитные свойства используемых КП. Предполагается, что ультрабыстрая скорость нагрева клеток предотвращает рекристаллизацию мелких внутриклеточных кристаллов льда, образовавшихся при охлаждении. Продемонстрировано, что относительно низкие уровни внутриклеточных КП после витрификации могут быть эффективны при использовании протоколов быстрой разморозки ооцитов. В частности, установлено, что выживаемость клеток при быстром нагревании составляет 74,6–90,2%, при этом не было выявлено повреждений мейотического веретена деления и конфигурации хромосом.

Имеются сведения о разработке и внедрении в клиническую практику универсальных протоколов разморозки, которые могут быть использованы независимо от первоначального метода замораживания ооцитов, подвергавшихся как медленному замораживанию, так и витрификации.

Появляются сообщения о клинической эффективности применения комбинации различных коммерческих наборов для разморозки витрифицированных blastocyst человека, при этом установлены сходные уровни выживаемости эмбрионов и частоты клинической беременности. В частности, по результатам ЭКО показано, что 98,0% blastocyst выживают после сверхбыстрой разморозки, а также продемонстрировано, что данный метод не снижает выживаемость ооцитов на стадии метафазы II и потенциал развития по сравнению со стандартным протоколом нагревания.

**Выводы.** Проведенный анализ литературных данных свидетельствует, что использование метода сверхбыстрой разморозки ооцитов способствует поддержанию высокого уровня жизнеспособности, оплодотворения и развития эмбрионов. Применение такого подхода оптимизирует и стандартизирует процедуру разморозки ооцитов, обеспечивая высокую вероятность успеха и снижая вариабельность клеточных характеристик, обычно наблюдаемую при различных методах витрификации и разморозки.

Безусловно, при внедрении новых методов разморозки ооцитов необходимо учитывать не только морфологические характеристики, но и молекулярные аспекты их развития. В этом контексте целесообразно оценивать экспрессию различных маркеров и состояние клеток на стадии blastocyst для анализа общей архитектуры и распределения клеточных линий, которые должны сохраняться независимо от выбранного метода разморозки. Несмотря на то, что витрификация ооцитов широко применяется в рамках программ ВРТ, очевидна необходимость дальнейшего совершенствования различных аспектов этой технологии для повышения ее эффективности и безопасности.

#### Литература / References

1. Bai F., Liu C., Zhang Y.X. et al. Progress on the oocyte cryopreservation technology assessment. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, 2020, vol. 54(5), pp. 577–580. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20190723.
2. Bianchi V., Macchiarelli G., Borini A. et al. Fine morphological assessment of quality of human mature oocytes after slow freezing or vitrification with a closed device: a comparative analysis. *Reprod Biol Endocrinol.*, 2014, vol. 12, p. 110. DOI: 10.1186/1477-7827-12-110.
3. Bianchi V., Lappi M., Bonu M.A., Borini A. Oocyte slow freezing using a 0.2–0.3 M sucrose concentration protocol: is it really the time to trash the cryopreservation machine? *Fertil. Steril.*, 2012, vol. 97, pp. 1101–1107. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.01.127.
4. Canosa S., Parmegiani L., Charrier L. et al. Are commercial warming kits interchangeable for vitrified human blastocysts? Further evidence for the adoption of a Universal Warming protocol. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 2022, vol. 9(1), pp. 67–73. DOI: 10.1007/s10815-021-02364-1.

5. Casillas F., Ducolomb Y., López A., Betancourt M. Effect of porcine immature oocyte vitrification on oocyte-cumulus cell gap junctional intercellular communication. *Porcine Health Manag.*, 2020, vol. 6(1), 37. DOI: 10.1186/s40813-020-00175-x.
6. Chang C.C., Lin C.J., Sung L.Y. et al. Impact of phase transition on the mouse oocyte spindle during vitrification. *Reprod. Biomed. Online*, 2011, vol. 22, pp. 184–191. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.07.548.
7. Chang C.C., Elliott T.A., Wright G. et al. Prospective controlled study to evaluate laboratory and clinical outcomes of oocyte vitrification obtained in in vitro fertilization patients aged 30 to 39 years. *Fertil. Steril.*, 2013, vol. 99, pp. 1891–1897. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.02.008.
8. Chaput L., Dollet S., Eymard-Pierre E. et al. Analysis of maturation dynamics and oocyte nuclear quality after rescue-IVM and semi-automated vitrification. *Hum. Reprod.*, 2025, vol. 40(7), pp. 1344–1356. DOI: 10.1093/humrep/deaf078.
9. Cobo A., Giles J., Paolelli S. et al. Oocyte vitrification for fertility preservation in women with endometriosis: an observational study. *Fertil. Steril.*, 2020, vol. 113, pp. 836–844. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.11.017.
10. Costa-Borges N., Matia-Algué Q., Coello A. et al. Preclinical validation of fast oocyte vitrification and warming protocols with comparable efficiencies to a standard method. *Hum. Reprod.*, 2025, vol. 40(6), pp. 1066–1076. DOI: 10.1093/humrep/deaf069.
11. Cotichchio G., Pennetta F., Rizzo R. et al. Embryo morphokinetic score is associated with biomarkers of developmental competence and implantation. *J Assist Reprod Genet.* 2021, vol. 38(7), pp. 1737–1743. DOI: 10.1007/s10815-021-02162-9.
12. Guns J., Ahlstrom A. Multicenter preclinical validation of warming procedures for human blastocysts involving a short exposure to a single sucrose solution shows promising survival, re-expansion and continued development. 48<sup>th</sup> ed. BSRM Abstract Book, 2022.
13. Jin B., Kleinhans F.W., Mazur P. Survivals of mouse oocytes approach 100% after vitrification in 3-fold diluted media and ultra-rapid warming by an IR laser pulse. *Cryobiology*, 2014, vol. 68, pp. 419–430. DOI: 10.1016/j.cryobiol.2014.03.005.
14. Jin B., Mazur P. High survival of mouse oocytes/embryos after vitrification without permeating cryoprotectants followed by ultra-rapid warming with an IR laser. *Sci Rep.*, 2015, vol. 19(5), 9271. DOI: 10.1038/srep09271.
15. Kojima E., Fukunaga N., Nagai R. et al. The vitrification method is significantly better for thawing of slow-freezing embryos. *Fertil. Steril.*, 2012, vol. 98, 124. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.07.458.
16. Kometas M., Christman G.M., Kramer J., Rhoton-Vlasak A. Methods of Ovarian Tissue Cryopreservation: Is Vitrification Superior to Slow Freezing?—Ovarian Tissue Freezing Methods. *Reprod Sci.*, 2021, vol. 28(12), pp. 3291–3302. DOI: 10.1007/s43032-021-00591-6.
17. Kuznyetsova I., Ibarrientos Z., Motamedi G., Zaman A. Ultrafast warming of conventionally vitrified human metaphase II oocytes: A pilot study. *Fertil. Steril.*, 2024, vol. 198 (45), e205.
18. Lammers J., Reignier A., Loubersac S. et al. Ultra-Fast Warming Procedure of Vitrified Blastocysts Results in Maintained Embryology and Clinical Outcomes. *Reprod. Sci.*, 2025, vol. 32(2), pp. 495–501. DOI: 10.1007/s43032-024-01762-x.
19. Li D., Gao Y., Li R. Chinese Association of Reproductive Medicine. Expert consensus on the vitrification of human oocytes and embryos. *Chin Med J (Engl)*, 2023, vol. 136(23), pp. 2773–2775. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002895.
20. Manns J., Patrick J.L., Katz I. et al. Clinical validation of a new, ultrafast warming protocol, resulting in equivalent implantation rates and significant time savings versus routine warming protocol, a prospective randomized control. *Fertil. Steril.*, 2022, vol. 118, e7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.09.227.
21. Mukaida T., Oka C. Vitrification of oocytes, embryos and blastocysts. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2012, vol. 26, pp. 789–803. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2012.07.001.
22. Naert M.N., Jiang V.S., Dimitriadis I. et al. External validation study of the ultrafast blastocyst warming technique –optimizing efficiency without compromising outcomes. *Fertil. Steril.*, 2022, vol. 118, e128. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.08.379.
23. Nagy Z.P., Shapiro D., Chang C.C. Vitrification of the human embryo: a more efficient and safer in vitro fertilization treatment. *Fertil. Steril.*, 2020, vol. 113(2), pp. 241–247. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.12.009.
24. Nottola S.A., Albani E., Cotichchio G. et al. Freeze/thaw stress induces organelle remodeling and membrane recycling in cryopreserved human mature oocytes. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 2016, vol. 33, pp. 1559–1570. DOI: 10.1007/s10815-016-0798-x.
25. Papis K., Hardej K., Stachowiak E. et al. Equivalent outcomes of human oocytes after vitrification or slow freezing with a modified rehydration protocol. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2025, vol. 23(1), 58. DOI: 10.1186/s12958-025-01383-2.
26. Parmegiani L., Bernardi S., Garelo C. et al. Testing the efficiency of the “universal warming protocol”. Multicenter randomised controlled study on human slow frozen oocytes. *Fertil. Steril.*, 2014, vol. 102(3), 122. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.07.419.
27. Parmegiani L., Garelo C., Revelli A. et al. Efficacy and efficiency of the “universal warming protocol”: multicenter randomised controlled study on human slow frozen oocytes. *Fertil. Steril.*, 2014, vol. 102, e122.

28. Parmegiani L., Tatone C., Cognigni G.E. et al. Rapid warming increases survival of slow-frozen sibling oocytes: a step towards a single warming procedure irrespective of the freezing protocol? *Reprod. BioMed. Online*, 2014, vol. 28, pp. 614–623. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.01.015.
29. Parmegiani L., Maccarini A.M., Rastellini A. et al. Oocyte vitrification/storage/ handling/ transportation/warming, effect on survival and clinical results in donation programmes. *Curr. Trends Clin. Embryol.*, 2017, vol. 4, pp. 34–40. DOI:10.11138/ccel/2017.4.2.034.
30. Parmegiani L., Amone A., Cognigni G. et al. Universal warming protocol for a transnational egg donation program with vitrified oocytes. *Fertil. Steril.*, 2018, vol. 110, e230. DOI: 10.1007/s10815-020-01798-3.
31. Parmegiani L., Beilby K.H., Arnone A. et al. Testing the efficacy and efficiency of a single “universal warming protocol” for vitrified human embryos: prospective randomized controlled trial and retrospective longitudinal cohort study. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 2018, vol. 35(10), pp. 1887–1895. DOI: 10.1007/s10815-018-1276-4.
32. Parmegiani L., Minasi M.G., Arnone A. et al. “Universal Warming” protocol for vitrified oocytes to streamline cell exchange for transnational donation programs: a multi-center study. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 2020, vol. 37, pp. 1379–1385. DOI: 10.1007/s10815-020-01798-3.
33. Rienzi L., Gracia C., Maggiulli R. et al. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. *Hum. Reprod. Update*, 2017, vol. 23(2), pp. 139–155. DOI: 10.1093/humupd/dmw038.
34. Segers I., Mateizel I., Wouters K. et al. Ovarian Tissue Oocyte-In Vitro Maturation for Fertility Preservation. *J Vis Exp.*, 2024, vol. 207. DOI: 10.3791/65255.
35. Seki S., Mazur P. Ultra-rapid warming yields high survival of mouse oocytes cooled to  $-196^{\circ}\text{C}$  in dilutions of a standard vitrification solution. *PLoS ONE*, 2012, vol. 7, e36058. DOI: 10.1371/journal.pone.0036058.
36. Serdarogullari M., Coban O., Boynukalin F.K. et al. Successful application of a single warming protocol for embryos cryopreserved by either slow freezing or vitrification techniques. *Syst. Biol. Reprod. Med.*, 2019, vol. 65 (1), pp. 12–19. DOI: 10.1080/19396368.2018.1487477.
37. Taylor T.H., Manns J.N., Katz I. et al. Ultrafast warming protocol demonstrates similar outcomes and significantly decreases embryology workload compared to standard warming protocols, a randomized control trial with euploid blastocysts. *Fertil. Steril.*, 2022, vol. 118, e150. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.08.437.
38. Vanderzwalmen P., Zech N.H., Ectors F. et al. Blastocyst transfer after aseptic vitrification of zygotes: an approach to overcome an impaired uterine environment. *Reprod. Biomed. Online*, 2012, vol. 25, pp. 591–599. DOI: 10.1016/j.rbmo.2012.09.004.
39. Vanderzwalmen P., Connan D., Grobet L. et al. Lower intracellular concentration of cryoprotectants after vitrification than after slow freezing despite exposure to higher concentration of cryoprotectant solutions. *Hum. Reprod.*, 2013, vol. 28, pp. 2101–2110. DOI: 10.1093/humrep/det107.
40. Zhang H., Liu K.K. Review: optical tweezers for single cells. *J. R. Soc. Interface*, 2008, vol. 5, pp. 671–90. DOI: 10.1098/rsif.2008.0052.
41. Zhao G., Fu J. Microfluidics for cryopreservation. *Biotechnol. Adv.*, 2017, vol. 35(2), pp. 323–336. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2017.01.006.

---

**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>).

**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 (popovaoo@outlook.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8681-8844>).

**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 АЛИНА СЕРГЕЕВНА** – специалист экспериментальной эмбриологии и генетического моделирования Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий, Самарский государственный медицинский университет, Россия, Самара (Al.shurygina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8923-6446>).

---

Alexey V. BACHURIN, Oksana V. SHURYGINA, Olga O. POPOVA,  
Vasily V. ZHIZNIN, Alina S. SHURYGINA

**OPPORTUNITIES OF USING ULTRA-FAST DEFROST  
OF HUMAN OOCYTES AFTER VITRIFICATION  
(literature review)**

**Key words:** assisted reproductive technologies, oocytes, embryos, vitrification, ultrafast defrosting, blastocysts.

*The survival rate of oocytes used in assisted reproductive technologies largely depends on the dynamics of temperature parameters, including the rate of their defrosting after vitrification. The analysis of literature data on the opportunities of using modern methods of defrosting oocytes after their vitrification in the databases of national and international scientific libraries is carried out. Relatively recently, pilot studies have been conducted on the use of time-shortened defrosting protocols, which have demonstrated encouraging embryological results in blastocyst survival. The effect of osmotic stress on cells during defrosting can lead to damage to microtubules, organelles, membranes and, as a result, to cell lysis. Experimental data are presented on the survival of more than 90% of oocytes during ultrafast defrosting. According to some researchers, ultra-fast heating rate prevents recrystallization of small intracellular ice crystals formed during cooling. It has been shown that combination of low levels of intracellular cryoprotectants following vitrification and low sucrose concentrations may provide a basis for the use of single-step methods for the rapid defrosting of blastocysts. Data on the effect of freezing and defrosting methods on the ultrastructural characteristics of oocytes are presented. The results of studies evaluating the clinical efficacy of various cell defrosting methods are reviewed. The analysis of the literature data shows that the use of ultrafast defrosting of oocytes contributes to maintaining a high level of their viability, fertilization and embryo development. The use of this approach makes it possible to optimize and standardize the procedure for defrosting oocytes with a high probability of success.*

---

**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>).

**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>).

**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>).

**ALINA S. SHURYGINA** – Specialist in experimental embryology and genomic modeling at the Scientific and Educational Professional Center for Genetic and Laboratory Technologies, Samara State Medical University, Russia, Samara (Al.shurygina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8923-6446>).

---

**Формат цитирования:** Возможности применения ультрабыстрой разморозки ооцитов человека после витрификации (обзор литературы) [Электронный ресурс] / А.В. Бачурин, О.В. Шурьгина, О.О. Попова и др. // Acta medica Eurasica. 2026. № 1. С. 56–66. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2026/1/6>. DOI: 10.47026/2413-4864-2026-1-56-66.

УДК 616.31-089  
ББК 56.6

Е.Н. СКВОРЦОВА, А.В. ЕФРЕМОВА, Л.А. ЗЮЛЬКИНА,  
К.Е. ФРОЛОВА, Н.В. ЖАДАНОВА, А.В. КАРАЯН

## СВЯЗЬ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СТАРЕНИЯ ОРГАНИЗМА С СОМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ПАТОЛОГИЕЙ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ

**Ключевые слова:** кариес, иммунитет, слюнные железы, слюна, пожилой возраст, остеопороз, пародонтит.

*Представлен анализ современной литературы, посвященной особенностям течения кариозного процесса и пародонтита у лиц старше 60 лет. Рассмотрена взаимосвязь между деструктивными изменениями твердых тканей зуба, поражениями пародонта и возрастными изменениями органов и систем организма.*

**Цель обзора** – анализ взаимосвязи физиологического старения организма с соматическими заболеваниями и патологией зубочелюстной системы на основе данных современной литературы.

*Длительный воспалительный процесс в пародонте приводит к рецессии тканей десны, оголению анатомической шейки зубов и развитию кариозного процесса. Длительное игнорирование симптомов пародонтита приводит к патологической подвижности и необходимости удаления зубов. Таким образом, возникает проблема развития вторичной адентии у пациентов пожилого возраста. Нарушение окклюзии вследствие отсутствия зубов приводит к нарушению функции жевания, изменению пищевого рациона с преобладанием мягкой пищи, богатой углеводами и насыщенными жирами, что способствует развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы.*

*Систематический поиск литературы выполнен с использованием баз данных eLIBRARY, PubMed. По запросу «The connection between physiological aging of the body and somatic diseases and pathology of the dental system» было получено 1 567 публикаций. Был отобран 51 источник отечественной и зарубежной литературы, изучены обзорные и оригинальные статьи. Выявлено, что наиболее распространенными патологиями в зубочелюстной системе у пациентов пожилого возраста являются дистрофические и воспалительные процессы в тканях пародонта, сочетающиеся с кариесом, которые впоследствии могут приводить к развитию вторичной адентии. В связи с этим необходимо тщательное изучение этиологии и патогенеза кариеса и его корреляции с общим соматическим статусом пациентов пожилого возраста.*

**Введение.** В связи с увеличением продолжительности жизни и ростом числа пожилых людей в популяции вопросы геронтостоматологии становятся особенно значимыми. Согласно данным ВОЗ, распространенность кариеса и заболеваний пародонта у лиц старше 60 лет достигает 85–95% [1, 8, 20]. В этой связи важно понять, как процессы старения и сопутствующие соматические заболевания влияют на состояние зубочелюстной системы. Данный обзор посвящен анализу современных научных данных о взаимосвязи этих явлений.

**Цель обзора** – анализ взаимосвязи физиологического старения организма с соматическими заболеваниями и патологией зубочелюстной системы на основе данных современной литературы.

Проведен систематический анализ 51 источника отечественной и зарубежной литературы в базах данных eLIBRARY, PubMed, являющихся крупными агрегаторами научных публикаций. Поиск осуществлялся по названиям, резюме и ключевым словам («кариес», «иммунитет», «слюнные железы», «слюна», «пожилой возраст», «остеопороз», «пародонтит») среди англо- и русскоязычных статей, что позволило выявить 1 567 публикаций. Критерием включения

являлось наличие данных о взаимосвязи стоматологической патологии с общесоматическими заболеваниями у пациентов старше 60 лет.

**Особенности кариеса у пациентов пожилого возраста.** Кариес – наиболее распространенный патологический процесс твердых тканей зубов, встречающийся у пожилых людей. Проявляется данная патология в постоянном прикусе деминерализацией и размягчением твердых тканей зуба с формированием дефекта в виде полости [1, 4, 8, 43].

Кариес у пожилой группы лиц возникает вследствие рецессии десны, качественного и количественного изменения состава слюны в результате нарушения функциональной активности слюнных желез. Развитие кариеса также возможно на фоне общих соматических заболеваний в виде нарушений минерального обмена, например нарушения обмена кальция, проявляющегося в организме в виде генерализованного остеопороза [2, 6, 7, 14].

Кариес корня представляет собой одну из наиболее актуальных проблем геронтостоматологии [4, 13, 15, 18]. Существует несколько теорий этиопатогенеза кариеса. При этом наиболее современная и распространенная теория основана на развитии инфекционного процесса, в результате которого микроорганизмы, в частности *Lactobacillus acidophilus*, *L. fermentum*, *L. brevis*, *L. casei*, *A. israelii*, *A. naeslundii*, *A. viscosus*, *A. odontolyticus*, в меньшей степени *S. mutans*, *S. sanguis*, *S. mitis*, в процессе активного метаболизма углеводов на поверхности цемента корня зуба приводят к развитию местного ацидоза с pH менее 5 [9–12].

**Изменения иммунной системы при старении.** У пожилых лиц старше 65 лет снижается функциональная активность как неспецифического, или врожденного, иммунитета, так и специфического, или приобретенного, иммунитета [3, 17, 21, 23, 30]. При проведении сравнительного исследования неспецифического иммунитета у пожилой и молодой группы лиц было выявлено, что количество клеток неспецифического иммунитета (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, макрофаги, моноциты) меньше, чем у молодых людей, что связано с развитием апоптоза неспецифических иммунных клеток у пожилой группы лиц [29, 31, 32, 34, 41].

Снижаются хемотаксис, необходимый для взаимодействия с антигеном, и фагоцитоз [48]. Это приводит к долгосрочному персистированию воспалительного процесса в твердых и мягких тканях в полости рта у пожилых людей. Уменьшается количество Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов в периферической крови, что обусловлено замедлением дифференцировки клеток из стволовых клеток крови и ранним апоптозом. Наблюдается также ослабление функциональной чувствительности к новым антигенам [5, 7, 33, 35].

**Длительный воспалительный процесс в пародонте у пожилых пациентов.** Снижение активности иммунной системы в пожилом возрасте приводит к длительному персистированию вирулентной микрофлоры в организме пациента, способствуя хроническому течению воспалительных процессов полости рта. При этом фиксируется выброс большого количества ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, а также простагландинов А, Е1, Е2, F, которые так же, как и паратиреоидный гормон и производные холекальциферола, влияют на активность остеобластов. Цитокины и эйкозаноиды оказывают супрессивное воздействие на синтез коллагена, участвующего в формировании органического матрикса, что в дальнейшем сопровождается снижением минеральной плотности твердых тканей. При этом остеобласты начинают продуцировать факторы, стимулирующие функциональную активность остеокластов, наблюдается генерализованное

разрушение гидроксипатитов как в костной ткани костно-хрящевого аппарата, так и твердых тканей зуба [19, 22, 27].

**Возрастные изменения слюнных желез.** По мере старения организма изменяется функциональная активность экзокринных желез, в том числе больших и малых слюнных желез [15, 18, 50]. Согласно данным ряда исследований, к 65 годам у пациентов формируется замещение железистой ткани на жировую и фиброзную ткань, что определяет снижение секреторной активности слюнных желез [37, 40, 44].

В дополнение к гистологическим изменениям, по мере старения организма происходит уменьшение количества рецепторов на поверхности железистой ткани слюнных желез, которая может значительно снизить интенсивность стимуляции слюнной железы [6, 42, 46]. Снижение васкуляризации, повреждение нейрональных связей, прием определенных групп лекарственных препаратов также могут повлечь за собой развитие гипосаливации [36, 38].

Для пожилого возраста характерны качественные изменения органического и неорганического состава слюны, которые связаны со значительным уменьшением концентрации хлоридов, фторидов, фосфатов, кальция, буферной емкости ротовой жидкости. Происходит смещение pH в кислую сторону с  $7,0 \pm 0,24$  до  $6,31 \pm 0,25$ , что приводит к закислению внутренней среды ротовой полости и снижению концентрации неорганических компонентов [25, 32, 49].

**Остеопороз как фактор риска.** Наблюдаются изменения в скелетно-хрящевом аппарате пожилых людей. Пациенты старше 60 лет подвержены такому заболеванию, как первичный инволютивный остеопороз. Выделяют два его основных типа: постменопаузальный, формирующийся после менопаузы, и сенильный, возникающий по мере физиологического старения организма [10, 11, 26].

У молодых пациентов процессы остеосинтеза и резорбции костной ткани находятся в равновесии, но по мере старения организма происходит изменение данного баланса с превалированием активности остеокластов и последующим снижением минеральной плотности кости [12, 16, 34, 51].

**Обсуждение.** Проведенный анализ литературы выявил комплекс взаимосвязанных патогенетических механизмов, обуславливающих высокую распространенность и особенность течения стоматологических заболеваний у пациентов пожилого возраста. Полученные данные позволяют сформировать целостное представление о взаимовлиянии физиологического старения, соматической патологии и состояния зубочелюстной системы.

Обнаруженная корреляция между возрастным иммунодефицитом и прогрессированием кариеса представляет значительный интерес. Снижение функциональной активности как врожденного, так и адаптивного иммунитета создает условия для персистенции кариесогенной микрофлоры [30, 34]. Особого внимания заслуживает синергизм между иммунологическими нарушениями и метаболическими изменениями при остеопорозе. Нарушения костного ремоделинга, характерные для остеопороза, параллельно затрагивают и минеральный компонент зубов, что подтверждается данными о снижении концентрации ионов кальция в ротовой жидкости [39].

Выявленные изменения секреторной функции слюнных желез носят системный характер. Гипофункция слюнных желез не только приводит к ксеростомии, но и нарушает процессы естественного очищения полости рта и реминерализации эмали [37, 39, 48]. Особенно значимым представляется снижение

буферной емкости слюны, создающее благоприятные условия для деминерализации твердых тканей зубов. Полученные данные согласуются с исследованиями, демонстрирующими прямую корреляцию между степенью гипосаливации и интенсивностью кариеса [28, 40, 45, 47].

Проведенный нами анализ литературы подтверждает наличие взаимосвязи между хроническим пародонтитом и системными заболеваниями у лиц пожилого возраста. Наличие длительно персистирующего воспаления в тканях пародонта может усугублять течение сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений [14, 23, 44]. Наличие пародонтальных карманов создает условия для постоянной бактериемии, а это, в свою очередь, представляет опасность для пациентов с сопутствующей соматической патологией [24, 45, 46, 47].

Резюмируя, следует подчеркнуть, что проблема стоматологического здоровья у пациентов пожилого возраста требует комплексного подхода. Разработка эффективных стратегий профилактики и лечения должна основываться на понимании интегративных механизмов развития патологии в геронтологическом периоде.

**Выводы.** Учитывая все рассмотренные факторы инфекционного и неинфекционного генеза в развитии кариеса у пожилой группы лиц, необходимо отметить, что кариес как наиболее распространенное заболевание зубочелюстной системы является мультифакторным патологическим процессом, зависимым от активности как общего, так и местного иммунного ответа, состояния тканей пародонта, а также качественных и количественных характеристик слюны, обмена кальция и других минеральных веществ, участвующих в остеосинтезе и синтезе твердых тканей зуба.

Таким образом, проблема кариозного поражения твердых тканей зуба у пациентов старше 65 лет требует междисциплинарного подхода с участием стоматологов, терапевтов, эндокринологов и других специалистов для ранней профилактики и предотвращения развития осложнений [51].

#### Литература

1. Афанасьев В.В., Мирзакулова У.Р. Слюнные железы. Болезни и травмы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 320 с.
2. Беневоленская Л.И., Лесняк О.М. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 272 с.
3. Биохимия / под ред. Е.С. Северина. 5-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 768 с.
4. Возрастные особенности слюнных желез человека / Ш.Г. Мамаджонова, П.С. Гальчинская, С.Э. Богданова и др. // Международный журнал экспериментального образования. 2016. № 5-3. С. 388–389.
5. Динамика показателей местного иммунитета при лечении хронического генерализованного пародонтита у лиц пожилого возраста / В.Ф. Михальченко, С.В. Крайнов, А.Т. Яковлев и др. // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 6. С. 34.
6. Илюнина О.О. Рецессия десны: современное состояние вопроса (обзор литературы). Известия высших учебных заведений // Поволжский регион. Медицинские науки. 2024. № 4. С. 5–19. DOI: 10.21685/2072-3032-2024-4-1.
7. Ипполитов Е.В., Клемин В.А. Иммунологические аспекты патогенеза воспалительных заболеваний пародонта // Стоматология. 2017. № 5. С. 73–77.
8. Костяева М.Г., Еремина И.З., Кастыро И.В. Морфология и физиология слюнных желез // Head and neck. Голова и шея. Российский журнал. 2022. Т. 10. № 3. С. 81–87.
9. Микробиологический пейзаж пародонтального кармана при воспалительных заболеваниях в тканях пародонта / С.В. Микляев, О.М. Леонова, А.В. Суценок и др. // Вестник Российского университета дружбы народов. Сер. Медицина. 2021. Т. 25. № 4. С. 332–338. DOI: 10.22363/2313-0245-2021-25-4-332-338.

10. Остеопороз / под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 272 с.
11. Особенности течения кариеса корня у лиц пожилого возраста / Е.Н. Скворцова, Н.И. Сенжалова, А.В. Ефремова и др. // Вятский медицинский вестник. 2024. Т. 83. С. 89–93. DOI: 10.24412/2220-7880-2024-3-89-93.
12. Пародонтология / под ред. О.О. Янушевича, Л.А. Дмитриевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 752 с.
13. Семенов А.А., Воробьева Ю.Б., Семенова Д.Д. Особенности лечения твердых тканей зубов с учетом анатомо-функциональных изменений у лиц пожилого возраста / под ред. В.А. Железняк. СПб.: Лема, 2024. 61 с.
14. Сметник В.П., Чернова Т.Г. Остеопороз и менопауза // Остеопороз и остеопатии. 2017. № 3. С. 20–25.
15. Современная гериатрия для врачей первичного звена: методическое пособие для врачей первичного звена здравоохранения / О.Н. Ткачева, И.В. Бабенко, Н.М. Воробьева и др. М.: Прометей, 2021. 172 с.
16. Терапевтическая стоматология / под ред. Л.А. Дмитриевой. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 896 с.
17. Терапевтическая стоматология: национальное руководство / под ред. Л.А. Дмитриевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 896 с.
18. Шаманских А.С. Воспалительные процессы заболеваний пародонта: этиология, общие и местные факторы (обзор литературы) // Молодой ученый. 2020. Т. 296. С. 100–104.
19. Янушевич О.О., Кулаженко Т.В. Геронтологические аспекты стоматологической патологии // Клиническая стоматология. 2019. № 3. С. 18–22.
20. Affoo R.H., Foley N., Garrick R. Meta-analysis of salivary flow rates in young and older adults. *J Am Geriatr Soc*, 2015, vol. 63, no. 10, pp. 2142–2151. DOI: 10.1111/jgs.13652.
21. Akbar A.N., Henson S.M. Are senescence and exhaustion intertwined or unrelated processes that compromise immunity? *Nature Reviews Immunology*, 2021, vol. 21, no. 9, pp. 571–581. DOI: 10.1038/nri2959.
22. Baker J.L., Bor B., Agnello M. et al. Ecology of the Oral Microbiome: Beyond Bacteria. *Trends Microbiol*, 2017, vol. 25, pp. 362–374. DOI: 10.1016/j.tim.2016.12.012.
23. Castelo-Branco C., Soveral I. The immune system and aging: a review. *Gynecol Endocrinol*, 2014, vol. 30, no. 1, pp. 16–22. DOI: 10.3109/09513590.2013.852531.
24. Chapple I.L.C., Bouchard P., Cagetti M.G. Interaction of lifestyle, behaviour or systemic diseases with dental caries and periodontal diseases: consensus report of group 2 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. *J Clin Periodontol*, 2017, vol. 44, pp. 39–51. DOI: 10.1111/jcpe.12685.
25. Chaudhury N.M.A., Shirlaw P., Pramanik R. Clinical variations in salivary composition in healthy individuals and patients with xerostomia. *J Oral Pathol Med*, 2015, vol. 44, no. 8, pp. 587–594.
26. Compston J.E., McClung M.R., Leslie W.D. Osteoporosis. *The Lancet*, 2019, vol. 10169, no. 393, pp. 364–376. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32112-3.
27. Darveau R.P. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nat Rev Microbiol*, 2010, vol. 8, no. 7, pp. 481–490. DOI: 10.1038/nrmicro2337.
28. Dawes C., Pedersen A.M.L., Villa A. The functions of human saliva: A review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Arch Oral Biol*, 2015, vol. 60, no. 6, pp. 863–874. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2015.03.004.
29. Drake M.T., Clarke B.L., Lewiecki E.M. The pathophysiology and treatment of osteoporosis. *Clin Ther*, 2015, vol. 37, no. 8, pp. 1837–1850. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.06.006.
30. Ebersole J.L., Dawson D.R., Morford L.A. Periodontal disease immunology: 'double indemnity' in protecting the host. *Periodontol 2000*, 2013, vol. 62, no. 1, pp. 163–202. DOI: 10.1111/prd.12005.
31. Fejerskov O., Nyvad B., Kidd E.A. Dental caries: the disease and its clinical management. 3<sup>rd</sup> ed. Wiley-Blackwell, 2015, 480 p.
32. Frenkel E.S., Ribbeck K. Salivary mucins in host defense and disease prevention. *J Oral Microbiol*, 2015, vol. 7, 29759. DOI: 10.3402/jom.v7.29759.
33. Furman D., Campisi J., Verdin E. et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nature Medicine*, 2022, vol. 28, no. 9, pp. 1822–1832. DOI: 10.1038/s41591-019-0675-0.
34. Hayes M., Burke F., Allen P.F. Incidence, prevalence and global distribution of root caries. *Monogr Oral Sci*, 2017, vol. 26, pp. 1–8. DOI: 10.1159/000479301.
35. Haynes L. Aging of the Immune System: Research Challenges to Enhance the Health Span of Older Adults. *Front Aging*, 2020, vol. 15, pp. 602–108. DOI: 10.3389/fragi.2020.602108.
36. Lockhart P.B., Bolger A.F., Papapanou P.N. et al. Periodontal Disease and Atherosclerotic Vascular Disease: Does the Evidence Support an Independent Association? *Circulation*, 2021, vol. 143, no. 7, pp. 739–741. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31825719f3.
37. Lopez-Pintor R.M., Casañas E., González-Serrano J. Xerostomia, hyposalivation, and salivary flow in diabetes patients. *J Diabetes Res*, 2016, vol. 2016, pp. 837–842. DOI: 10.1155/2016/4372852.

38. Lynch C.D., Smith P.W., Cao N. The relationship between root caries and oral health status. *Gerodontology*, 2018, vol. 35, no. 4, pp. 283–291.
39. Lynge Pedersen A.M., Belstrom D. The role of natural salivary defences in maintaining a healthy oral microbiota. *J Dent*, 2019, vol. 80, pp. 3–12. DOI: 10.1016/j.jdent.2018.08.010.
40. McClung M.R. Using Osteoporosis Therapies in Combination. *Curr Osteoporos Rep*, 2017, vol. 15, pp. 343–352. DOI: 10.1007/s11914-017-0376-x.
41. Mittelbrunn M., Kroemer G. Hallmarks of T cell aging. *Nature Immunology*, 2021, vol. 22, no. 6, pp. 687–698. DOI: 10.1038/s41590-021-00927-z.
42. Pedersen A.M.L., Sorensen C.E., Proctor G.B. Salivary secretion in health and disease. *J Oral Rehabil*, 2018, vol. 45, no. 9, pp. 730–746. DOI: 10.1111/joor.12664.
43. Peres M.A., Macpherson L.M.D., Weyant R.J. et al. Oral diseases: a global public health challenge. *Lancet*, 2019, vol. 10194, pp. 249–260. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31146-8.
44. Proctor G.B. The physiology of salivary secretion. *Periodontol 2000*, 2016, vol. 70, pp. 11–25. DOI: 10.1111/prd.12116.
45. Rabelo C.C., Melo R.F., França G.M. et al. Accuracy of the Periodontal Screening and Recording (PSR) Index in the context of the 2017 classification of periodontal diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 2023, vol. 50, no. 5, pp. 612–620.
46. Ritter A.V., Shugars D.A., Bader J.D. Root caries risk indicators: a systematic review of risk models. *Community Dent Oral Epidemiol*, 2019, vol. 38, no. 5, pp. 383–397.
47. Sanz M., Del Castillo A.M., Jepsen S. et al. Periodontitis and Cardiovascular Diseases. Consensus Report. *Glob Heart*, 2020, vol. 15, no. 1, pp. 1–5.
48. Shaw A.C., Joshi S., Greenwood H. Aging of the innate immune system. *Curr Opin Immunol*, 2010, vol. 22, no. 4, pp. 507–513. DOI: 10.1016/j.coi.2010.05.003.
49. Tothova L., Celec P. Oxidative stress and antioxidants in the diagnosis and therapy of periodontitis. *Front Physiol*, 2017, vol. 8, p. 1055. DOI: 10.3389/fphys.2017.01055.
50. Tramini P., Montal S., Valcarcel J. Tooth loss and associated factors in long-term institutionalised elderly patients. *Gerodontology*, 2007, vol. 24, pp. 196–203. DOI: 10.1111/j.1741-2358.2007.00183.x.
51. Villa A., Connell C.L., Abati S. Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. *Ther Clin Risk Manag*, 2015, vol. 11, pp. 45–51. DOI: 10.2147/TCRM.S76282.

**СКВОРЦОВА ЕЛЕНА НИКОЛАЕВНА** – старший преподаватель кафедры стоматологии, Пензенский государственный университет, Россия, Пенза (len.skvortzova2014@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0984-2488>).

**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>).

**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>).

**ФРОЛОВА КРИСТИНА ЕВГЕНЬЕВНА** – старший преподаватель кафедры стоматологии, Пензенский государственный университет, Россия, Пенза (kristina.frolova.1983@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5097-0601>).

**ЖАДАНОВА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА** – студентка IV курса факультета стоматологии, Пензенский государственный университет, Россия, Пенза (nata.zhadanova004@mail.ru).

**КАРАЯН АРШАВИР ВАЛЕРИКОВИЧ** – аспирант кафедры стоматологии, Пензенский государственный университет, Россия, Пенза (stomatologfs@yandex.ru).

Elena N. SKVORTSOVA, Anastasia V. EFREMOVA, Larisa A. ZYULKINA, Kristina E. FROLOVA, Natalia V. ZHADANOVA, Arshavir V. KARAYAN

#### THE RELATIONSHIP OF PHYSIOLOGICAL AGING OF THE BODY WITH SOMATIC DISEASES AND PATHOLOGY OF THE DENTO-FACIAL SYSTEM

**Key words:** caries, immunity, salivary glands, saliva, old age, osteoporosis, parodontitis.

The analysis of modern literature on peculiarities of caries and parodontitis development process in people over 60 years of age is presented. The relationship between destructive changes in the hard dental tissues, parodontal lesions and age-related changes in organs and body systems is considered.

**The purpose of the review** is to analyze the relationship of physiological aging of the body with somatic diseases and pathology of the dento-facial system based on the data of modern literature.

A prolonged inflammatory process in parodontium leads to gum tissue recession, exposure of the anatomical neck of the teeth and caries development. Prolonged ignoring the symptoms of parodontitis leads to abnormal tooth loosening and the need for tooth extraction. Thus, this raises the issue of secondary edentulism in elderly patients. Occlusion disturbance caused by missing teeth leads to impaired chewing function and a change in diet towards a diet dominated by soft foods rich in carbohydrates and saturated fats, which contributes to the development of cardiovascular diseases.

A systematic literature search was performed using the eLibrary and PubMed databases. The request for "The connection between physiological aging of the body and somatic diseases and pathology of the dental system" received 1,567 publications. 51 sources of Russian and foreign literature were selected, review and original articles were studied. It was found that the most common pathologies in the dental system in elderly patients are dystrophic and inflammatory processes in parodontal tissues, combined with caries, which can subsequently lead to the development of secondary adentia. Hence, a thorough investigation of the aetiology and pathogenesis of dental caries and its correlation with the general somatic health of elderly patients is required.

### References

1. Afanas'ev V.V., Mirzakulova U.R. *Slyunnye zhelezy. Bolezni i travmy* [Salivary Glands. Diseases and Injuries]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2019, 320 p.
2. Benevolskaya L.I., Lesnyak O.M. *Diagnostika, profilaktika i lechenie. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi assotsiatsii po osteoporozu. 2-e izd.* [Diagnosis, Prevention and Treatment. Clinical Guidelines of the Russian Association on Osteoporosis. 2<sup>nd</sup> ed.]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2010, 272 p.
3. Severin E.S., ed. *Biokhimiya. 5-e izd.* [Biochemistry. 5<sup>th</sup> ed.]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2015, 768 p.
4. Mamadzhonova Sh.G., Gal'chinskaya P.S., Bogdanova S.E. et al. *Vozrastnye osobennosti slyunnykh zhelez cheloveka* [Age-Related Features of Human Salivary Glands]. *Mezhdunarodnyi zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya*, 2016, no. 5-3, pp. 388–389.
5. Mikhal'chenko V.F., Krainov S.V., Yakovlev A.T. et al. *Dinamika pokazatelei mestnogo immuniteta pri lechenii khronicheskogo generalizovannogo parodontita u lits pozhilogo vozrasta* [Dynamics of Local Immunity Indicators During Treatment of Chronic Generalized Periodontitis in Elderly Individuals]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2015, no. 6, pp. 34.
6. Ilyunina O.O. *Retsessiya desny: sovremennoe sostoyanie voprosa (obzor literatury)* [Gingival Recession: Current State of the Issue (Literature Review)]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenii. Povolzhskii region. Meditsinskie nauki*, 2024, no. 4, pp. 5–19. DOI: 10.21685/2072-3032-2024-4-1.
7. Ippolitov E.V., Klemin V.A. *Immunologicheskie aspekty patogeneza vospalitel'nykh zabolevaniy parodonta* [Immunological Aspects of the Pathogenesis of Inflammatory Periodontal Diseases]. *Stomatologiya*, 2017, no. 5, pp. 73–77.
8. Kostyaeva M.G., Eremina I.Z., Kastyro I.V. *Morfologiya i fiziologiya slyunnykh zhelez* [Morphology and Physiology of Salivary Glands]. *Head and neck. Golova i sheya. Russian Journal*, 2022, vol. 10, no. 3, pp. 81–87.
9. Miklyaev S.V., Leonova O.M., Sushchenko A.V. et al. *Mikrobiologicheskii peizazh parodontal'nogo karmana pri vospalitel'nykh zabolevaniyakh v tkanyakh parodonta* [Microbiological Landscape of the Periodontal Pocket in Inflammatory Periodontal Tissue Diseases]. *Vestnik Rossiiskogo universiteta druzhby narodov. Ser. Meditsina*, 2021, vol. 25, no. 4, pp. 332–338. DOI: 10.22363/2313-0245-2021-25-4-332-338.
10. Lesnyak O.M., Benevolskaya L.I., eds. *Osteoporoz. 2-e izd.* [Osteoporosis. 2<sup>nd</sup> ed.]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2011, 272 p.
11. Skvortsova E.N., Senzhapova N.I., Efremova A.V. et al. *Osobennosti techeniya kariesa kornya u lits pozhilogo vozrasta* [Features of the Course of Root Caries in the Elderly]. *Vyatskii meditsinskii vestnik*, 2024, vol. 83, pp. 89–93. DOI: 10.24412/2220-7880-2024-3-89-93.
12. Yanushevich O.O., Dmitrieva L.A., eds. *Parodontologiya* [Periodontology]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2018, 752 p.
13. Semenov A.A., Vorob'yeva Yu.B., Semenova D.D. *Osobennosti lecheniya tverdykh tkaney zubov s uchetom anatomo-funktsional'nykh izmenenii u lits pozhilogo vozrasta* [Features of Treatment of Dental Hard Tissues Considering Anatomical and Functional Changes in the Elderly]. St. Petersburg, Lema Publ., 2024, 61 p.
14. Smetnik V.P., Chernova T.G. *Osteoporoz i menopauza* [Osteoporosis and Menopause]. *Osteoporoz i osteopatii*, 2017, no. 3, pp. 20–25.

15. Tkacheva O.N., Babenko I.V., Vorob'yeva N.M. et al. *Sovremennaya geriatriya dlya vrachei pervichnogo zvena: metodicheskoe posobie dlya vrachei pervichnogo zvena zdravookhraneniya* [Modern Geriatrics for Primary Care Physicians: A Methodological Guide for Primary Healthcare Physicians]. Moscow, Prometei Publ., 2021, 172 p.
16. Dmitrieva L.A., ed. *Terapevticheskaya stomatologiya* [Therapeutic Dentistry]. Moscow, MEDpress-inform Publ., 2016, 896 p.
17. Dmitrieva L.A., ed. *Terapevticheskaya stomatologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Therapeutic Dentistry: A National Guide]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2022, 896 p.
18. Shamanskikh A.S. *Vospalitel'nye protsessy zabolevanii parodonta: etiologiya, obshchie i mestnye faktory (obzor literatury)* [Inflammatory Processes in Periodontal Diseases: Etiology, General and Local Factors (Literature Review)]. *Molodoi uchenyi*, 2020, vol. 296, no. 6, pp. 100–104.
19. Yanushevich O.O., Kulazhenko T.V. *Gerontologicheskie aspekty stomatologicheskoi patologii* [Gerontological Aspects of Dental Pathology]. *Klinicheskaya stomatologiya*, 2019, no. 3, pp. 18–22.
20. Affoo R.H., Foley N., Garrick R. Meta-analysis of salivary flow rates in young and older adults. *J Am Geriatr Soc*, 2015, vol. 63, no. 10, pp. 2142–2151. DOI: 10.1111/jgs.13652.
21. Akbar A.N., Henson S.M. Are senescence and exhaustion intertwined or unrelated processes that compromise immunity? *Nature Reviews Immunology*, 2021, vol. 21, no. 9, pp. 571–581. DOI: 10.1038/nri2959.
22. Baker J.L., Bor B., Agnello M., et al. Ecology of the Oral Microbiome: Beyond Bacteria. *Trends Microbiol*, 2017, vol. 25, pp. 362–374. DOI: 10.1016/j.tim.2016.12.012.
23. Castelo-Branco C., Soveral I. The immune system and aging: a review. *Gynecol Endocrinol*, 2014, vol. 30, no. 1, pp. 16–22. DOI: 10.3109/09513590.2013.852531.
24. Chapple I.L.C., Bouchard P., Cagetti M.G. Interaction of lifestyle, behaviour or systemic diseases with dental caries and periodontal diseases: consensus report of group 2 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. *J Clin Periodontol*, 2017, vol. 44, pp. 39–51. DOI: 10.1111/jcpe.12685.
25. Chaudhury N.M.A., Shirlaw P., Pramanik R. Clinical variations in salivary composition in healthy individuals and patients with xerostomia. *J Oral Pathol Med*, 2015, vol. 44, no. 8, pp. 587–594.
26. Compston J.E., McClung M.R., Leslie W.D. Osteoporosis. *The Lancet*, 2019, vol. 10169, no. 393, pp. 364–376. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32112-3.
27. Darveau R.P. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nat Rev Microbiol*, 2010, vol. 8, no. 7, pp. 481–490. DOI: 10.1038/nrmicro2337.
28. Dawes C., Pedersen A.M.L., Villa A. The functions of human saliva: A review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Arch Oral Biol*, 2015, vol. 60, no. 6, pp. 863–874. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2015.03.004.
29. Drake M.T., Clarke B.L., Lewiecki E.M. The pathophysiology and treatment of osteoporosis. *Clin Ther*, 2015, vol. 37, no. 8, pp. 1837–1850. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.06.006.
30. Ebersole J.L., Dawson D.R., Morford L.A. Periodontal disease immunology: 'double indemnity' in protecting the host. *Periodontol 2000*, 2013, vol. 62, no. 1, pp. 163–202. DOI: 10.1111/prd.12005.
31. Fejerskov O., Nyvad B., Kidd E.A. Dental caries: the disease and its clinical management. 3<sup>rd</sup> ed. Wiley-Blackwell, 2015, 480 p.
32. Frenkel E.S., Ribbeck K. Salivary mucins in host defense and disease prevention. *J Oral Microbiol*, 2015, vol. 7, 29759. DOI: 10.3402/jom.v7.29759.
33. Furman D., Campisi J., Verdin E. et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nature Medicine*, 2022, vol. 28, no. 9, pp. 1822–1832. DOI: 10.1038/s41591-019-0675-0.
34. Hayes M., Burke F., Allen P.F. Incidence, prevalence and global distribution of root caries. *Monogr Oral Sci*, 2017, vol. 26, pp. 1–8. DOI: 10.1159/000479301.
35. Haynes L. Aging of the Immune System: Research Challenges to Enhance the Health Span of Older Adults. *Front Aging*, 2020, vol. 15, pp. 602–608. DOI: 10.3389/fragi.2020.602108.
36. Lockhart P.B., Bolger A.F., Papapanou P.N. et al. Periodontal Disease and Atherosclerotic Vascular Disease: Does the Evidence Support an Independent Association? *Circulation*, 2021, vol. 143, no. 7, pp. 739–741. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31825719f3.
37. Lopez-Pintor R.M., Casañas E., González-Serrano J. Xerostomia, hyposalivation, and salivary flow in diabetes patients. *J Diabetes Res*, 2016, vol. 2016, pp. 837–842. DOI: 10.1155/2016/4372852.
38. Lynch C.D., Smith P.W., Cao N. The relationship between root caries and oral health status. *Gerodontology*, 2018, vol. 35, no. 4, pp. 283–291.
39. Lynge Pedersen A.M., Belstrom D. The role of natural salivary defences in maintaining a healthy oral microbiota. *J Dent*, 2019, vol. 80, pp. 3–12. DOI: 10.1016/j.jdent.2018.08.010.
40. McClung M.R. Using Osteoporosis Therapies in Combination. *Curr Osteoporos Rep*, 2017, vol. 15, pp. 343–352. DOI: 10.1007/s11914-017-0376-x.

41. Mittelbrunn M., Kroemer G. Hallmarks of T cell aging. *Nature Immunology*, 2021, vol. 22, no. 6, pp. 687–698. DOI: 10.1038/s41590-021-00927-z.
42. Pedersen A.M.L., Sorensen C.E., Proctor G.B. Salivary secretion in health and disease. *J Oral Rehabil*, 2018, vol. 45, no. 9, pp. 730–746. DOI: 10.1111/joor.12664.
43. Peres M.A., Macpherson L.M.D., Weyant R.J. et al. Oral diseases: a global public health challenge. *Lancet*, 2019, vol. 10194, pp. 249–260. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31146-8.
44. Proctor G.B. The physiology of salivary secretion. *Periodontol 2000*, 2016, vol. 70, pp. 11–25. DOI: 10.1111/prd.12116.
45. Rabelo C.C., Melo R.F., França G.M., et al. Accuracy of the Periodontal Screening and Recording (PSR) Index in the context of the 2017 classification of periodontal diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 2023, vol. 50, no. 5, pp. 612–620.
46. Ritter A.V., Shugars D.A., Bader J.D. Root caries risk indicators: a systematic review of risk models. *Community Dent Oral Epidemiol*, 2019, vol. 38, no. 5, pp. 383–397.
47. Sanz M., Del Castillo A.M., Jepsen S. et al. Periodontitis and Cardiovascular Diseases. Consensus Report. *Glob Heart*, 2020, vol. 15, no. 1, pp. 1–5.
48. Shaw A.C., Joshi S., Greenwood H. Aging of the innate immune system. *Curr Opin Immunol*, 2010, vol. 22, no. 4, pp. 507–513. DOI: 10.1016/j.coi.2010.05.003.
49. Tothova L., Celec P. Oxidative stress and antioxidants in the diagnosis and therapy of periodontitis. *Front Physiol*, 2017, vol. 8, p. 1055. DOI: 10.3389/fphys.2017.01055.
50. Tramini P., Montal S., Valcarcel J. Tooth loss and associated factors in long-term institutionalised elderly patients. *Gerodontology*, 2007, vol. 24, pp. 196–203. DOI: 10.1111/j.1741-2358.2007.00183.x.
51. Villa A., Connell C.L., Abati S. Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. *Ther Clin Risk Manag*, 2015, vol. 11, pp. 45–51. DOI: 10.2147/TCRM.S76282.

---

**ELENA N. SKVORTSOVA** – Senior Lecturer, Department of Dentistry, Penza State University, Penza, Russia (len.skvortzova2014@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0984-2488>).

**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>).

**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>).

**KRISTINA E. FROLOVA** – Senior Lecturer, Department of Dentistry, Penza State University, Russia, Penza (kristina.frolova.1983@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5097-0601>).

**NATALIA V. ZHADANOVA** – 4<sup>th</sup> Student, Faculty of Dentistry, Penza State University, Penza, Russia (nata.zhadanova004@mail.ru).

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

---

**Формат цитирования:** Связь физиологического старения организма с соматическими заболеваниями и патологией зубочелюстной системы [Электронный ресурс] / Е.Н. Скворцова, А.В. Ефремова, Л.А. Зюлькина и др. // Acta medica Eurasica. 2026. № 1. С. 67–75. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2026/1/7>. DOI: 10.47026/2413-4864-2026-1-67-75.

Е.Е. ФОМИНА, А.С. ЧЕСНОКОВА, Р.А. БАШИРОВ,  
С.А. РЫЖКИН, Л.Ф. ЗИГАНШИНА, Л.Е. САМОЙЛЕНКО

## РАДИОНУКЛИДНАЯ ЛИМФОСЦИНТИГРАФИЯ В СОВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**Ключевые слова:** лучевая диагностика, лимфосцинтиграфия, технеций-99m, лимфатическая недостаточность, флебוליмпфедема.

*В обзоре систематизированы современные представления и обоснована роль радионуклидной лимфосцинтиграфии в оценке лимфатического компонента при хронической венозной недостаточности нижних конечностей. На фоне ограничений анатомически ориентированных методик (ультразвуковой диагностики, магнитно-резонансной лимфоангиографии, флуоресцентной лимфографии с индоцианином зеленым) радионуклидная лимфосцинтиграфия обеспечивает воспроизводимую оценку лимфодренажа, выявляет ранние нарушения, разграничивает венозный и лимфатический вклад в развитие отеков и позволяет контролировать эффективность терапии. Особое внимание уделено препарату <sup>99m</sup>Tc-Нанотоп как широко используемому нанокolloидному радиофармпрепарату, обладающему оптимальными физико-химическими характеристиками для количественной радионуклидной лимфосцинтиграфии, а также вопросам сопоставимости результатов при использовании альтернативных препаратов. Систематизированы ключевые сцинтиграфические признаки лимфатической дисфункции и проанализирована их клиническая значимость. Интеграция радионуклидной лимфосцинтиграфии в алгоритмы обследования при хронической венозной недостаточности повышает точность верификации флебוליмпфедемы и поддерживает персонализированный выбор лечения.*

**Введение.** Хронические заболевания вен (ХЗВ) нижних конечностей относятся к числу наиболее распространенных форм сосудистой патологии и являются одной из ведущих причин развития выраженного отеочного синдрома, трофических нарушений и существенного снижения качества жизни пациентов [14]. Ведущим патофизиологическим звеном выступает персистирующая венозная гипертензия, инициирующая каскад микрососудистой дисфункции и воспалительно-индуцированных структурных изменений тканей. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что хроническая перегрузка лимфатического звена при ХЗВ способствует формированию вторичной лимфатической недостаточности, усугубляющей течение заболевания и повышающей риск развития трофических осложнений [5, 25].

Инструментальная и клиническая верификация участия лимфатической системы в формировании ХЗВ принципиальна для стратификации риска и персонализации лечения, тогда как рутинные анатомические методы визуализации остаются ограниченными в функциональной оценке лимфооттока [19]. На этом фоне радионуклидная лимфосцинтиграфия (РЛСГ) рассматривается как основной метод функциональной визуализации лимфатической системы, позволяющий выявлять субклиническую дисфункцию, разграничивать венозный и лимфатический вклад в отеочный синдром, а также объективно оценивать динамику терапии на основании полуколичественных показателей [25, 36].

Настоящий обзор обобщает клинико-диагностические возможности РЛСГ при хронической венозной недостаточности (ХВН) с акцентом на типичные лимфосцинтиграфические паттерны и применение радиофармпрепарата (РФП) <sup>99m</sup>Tc-Нанотоп.

Существующие обзоры, включая недавнюю фундаментальную работу К.В. Лобастова и соавт. (2024), подтверждают участие лимфатической системы в патогенезе ХЗВ. Однако большинство клинических руководств по флебологии по-прежнему фокусируются преимущественно на коррекции венозной гипертензии, тогда как алгоритмы функциональной оценки лимфатического компонента остаются недостаточно определенными. До сих пор неясно, каким категориям пациентов (помимо очевидных случаев С3–С6) показано целенаправленное исследование лимфотока и, главное, в каком формате его следует осуществлять – ограничиваясь качественной констатацией факта нарушения («да/нет») либо используя количественные и полуколичественные показатели.

Практическая значимость настоящего обзора состоит в устранении разрыва между описательной и количественной интерпретацией данных РЛСГ. В отличие от публикаций, преимущественно ограничивающихся констатацией факта лимфатической дисфункции, в обзоре систематизированы и критически проанализированы характерные лимфосцинтиграфические паттерны и, что принципиально, полуколичественные индексы лимфатического дренажа.

**Цель обзора** – систематизировать данные о диагностической эффективности радионуклидной лимфосцинтиграфии при хронической венозной недостаточности нижних конечностей, определить ее место в современном алгоритме обследования пациентов с ХЗВ и обозначить основные направления клинического применения метода. Отдельно рассмотрены возможности лимфотропного нанокolloида  $^{99m}\text{Tc}$ -Нанотоп при хронических заболеваниях вен и флеболимфедеме.

Поиск источников проводился в базах данных PubMed, Web of Science и eLIBRARY.RU с использованием ключевых слов и их сочетаний, относящихся к хронической венозной недостаточности, флеболимфедеме и РЛСГ, включая  $^{99m}\text{Tc}$ -Нанотоп: *lymphoscintigraphy*, *lymphatic dysfunction*, *lymphatic drainage*, *chronic venous insufficiency*, *phlebolympheidema*, *Nanotop*, *NanoHSA*, *human serum albumin nanocolloid*. Временные рамки охватывали период с 1988 по 2025 г., при этом поиск был актуализирован по состоянию на май 2025 г. В обзор были включены рецензируемые оригинальные исследования, обзорные статьи и клинические рекомендации по РЛСГ в контексте хронических венозных заболеваний и флеболимфедемы; исключались доклинические работы, единичные клинические случаи, тезисы конференций и нерецензируемые источники. Отдельно выполнялся целенаправленный отбор работ по применению  $^{99m}\text{Tc}$ -Нанотопа (лимфосцинтиграфия конечностей, биопсия сторожевых лимфатических узлов), результаты которых легли в основу разделов, посвященных выбору лимфотропного РФП и стандартизации протоколов.

**ХВН: распространенность и патофизиология.** ХЗВ нижних конечностей относятся к числу наиболее распространенных форм сосудистой патологии: их распространенность среди взрослого населения достигает 25–50%; чаще страдают женщины, а риск увеличивается с возрастом и при отягощенном семейном анамнезе [8–10, 41].

В основе патофизиологии ХЗВ лежит персистирующая венозная гипертензия, обусловленная клапанной несостоятельностью или обструкцией венозного оттока. В результате формируется микрососудистая дисфункция, проявляющаяся повышенной капиллярной фильтрацией, гипоксией тканей и хроническим воспалением [11, 14, 41]. Клиническое стадирование ХЗВ выполняют по шкале CEAP (C0–C6): отеки и трофические изменения становятся клинически значимыми на этапах C3–C6 [23].

Лимфатическая система на ранних этапах компенсирует избыточную фильтрацию при венозной гипертензии за счет увеличения лимфообразования и усиления сократительной активности лимфатических сосудов. Длительная перегрузка приводит к функциональной декомпенсации лимфатической системы: замедлению лимфотока, расширению коллекторов, несостоятельности клапанов и появлению дермального лимфатического рефлюкса [26, 28, 31, 34, 39]. Эти изменения отражают непрерывный спектр венозно-лимфатической дисфункции (флеболимфедемы): к венозному застою присоединяется самостоятельный лимфатический компонент отека. Флеболимфедема рассматривается как клинически значимая форма ХЗВ, что отражено в актуальных рекомендациях и обзорах [5, 20, 22, 31].

ХЗВ нижних конечностей представляют собой мультифакторное состояние, при котором венозная гипертензия и лимфатическая дисфункция взаимно усиливают отечный синдром и трофические нарушения. Учет обоих звеньев патогенеза принципиален для стратификации риска и выбора тактики терапии [5, 26, 28, 30].

**Взаимосвязь венозной и лимфатической систем при ХЗВ.** Венозная и лимфатическая системы нижних конечностей функционально и патогенетически сопряжены, образуя единый контур возврата интерстициальной жидкости. Стойкая венозная гипертензия ведет к увеличению капиллярной фильтрации, которое на ранних этапах компенсируется ростом образования лимфы и усилением сократительной активности лимфангионов.

Хроническая перегрузка истощает резервы лимфатической системы: развивается замедление лимфотока, дилатация лимфатических сосудов, недостаточность клапанного аппарата и снижение насосной функции лимфангионов [5, 26, 39]. Итогом становится вторичная лимфатическая недостаточность, при которой к венозному застою присоединяется самостоятельный лимфатический компонент отека [26]. Флеболимфедема формируется преимущественно по этому механизму и в международных руководствах рассматривается как форма вторичной лимфедемы [20, 21, 30].

Отдельным маркером декомпенсации лимфодренажа выступает дермальный лимфатический рефлюкс, отражающий выраженную лимфатическую недостаточность и ремоделирование поверхностной лимфатической сети [21, 34, 39]. Двухнаправленное взаимодействие венозного и лимфатического звеньев принципиально: нарушение лимфооттока ухудшает клиренс метаболитов и поддерживает воспалительный градиент в тканевом микроокружении, что способствует хронизации венозных трофических изменений [17, 27, 38].

**Методы оценки лимфатического оттока и роль лимфосцинтиграфии.** Дифференциальная оценка вклада венозного и лимфатического компонентов в формирование отечного синдрома при ХЗВ методологически сложна: клинические признаки перекрываются, а ранние (субклинические) нарушения лимфатического дренажа нередко остаются нераспознанными [31]. В клинической практике используются как морфологические, так и функциональные методы, однако их диагностическая ценность существенно различается [31, 39].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) остается рутинным методом визуализации венозного русла и позволяет лишь косвенно оценивать мягкотканый компонент отека. Однако лимфатические сосуды при этом, как правило, визуализируются только при их выраженной дилатации, а функциональная оценка лимфангиомоторики недоступна [34]. Таким образом, УЗИ недостаточно для ранней верификации лимфатического компонента отека [28, 31, 39].

Рентгеноконтрастная лимфография исторически была основным методом анатомической визуализации лимфатических коллекторов и зон обструкции с высоким пространственным разрешением. Метод не стал рутинным при ХЗВ из-за инвазивности, технологической сложности и риска осложнений [28, 31, 32]. Современные клинические рекомендации отдают приоритет менее инвазивным функциональным методикам оценки лимфатического звена [31].

Магнитно-резонансная лимфангиография отличается высокой тканевой контрастностью и позволяет визуализировать магистральные лимфатические коллекторы. Дополнительно методика дает оценку фиброзно-жировой перестройки тканей при лимфостазе [7, 28, 31, 39]. В клинической практике метод часто используется преимущественно для морфологической оценки. Кроме того, активно развиваются методики функциональной магнитно-резонансной лимфангиографии. Однако протоколы количественной верификации скорости и объема лимфотока при флеболимфедеме все еще находятся на этапе валидации и не имеют такой широкой стандартизации, как радионуклидные исследования. Это особенно критично при смешанном (венозно-лимфатическом) генезе отека, когда требуется стандартизированная функциональная оценка лимфатического дренажа [7, 28, 31, 39].

Флуоресцентная лимфография с индоцианином зеленым в ближнем инфракрасном диапазоне (ICG-NIRF) обеспечивает превосходную визуализацию поверхностной лимфатической сети в реальном времени и надежно выявляет дермальный лимфатический рефлюкс и зоны стаза. Несмотря на появление протоколов для количественной оценки (qICG), основные ограничения метода связаны с малой глубиной проникновения излучения, что делает недоступной оценку глубоких лимфатических коллекторов [7, 28, 31, 39]. Поэтому при ХЗВ флуоресцентная лимфография рассматривается как ценный инструмент для картирования поверхностных нарушений, но не для интегральной оценки магистрального лимфатического дренажа.

При этом ни магнитно-резонансная лимфангиография, ни флуоресцентная ICG-визуализация на данный момент не позволяют надежно и воспроизводимо количественно оценивать скорость и объем лимфотока, что ограничивает их использование для стратификации риска и динамического контроля эффективности терапии [7].

На этом фоне РЛСГ остается методом выбора для функциональной оценки лимфатической системы [37]. У пациентов с ХЗВ ее ключевые преимущества: высокая чувствительность именно к ранним изменениям магистрального лимфатического дренажа и возможность стандартизированной количественной оценки вклада лимфостаза в формирование отека (межсторонняя асимметрия, степень дисфункции) [20, 37]. Ограничения метода – зависимость результатов от техники инъекции, уровня физической активности и температуры кожных покровов – могут быть сведены к минимуму при строгой стандартизации протокола исследования [32]. В условиях, когда при ХЗВ лимфатический компонент нередко недооценивается преимущественно морфологическими подходами, РЛСГ выступает предпочтительным инструментом для раннего выявления лимфодренажной недостаточности, объективизации ее вклада в отечный синдром и стандартизированного динамического мониторинга эффективности терапии [20, 37].

**РЛСГ: от РФП до интерпретации результатов.** РЛСГ – неинвазивный функциональный метод визуализации лимфатической системы, при котором после внутрикожного введения лимфотропного РФП, меченного  $^{99m}\text{Tc}$ , регистрируют

его транспорт по лимфатическим сосудам и накопление в регионарных лимфатических узлах с помощью гамма-камеры. РЛСГ обоснованно рассматривается как один из ведущих функциональных методов оценки лимфодренажа [32]. Метод обеспечивает как качественную, так и количественную оценку лимфотока: сцинтиграммы одновременно отражают маршруты оттока (проходимость и вариативность коллекторов), визуализацию лимфоузлов, наличие коллатералей, дермального лимфатического рефлюкса и функциональные параметры (скорость миграции индикатора, время появления и степень фиксации в узлах, клиренс из места инъекции) [32, 33, 37].

В контексте настоящего обзора рассматривается лимфотропный РФП, используемый в клинической практике, –  $^{99m}\text{Tc}$ -Нанотоп.

РЛСГ объективизирует лимфатический компонент отека, позволяя отличать чисто венозный вариант от смешанного, что принципиально важно для верификации диагноза и выбора тактики лечения [11]. Визуализация дермального лимфатического рефлюкса, замедления лимфотранспорта или блока коллекторов служит основанием для стратификации риска трофических осложнений и прогнозирования течения заболевания.

При выборе РФП важно учитывать: 1) состав, так как он напрямую влияет на эффективность; 2) наличие показаний; 3) особенности приготовления РФП, от которых зависят характеристики полученного коллоида, в том числе размер частиц.

Диагностическая информативность РЛСГ определяется физико-химическими характеристиками лимфотропных коллоидов  $^{99m}\text{Tc}$ : размером частиц, коллоидной стабильностью и радиохимической чистотой. Для решаемых задач критичны селективный вход частиц в лимфатические капилляры, предсказуемый транспорт по коллекторам и адекватная задержка в регионарных узлах. Оптимальным для лимфотропных коллоидов считается диапазон размеров частиц порядка 10–80 нм; частицы свыше 100 нм медленно покидают место инъекции и могут занижать оценку скорости лимфотока [2, 37]. Рекомендуется поддерживать радиохимическую чистоту меченая  $> 95\%$ ; параметры  $^{99m}\text{Tc}$  ( $T_{1/2} = 6$  ч; 140 кэВ) задают оптимальное энергетическое окно детекции [15, 31, 33]. Эти физико-химические характеристики принципиальны для получения воспроизводимых кинетических кривых и корректных полуколичественных индексов лимфодренажа (CI, LNI, TI и др.).

$^{99m}\text{Tc}$ -Нанотоп – лимфотропный РФП нового поколения, представляющий собой коллоид альбумина человека (HSA) с частицами в нанодиапазоне. После меченая технецием- $^{99m}$  образуется стабильная суспензия с высокой радиохимической чистотой и узким распределением частиц по размеру. Этот препарат специально разработан для непрямой лимфосцинтиграфии и картирования сторожевых лимфатических узлов (СЛУ).

Кроме того, препарат демонстрирует универсальность клинического применения. Он успешно используется как при лимфосцинтиграфии конечностей у пациентов с отеками синдромами различной этиологии (включая хронические заболевания вен, вторичный лимфостаз, флеболимфедему), так и при радионуклидной биопсии сторожевых узлов у пациентов с меланомой, раком молочной железы, онкогинекологическими и урологическими злокачественными новообразованиями [3, 6].

Следует также отметить совместимость  $^{99m}\text{Tc}$ -Нанотопа с гибридными визуализационными технологиями. На его основе успешно создаются комбинированные индикаторы (например, ICG– $^{99m}\text{Tc}$ -Nanotop), сочетающие радиоактивный

и флуоресцентный сигналы, что повышает точность интраоперационной навигации при выполнении биопсии СЛУ и расширяет возможности мультимодальной визуализации [24]. Наконец, важным аргументом в пользу  $^{99m}\text{Tc}$ -Нанотопа является его доказанная валидность.

Нанотоп является единственным РФП, зарегистрированным в Российской Федерации для проведения лимфосцинтиграфии. Согласно п. 2.1.3 Инструкции по применению, раствор « $^{99m}\text{Tc}$ -Нанотоп» предназначен для подкожного введения в целях подтверждения целостности лимфатической системы и дифференциальной диагностики венозной и лимфатической обструкции [4]. В связи с этим при планировании исследования диапазон размеров частиц следует увязывать с клинической задачей (ранняя функциональная скрининговая оценка в сравнении с детальным картированием выраженных нарушений) и фиксировать в протоколе (медианный размер/D50, активность, точка и глубина введения), а для мониторинга лечения и стратификации по тяжести желательнее последовательно использовать один и тот же РФП и идентичный протокол, чтобы избежать методически обусловленного смещения полуколичественных метрик (CI, LNI, TI, LTI) [30].

Интерпретация РЛСГ опирается на два взаимодополняющих уровня анализа: качественный – описательную оценку паттернов лимфооттока (ход коллекторов, визуализация и симметрия лимфоузлов, коллатерали, дермальный лимфатический рефлюкс) и количественный – расчет воспроизводимых метрик транспорта и накопления РФП (время достижения паховых узлов, клиренс из зон инъекций, индексы накопления и асимметрии, интегральные индексы транспорта). Совмещение этих подходов принципиально для дифференциации венозного и лимфатического вкладов в отечный синдром, стратификации риска и мониторинга ответа на терапию у пациентов с ХЗВ [26, 32, 36].

**Качественные признаки.** В норме визуализируются непрерывные симметричные пути лимфатических коллекторов с обеих сторон; РФП своевременно появляется и устойчиво фиксируется в нескольких паховых (иногда подвздошных) лимфоузлах, при этом к поздней фазе отмечается выраженное снижение активности в местах инъекций без признаков дермального лимфатического рефлюкса [32, 33]. К патологическим сцинтиграфическим паттернам относят стойкую задержку РФП в месте инъекции, обеднение и прерывистость лимфатических коллекторов с межсторонней асимметрией, дермальный лимфатический рефлюкс сетчатого или диффузного типа, формирование атипичных коллатералей, а также отсроченное, сниженное либо отсутствующее накопление РФП в паховых лимфоузлах. Эти признаки отражают спектр лимфодренажной недостаточности – от локальных нарушений транспорта до декомпенсации с кожным рефлюксом и блокадой проксимального оттока [13, 32]. Указанные признаки чаще выявляются у пациентов клинических классов С3–С6 по CEAP [23] и ассоциируются с выраженностью отека и риском трофических осложнений [25, 26, 34].

**Количественная оценка и ROI-подход.** Для воспроизводимого анализа используют стандартизованную разметку областей интереса (ROI): симметричные ROI в местах инъекций (правая и левая стопа), в паховых лимфоузлах (при множественных узлах – суммарная или поккадрово суммированная разметка), при необходимости – в подколенных и подвздошных узлах, а также фоновые ROI на мягких тканях бедра или голени для нормировки сигнала. Геометрию ROI сохраняют одинаковой во всех временных окнах, избегая «перетекания» активности между зонами [19, 29]. К ключевым метрикам относят: CI – чувствительный маркер

замедления лимфотранспорта; LNI – количественную характеристику накопления РФП в регионарных (чаще паховых) лимфоузлах; TI – интегральный показатель лимфотранспорта/проходимости коллекторов; AI – показатель межсторонней асимметрии; LTI/TIS – интегральные индексы, основанные на анализе кривых «узел/инъекция» с нормировкой на фон и время [13, 25, 29, 31, 35].

**Клиническая применимость индексов.** Снижение CI и LNI, удлинение TI, а также выраженная межсторонняя асимметрия количественных показателей ассоциированы с большей тяжестью клинических проявлений. Эти изменения отражают прогрессирующее нарастание лимфатической дисфункции по мере развития ХЗВ. Хотя стандартизация пороговых значений затруднена вследствие гетерогенности протоколов и используемых РФП, анализ ключевых исследований позволяет предложить ориентировочные диапазоны.

В исследованиях, валидирующих полуколичественный анализ, межсторонняя асимметрия (AI) >1,5–2,0, что соответствует разнице порядка 50–100%, часто используется как критерий одностороннего поражения [13, 19, 25, 29, 30]. При этом указанные пороговые значения следует расценивать как ориентировочные; они требуют калибровки в рамках локального протокола и валидации для конкретной популяции пациентов.

Устойчивый дермальный лимфатический рефлюкс — неблагоприятный прогностический признак, связан с длительно незаживающими венозными язвами и высоким риском их рецидива. Полуколичественные параметры лимфосцинтиграфии имеют прогностическую ценность в отношении трофических осложнений и служат ориентиром при выборе интенсивности противоотечной терапии [26, 31, 39, 40].

**Диагностическое значение лимфосцинтиграфии при ХВН.** РЛСГ позволяет объективно верифицировать лимфатическую дисфункцию у пациентов с ХЗВ и отеком синдромом, особенно в клинических классах С3–С6 по CEAP [26]. На качественном уровне РЛСГ выявляет дермальный лимфатический рефлюкс и замедление лимфотранспорта; фиксируются обеднение и гипофиксация паховых лимфоузлов вплоть до их авизуализации, а также формирование коллатеральных путей лимфооттока [5, 7, 37].

Подтверждение лимфатического компонента отека по данным РЛСГ, как правило, приводит к пересмотру тактики ведения [5]. При сохраненном лимфотоке и минимальном вкладе лимфатического звена приоритетом остается коррекция венозной патологии, тогда как при доказанной лимфодренажной недостаточности требуются интенсификация противоотечной терапии и расширение комплекса консервативных мероприятий. Междисциплинарные рекомендации и обзорные публикации подчеркивают дифференциально-диагностическую нишу РЛСГ в алгоритме обследования пациентов с ХЗВ [31].

Дермальный лимфатический рефлюкс рассматривают как маркер выраженной лимфодренажной недостаточности; он ассоциирован с неблагоприятным течением заболевания [39]. Обобщенные данные по РЛСГ подтверждают прогностическую значимость полуколичественных профилей: они используются для оценки риска трофических осложнений и выбора необходимой интенсивности противоотечной терапии [31, 40].

Верификация лимфатического компонента отека по данным РЛСГ нередко приводит к изменению лечебной стратегии. Коррекция осуществляется с помощью декомпрессионно-дренажных методов: мануального или аппаратного лимфодренажа, дозированной физической активности и других элементов комплексной противоотечной терапии [5, 26]. РЛСГ используют для мониторинга:

оценивают динамику CI, LNI, AI и TI на фоне компрессии, устранения венозного рефлюкса или реабилитационных программ. Количественные метрики обеспечивают сопоставимость исследований во времени и позволяют объективно зафиксировать улучшение лимфотранспорта либо отсутствие положительной динамики [13, 20, 29, 37]. В спорных клинических ситуациях добавление ОФЭКТ/КТ повышает уверенность при принятии решений, в частности при планировании целенаправленного воздействия на предполагаемую зону блока лимфооттока [12, 16, 40].

**Клинико-диагностические сценарии, когда РЛСГ целесообразна:**

1. По результатам УЗИ лимфатический компонент требует уточнения (верификации). Пациент с ХЗВ клинических классов С3–С4 (персистирующий отек) при отсутствии по данным УЗИ признаков венозной обструкции или гемодинамически значимого рефлюкса. В этой ситуации РЛСГ позволяет подтвердить или исключить флелолимфедему и тем самым обосновать необходимость включения лимфотропной терапии в лечебный план [20, 31, 37].

2. Резистентный к терапии отек после коррекции венозного рефлюкса. Сохранение клинически значимого отека (С3–С5) в течение 8–12 недель после эндовенозного вмешательства при адекватно устраненном венозном рефлюксе. РЛСГ используется для уточнения степени лимфатической дисфункции и коррекции программы компрессионной терапии и реабилитационных мероприятий [13, 26, 27].

3. Определение тактики противоотечной терапии. При наличии выраженного дермального лимфатического рефлюкса и сниженных полуколичественных показателей (CI, LNI) данные РЛСГ служат основанием для раннего усиления противоотечных мероприятий и более тщательного динамического наблюдения [19, 31, 40].

4. Подозрение на смешанный генез отека при клинико-ультразвуковом несоответствии. Отечный синдром непропорционален выраженности венозного рефлюкса по данным УЗИ. В подобных случаях РЛСГ помогает решить задачу дифференциальной диагностики и количественно оценить вклад лимфатического компонента [31].

**Обсуждение.** Совокупность проанализированных данных подтверждает, что лимфатическая дисфункция при ХЗВ является не второстепенным сопутствующим фактором, а патогенетически значимым компонентом, усиливающим отечный синдром и риск трофических осложнений [1, 5, 20, 26, 31]. РЛСГ обладает высоким диагностическим потенциалом для верификации количественной оценки лимфатической дисфункции [13, 26, 37]. Метод позволяет визуализировать патофизиологические паттерны – дермальный рефлюкс, замедление транспорта [24] и рассчитать полуколичественные индексы [19, 29, 40], недоступные рутинным анатомическим методам [7, 13, 37].

Однако, несмотря на очевидную диагностическую ценность, ключевой проблемой остается значительный разрыв между исследовательской информативностью РЛСГ и ее реальным местом в клинической практике. На сегодняшний день РЛСГ не включена в большинство стандартных международных рекомендаций по ведению пациентов с ХЗВ и остается методом, применяемым преимущественно в спорных случаях или в рамках научной работы [19, 31].

На наш взгляд, этот парадокс обусловлен несколькими важнейшими проблемами, требующими решения.

Во-первых, отсутствует стандартизация проведения исследования. Как показывает анализ литературы, клинические протоколы не унифицированы: различаются точки и глубина введения РФП, тип и активность препарата, наличие

и характер физической нагрузки, а также алгоритмы расчета полуколичественных индексов [15, 29, 40]. Эта неоднородность практически исключает межцентровую сопоставимость данных и, что особенно важно, не позволяет установить единые пороговые значения для стратификации риска. Без консенсуса относительно того, что считать нормой, субклинической дисфункцией или декомпенсацией, РЛСГ в восприятии практикующего флеболога уступает в объективности более доступному ультразвуковому сканированию, несмотря на неполноту последнего.

Во-вторых, до сих пор не существует убедительных данных о влиянии тактики ведения, основанной на результатах РЛСГ, на устойчивые клинические исходы. Большинство исследований доказывают диагностическую точность метода (способность выявлять дисфункцию), но не его клиническую эффективность [14, 19, 25, 29, 40].

Для обоснования включения РЛСГ в клинические рекомендации необходимы не описательные серии наблюдений, а проспективные сравнительные исследования. Они должны показать, улучшают ли ранняя диагностика лимфатического компонента с помощью РЛСГ и последующая интенсификация терапии результаты по сравнению со стандартной тактикой, основанной только на клинических данных и ультразвуковом дуплексном сканировании. В таких исследованиях ключевыми конечными точками должны быть не промежуточные инструментальные показатели, а клинически значимые исходы: сроки заживления венозных язв, частота рецидивов трофических нарушений, динамика объективно измеряемого объема конечности и показатели качества жизни.

У пациентов с лимфедемой нижних конечностей данные лимфосцинтиграфии связаны с исходами лимфовенозных анастомозов, что указывает на возможную прогностическую ценность данного метода [18].

В-третьих, необходимо критически оценивать не только организационные, но и внутренние методологические ограничения РЛСГ. К ним относят высокую физиологическую вариабельность, неоднозначность интерпретации замедления транспорта и ограниченные возможности оценки глубокой лимфатической системы.

На сегодняшний день наибольший массив данных по лимфосцинтиграфии конечностей, включая оценку лимфостаза и флеболимфедемы, накоплен именно для  $^{99m}\text{Tc}$ -Нанотопа. В исследованиях с его использованием описаны и валидированы основные полуколичественные индексы. Дополнительным аргументом в пользу  $^{99m}\text{Tc}$ -Нанотопа является широкий опыт его применения в биопсии сторожевых лимфатических узлов при раке молочной железы, меланоме и онкогинекологических заболеваниях; стабильность кинетики лимфотранспорта и узловой фиксации в этих моделях делает данный препарат удобной «платформой» для стандартизированной количественной РЛСГ, в том числе при ХЗВ.

В то же время прямые сравнительные исследования различных лимфотропных РФП именно в когортах пациентов с ХЗВ и флеболимфедемой отсутствуют, что не позволяет обосновать клиническое превосходство какого-либо из препаратов. На практике  $^{99m}\text{Tc}$ -Нанотоп фактически выполняет роль «референсного стандарта», на основе которого сформированы существующие пороговые значения CI, LNI, TIN и других индексов. Задача будущих работ — либо продемонстрировать эквивалентность  $^{99m}\text{Tc}$ -Сентискана по количественным параметрам, либо скорректировать референсные пороги под особенности его кинетики. Такой подход представляется принципиально важным для корректной

интерпретации результатов и сопоставимости данных между центрами. Также важно помнить о юридической стороне применения РФП для РЛСГ: на сегодняшний день <sup>99m</sup>Tc-Нанотоп является единственным РФП, зарегистрированным в Российской Федерации для проведения лимфосцинтиграфии.

**Выводы.** ХЗВ у значительной части пациентов сопровождается вторичной лимфатической дисфункцией – флеболимфедемой, которая выступает патогенетическим компонентом, влияющим на выраженность отечного синдрома и частоту трофических осложнений. РЛСГ является функциональным методом оценки лимфатического дренажа, обеспечивающим объективную верификацию лимфатического компонента отека и дополняющим анатомически ориентированные и поверхностные методики визуализации. Совокупность качественных и полуколичественных показателей РЛСГ позволяет дифференцировать венозный и смешанный генез отека, оценивать риск трофических нарушений и проводить динамическую оценку эффективности терапии, прежде всего у пациентов клинических классов С3–С6 по СЕАР.

Стандартизация протокола РЛСГ и выработка единых подходов к количественному анализу представляются необходимыми условиями для межцентровой сопоставимости данных и применения метода как инструмента стратификации риска. Дальнейшие исследования целесообразно направить на многоцентровую валидацию и уточнение пороговых значений основных полуколичественных индексов, что позволит формализовать место РЛСГ в клинических алгоритмах ведения пациентов с ХЗВ.

#### Литература

1. Диагностика лимфедемы конечностей / П.Н. Мышенцев, С.А. Сушков, С.Е. Каторкин, С.И. Демидов // Флебология. 2017. Т. 11, № 4. С. 228–237. DOI: 10.17116/flebo2017114228-236.
2. Инструкция по медицинскому применению набора «Нанотоп 0,5 мг для приготовления радиофармпрепарата <sup>99m</sup>Tc-Нанотоп» (ПУ № РЗН 2014/1389 от 14.08.2023) [Электронный ресурс]. URL: [https://www.rotor-pharmaka.de/wp-content/uploads/2025/01/SmPC-NanoHSAMRP-RU-rus-02\\_A4.pdf](https://www.rotor-pharmaka.de/wp-content/uploads/2025/01/SmPC-NanoHSAMRP-RU-rus-02_A4.pdf) (дата обращения: 12.01.2026).
3. Непрямая радионуклидная лимфосцинтиграфия в оценке лимфостаза верхних конечностей после лечения рака молочной железы / Е.А. Николаева, С.А. Шаповалов, Е.С. Копосова и др. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70, № 4. С. 87–95. DOI: 10.33266/1024-6177-2025-70-4-87-95.
4. Особенности радионуклидной диагностики сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы с помощью нового отечественного радиофармпрепарата на основе оксида алюминия, меченного <sup>99m</sup>Tc / А.А. Медведева, В.И. Чернов, Р.В. Зельчан и др. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67, № 4. С. 74–79. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-74-79.
5. Флеболимфедема: современные представления и возможности коррекции / К.В. Лобастов, М.Ю. Каплина (Демехова), Ю.А. Кононова и др. // Флебология. 2024. Т. 18, № 4. С. 339–350. DOI: 10.17116/flebo202418041339.
6. Шевчук А.С., Князев Р.И. Биопсия сторожевых лимфатических узлов при онкогинекологических заболеваниях с применением лимфотропного радиофармпрепарата <sup>99m</sup>Tc-Нанотоп. Новосибирск: СибАК, 2025. 48 с.
7. Aron A., Zavaleta C. Current and developing lymphatic imaging approaches for elucidation of functional mechanisms and disease progression. *Molecular Imaging and Biology*, 2024, vol. 26, pp. 1–16. DOI: 10.1007/s11307-023-01827-4.
8. Attaran R.R., Carr J.G. Chronic Venous Disease of the Lower Extremities: A State-of-the Art Review. *Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions*, 2023, vol. 2(1), 100538. DOI: 10.1016/j.jscvi.2022.100538.
9. Babaei M., Afrooghe A., Rafati A. et al. Prevalence and associated factors of chronic venous disease among the modern Iranian urban population. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 2023, vol. 11(6), pp. 1098–1106. DOI: 10.1016/j.jvsv.2023.06.005.
10. Beebe-Dimmer J.L., Pfeifer J.R., Engle J.S., Schottenfeld D. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. *Annals of Epidemiology*, 2005, vol. 15(3), pp. 175–184. DOI: 10.1016/j.annepidem.2004.05.015.

11. Boisseau M.R. Mechanisms of onset of chronic venous insufficiency (CVI). *Phlebology*, 2003, no. 41, pp. 161–167.
12. Bourgeois P., Leduc O. Value of one additional injection at the root of the limb in the lymphoscintigraphic evaluation and management of primary and secondary lower-limb lymphedemas. *PLoS One*, 2021, vol. 16(7), e0253900. DOI: 10.1371/journal.pone.0253900.
13. Dalia R., Martins G., Barbosa R. et al. Qualitative and quantitative lymphoscintigraphy in the evaluation of lower limbs lymphedema. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 2005, vol. 48, pp. 159–162. DOI: 10.1590/S1516-89132005000700023.
14. Eberhardt R.T., Raffetto J.D. Chronic venous insufficiency. *Circulation*, 2014, vol. 130(4), pp. 333–346. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006898.
15. Ebrahim M., Savitcheva I., Axelsson R. Reliability of a Scoring System for Qualitative Evaluation of Lymphoscintigraphy of the Lower Extremities. *J. Nucl. Med. Technol.*, 2017, vol. 45(3), pp. 219–224. DOI: 10.2967/jnmt.116.185710.
16. Fujiyoshi T., Mikami T., Hashimoto K. et al. Pathological Changes in the Lymphatic System of Patients with Secondary Lower Limb Lymphedema Based on Single Photon-Emission Computed Tomography/Computed Tomography/Lymphoscintigraphy Images. *Lymphatic Research and Biology*, 2022, vol. 20(2), pp. 144–152. DOI: 10.1089/lrb.2021.0040.
17. Gupta R., Mathijs E., Hart J. et al. May-Thurner Syndrome and Lymphedema Reconstruction. Plastic and Reconstructive Surgery – *Global Open*, 2022, vol. 10(6), e4377. DOI: 10.1097/GOX.0000000000004377.
18. Han E.J., Moon J.W., Son J.M. et al. Predicting the Outcome of Lymphovenous Anastomosis for Lower Extremity Lymphedema through Lymphoscintigraphy. *International Journal of Medical Sciences*, 2025, vol. 22(13), pp. 3174–3181. DOI: 10.7150/ijms.111506.
19. Kim P., Lee J., Lim O. et al. Quantitative Lymphoscintigraphy to Predict the Possibility of Lymphedema Development After Breast Cancer Surgery: Retrospective Clinical Study. *Annals of Rehabilitation Medicine*, 2017, vol. 41(6), pp. 1065–1075. DOI: 10.5535/arm.2017.41.6.1065.
20. Lee B.B. et al. IUA–ISVI consensus for diagnosis guideline of chronic lymphedema of the limbs. *International Angiology*, 2015, vol. 34(4), pp. 311–332.
21. Lee B.B., Laredo J. Contemporary role of lymphoscintigraphy: we can no longer afford to ignore! *Phlebology: The Journal of Venous Disease*, 2011, vol. 26(5), pp. 177–178. DOI: 10.1258/phleb.2011.011e01.
22. Lee B.B. Phlebolympedema: Neglected Outcome of Combined Venous and Lymphatic Insufficiency. *Vasc Specialist Int.*, 2020, vol. 36(1), pp. 1–3. DOI: 10.5758/vsi.2020.36.1.1.
23. Lurie F., Passman M., Meisner M. et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 2020, vol. 8(3), pp. 342–352. DOI: 10.1016/j.jvsv.2019.12.075.
24. Manca G., Trimboli P., Sadeghi R. et al. Novel experience in hybrid tracers: Clinical evaluation of feasibility and efficacy in using ICG-99mTc Nanotop for sentinel node procedure in breast cancer patients. *Clin. Nucl. Med.*, 2021, vol. 46(4), pp. e181–e187. DOI: 10.1097/RLU.00000000000003478.
25. McMeekin H.J., Peters A.M., Burniston M.T., Vadrucci M. Quantitative lymphoscintigraphy of the lower limbs for the diagnosis of phlebolympoedema. *Nuclear Medicine Communications*, 2023, vol. 44(12), pp. 1080–1086. DOI: 10.1097/MNM.0000000000001769.
26. Mortimer P.S., Pearson I.C. Lymphatic function in severe chronic venous insufficiency. *Phlebology*, 2004, no. 44, pp. 253–257.
27. Mortimer P.S., Rockson S.G. New developments in clinical aspects of lymphatic disease. *Journal of Clinical Investigation*, 2014, vol. 124(3), pp. 915–921. DOI: 10.1172/JCI171608.
28. Nagy B.I., Mohos B., Tzou C.J. Imaging Modalities for Evaluating Lymphedema. *Medicina (Kaunas)*, 2023, vol. 59(11), Art. 2016. DOI: 10.3390/medicina59112016.
29. Nganga E.C., Makhdomi K. Comparison of quantitative analysis to qualitative analysis for interpretation of lower-limb lymphoscintigraphy. *World Journal of Nuclear Medicine*, 2019, vol. 18(1), pp. 36–41. DOI: 10.4103/wjnm.WJNM\_17\_18.
30. Nuri T., Yamamoto T., Yoshimatsu H. et al. Lymphoscintigraphy for prediction of effect of lymphaticovenular anastomosis for treatment of secondary lower limb lymphedema. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 2022, vol. 10(5), pp. 1079–1086.e2.
31. O'Donnell T.F. Jr., Rasmussen J.C., Sevick-Muraca E.M. New diagnostic modalities in the evaluation of lymphedema. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 2017, vol. 5(2), pp. 261–273. DOI: 10.1016/j.jvsv.2016.10.083.
32. Pappalardo M., Cheng M.H. Lymphoscintigraphy for the diagnosis of extremity lymphedema: Current controversies regarding protocol, interpretation, and clinical application. *J. Surg. Oncol.*, 2020, vol. 121(1), pp. 37–47. DOI: 10.1002/jso.25526.
33. Ranzenberger L.R., Pai R.B. Lymphoscintigraphy [Электронный ресурс] // In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563213/> (Accessed Date: 2025, Nov. 14).

34. Rasmussen J.C., Sevick-Muraca E.M., Aldrich M.B. et al. Degradation of lymphatic anatomy and function in early venous insufficiency. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 2021, vol. 9(3), pp. 720–730.e2. DOI: 10.1016/j.jvsv.2020.09.007.
35. Sampathirao N., Indirani M., Manokaran G. et al. Assessment of lymphedema with lymphoscintigraphy: Can nodal quantification help? *Lymphology*, 2021, vol. 54, pp. 92–105. DOI: 10.2458/lymph.4730.
36. Sansilvestri-Morel P. et al. Imbalance in the synthesis of collagen types in varicose veins. *Journal of Vascular Research*, 2001, vol. 38, pp. 560–568. DOI: 10.1159/000051092.
37. Szuba A. et al. The third circulation: radionuclide lymphoscintigraphy in the evaluation of lymphedema. *Journal of Nuclear Medicine*, 2003, vol. 44(1), pp. 43–57.
38. van Schaik C.J., Boer L.L., Draaisma J.M.T. et al. The lymphatic system throughout history: From hieroglyphic translations to state of the art radiological techniques. *Clinical Anatomy*, 2022, vol. 35(6), pp. 701–710. DOI: 10.1002/ca.23867.
39. Vargo M., Aldrich M., Donahue P. et al. Current diagnostic and quantitative techniques in the field of lymphedema management: a critical review. *Medical Oncology*, 2024, vol. 41, Art. 241. DOI: 10.1007/s12032-024-02472-9.
40. Weissleder H., Weissleder R. Lymphedema: evaluation of qualitative and quantitative lymphoscintigraphy in 238 patients. *Radiology*, 1988, vol. 167(3), pp. 729–735. DOI: 10.1148/radiology.167.3.3363131.
41. Zöller B., Ji J., Sundquist J., Sundquist K. Family history and risk of hospital treatment for varicose veins in Sweden. *British Journal of Surgery*, 2012, vol. 99(7), pp. 948–953. DOI: 10.1002/bjs.8779.

---

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

**ЧЕСНОКОВА АННА СЕРГЕЕВНА** – ординатор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Россия, Москва (anatchesnockowa@yandex.ru).

**БАШИРОВ РУСТЕМ АЛЕКОВИЧ** – ассистент кафедры радиологии, радиотерапии, радиационной гигиены и радиационной безопасности имени академиков А.С. Павлова и Ф.Г. Кроткова, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Россия, Москва; ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, Казанский государственный медицинский университет, Россия, Казань (bashirov6939@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0128-5605>).

**РЫЖКИН СЕРГЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ** – доктор медицинских наук, член-корреспондент, Академия наук Республики Татарстан, Россия, Казань; заведующий кафедрой радиологии, радиотерапии, радиационной гигиены и радиационной безопасности имени академиков А.С. Павлова и Ф.Г. Кроткова, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Россия, Москва; профессор кафедры общей гигиены, Казанский государственный медицинский университет; профессор кафедры медицинской физики, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Россия, Казань (rsa777@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2595-353X>).

**ЗИГАНШИНА ЛИЛИЯ ФАРИДОВНА** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, Казанский государственный медицинский университет, Россия, Казань (zig.lilia@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0001-2744-6219>).

**САМОЙЛЕНКО ЛЮДМИЛА ЕВГЕНЬЕВНА** – доктор медицинских наук, профессор кафедры радиологии, радиотерапии, радиационной гигиены и радиационной безопасности имени академиков А.С. Павлова и Ф.Г. Кроткова, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Россия, Москва (lesamoilenko@gmail.com).

---

Elena E. FOMINA, Anna S. CHESNOKOVA, Rustem A. BASHIROV,  
Sergey A. RYZHKIN, Lilia F. ZIGANSHINA, Lyudmila E. SAMOYLENKO

#### RADIONUCLIDE LYMPHOSCINTIGRAPHY IN MODERN DIAGNOSIS OF CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY

**Key words:** radiation diagnostics, lymphoscintigraphy, technetium-99m, lymphatic insufficiency; phlebolympedema.

The review systematizes modern concepts and substantiates the role of radionuclide lymphoscintigraphy in assessing the lymphatic component in chronic venous insufficiency of the lower extremities. Given the limitations of anatomically oriented techniques (ultrasound diagnostics, magnetic resonance lymphangiography, and indocyanine green fluorescence lymphography),

radionuclide lymphoscintigraphy provides a reproducible assessment of lymphatic drainage, detects early abnormalities, distinguishes between venous and lymphatic contributions to the development of edemas, and enables to monitor the effect of therapy. Special attention is paid to the preparation  $^{99m}\text{Tc}$ -Nanotope as a widely used nanocolloidal radiopharmaceutical with optimal physico-chemical characteristics for quantitative radionuclide lymphoscintigraphy, as well as issues of results comparability when using alternative preparations. The key scintigraphic signs of lymphatic dysfunction are systematized and their clinical significance is analyzed. Integration of radionuclide lymphoscintigraphy into examination algorithms for chronic venous insufficiency increases the accuracy of phlebolympheidema verification and supports personalized treatment choice.

## References

1. Myshentsev P.N., Sushkov S.A., Katorkin S.E., Demidov S.I. *Diagnostika limfedemy konechnostei* [Diagnostics of lower limb lymphedema]. *Flebologiya*, 2017, vol. 11, no. 4, pp. 228–237. DOI: 10.17116/flebo2017114228-236.
2. *Instruktsiya po meditsinskomu primeniyu nabora "Nanotop 0.5 mg dlya prigotovleniya radiofarmpreparata  $^{99m}\text{Tc}$ -Nanotop"* [Instructions for medical use of the kit "Nanotop 0.5 mg for the preparation of the radiopharmaceutical  $^{99m}\text{Tc}$ -Nanotop"]. (RU No. RZN 2014/1389 dated 2023, Aug. 14). Available at: [https://www.rotop-pharmaka.de/wp-content/uploads/2025/01/SmPC-NanoHSAMRP-RU-rus-02\\_A4.pdf](https://www.rotop-pharmaka.de/wp-content/uploads/2025/01/SmPC-NanoHSAMRP-RU-rus-02_A4.pdf) (Accessed Date: 2026, Jan. 12).
3. Nikolaeva E.A., Shapovalov S.A., Kuposova E.S. et al. *Nepryamaya radionuklidnaya limfostsintigrafiya v otsenke limfostaza verkhnikh konechnostei posle lecheniya raka molochnoi zhelezy* [Indirect radionuclide lymphoscintigraphy in the assessment of upper limb lymphostasis after breast cancer treatment]. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost*, 2025, vol. 70, no. 4, pp. 87–95. DOI: 10.33266/1024-6177-2025-70-4-87-95.
4. Medvedeva A.A., Chernov V.I., Zel'chan R.V. et al. *Osobennosti radionuklidnoi diagnostiki signal'nykh limfaticeskikh uzlov u bol'nykh rakom molochnoi zhelezy s pomoshch'yu novogo otechestvennogo radiofarmpreparata na osnove oksida alyuminiya, mechnogo  $^{99m}\text{Tc}$*  [Peculiarities of radionuclide diagnosis of sentinel lymph nodes in breast cancer patients using a new domestic radiopharmaceutical based on  $^{99m}\text{Tc}$ -labeled gamma-aluminum oxide]. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost*, 2022, vol. 67, no. 4, pp. 74–79. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-74-79.
5. Lobastov K.V., Kaplina (Demekhova) M.Yu., Kononova Yu.A. et al. *Flebolimfedema: sovremennye predstavleniya i vozmozhnosti korrektsii* [Phlebolympheidema: modern concepts and possibilities for correction]. *Flebologiya*, 2024, vol. 18, no. 4, pp. 339–350. DOI: 10.17116/flebo202418041339.
6. Shevchuk A.S., Knyazev R.I. *Biopsiya storozhevykh limfaticeskikh uzlov pri onkoginekologicheskikh zabolevaniyakh s primeneniem limfotropnogo radiofarmpreparata  $^{99m}\text{Tc}$ -Nanotop* [Sentinel lymph node biopsy in gynecologic oncology using the lymphotropic radiopharmaceutical  $^{99m}\text{Tc}$ -Nanotop]. Novosibirsk, SibAK Publ., 2025, 48 p.
7. Aron A., Zavaleta C. Current and developing lymphatic imaging approaches for elucidation of functional mechanisms and disease progression. *Molecular Imaging and Biology*, 2024, vol. 26, pp. 1–16. DOI: 10.1007/s11307-023-01827-4.
8. Attaran R.R., Carr J.G. Chronic Venous Disease of the Lower Extremities: A State-of-the Art Review. *Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions*, 2023, vol. 2(1), 100538. DOI: 10.1016/j.jscai.2022.100538.
9. Babaei M., Afrooghe A., Rafati A. et al. Prevalence and associated factors of chronic venous disease among the modern Iranian urban population. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 2023, vol. 11(6), pp. 1098–1106.e10. DOI: 10.1016/j.jvsv.2023.06.005.
10. Beebe-Dimmer J.L., Pfeifer J.R., Engle J.S., Schottenfeld D. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. *Annals of Epidemiology*, 2005, vol. 15(3), pp. 175–184. DOI: 10.1016/j.annepidem.2004.05.015.
11. Boisseau M.R. Mechanisms of onset of chronic venous insufficiency (CVI). *Phlebology*, 2003, no. 41, pp. 161–167.
12. Bourgeois P., Leduc O. Value of one additional injection at the root of the limb in the lymphoscintigraphic evaluation and management of primary and secondary lower-limb lymphedemas. *PLoS One*, 2021, vol. 16(7), e0253900. DOI: 10.1371/journal.pone.0253900.
13. Dalia R., Martins G., Barbosa R. et al. Qualitative and quantitative lymphoscintigraphy in the evaluation of lower limbs lymphedema. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 2005, vol. 48, pp. 159–162. DOI: 10.1590/S1516-89132005000700023.
14. Eberhardt R.T., Raffetto J.D. Chronic venous insufficiency. *Circulation*, 2014, vol. 130(4), pp. 333–346. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006898.

15. Ebrahim M., Savitcheva I., Axelsson R. Reliability of a scoring system for qualitative evaluation of lymphoscintigraphy of the lower extremities. *J. Nucl. Med. Technol.*, 2017, vol. 45(3), pp. 219–224. DOI: 10.2967/jnmt.116.185710.
16. Fujiyoshi T., Mikami T., Hashimoto K. et al. Pathological changes in the lymphatic system of patients with secondary lower limb lymphedema based on single photon-emission computed tomography/computed tomography/lymphoscintigraphy images. *Lymphatic Research and Biology*, 2022, vol. 20(2), pp. 144–152. DOI: 10.1089/lrb.2021.0040.
17. Gupta R., Mathijs E., Hart J. et al. May-Thurner syndrome and lymphedema reconstruction. *Plastic and Reconstructive Surgery – Global Open*, 2022, vol. 10(6), e4377. DOI: 10.1097/GOX.00000000000004377.
18. Han E.J., Moon J.W., Son J.M. et al. Predicting the outcome of lymphovenous anastomosis for lower extremity lymphedema through lymphoscintigraphy. *International Journal of Medical Sciences*, 2025, vol. 22(13), pp. 3174–3181. DOI: 10.7150/ijms.111506.
19. Kim P., Lee J., Lim O. et al. Quantitative lymphoscintigraphy to predict the possibility of lymphedema development after breast cancer surgery: retrospective clinical study. *Annals of Rehabilitation Medicine*, 2017, vol. 41(6), pp. 1065–1075. DOI: 10.5535/arm.2017.41.6.1065.
20. Lee B.B. et al. IUA–ISVI consensus for diagnosis guideline of chronic lymphedema of the limbs. *International Angiology*, 2015, vol. 34(4), pp. 311–332.
21. Lee B.B., Laredo J. Contemporary role of lymphoscintigraphy: we can no longer afford to ignore! *Phlebology: The Journal of Venous Disease*, 2011, vol. 26(5), pp. 177–178. DOI: 10.1258/phleb.2011.0111e01.
22. Lee B.B. Phlebolympheidema: neglected outcome of combined venous and lymphatic insufficiency. *Vasc Specialist Int.*, 2020, vol. 36(1), pp. 1–3. DOI: 10.5758/vsi.2020.36.1.1.
23. Lurie F., Passman M., Meisner M. et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 2020, vol. 8(3), pp. 342–352. DOI: 10.1016/j.jvsv.2019.12.075.
24. Manca G., Trimboli P., Sadeghi R. et al. Novel experience in hybrid tracers: clinical evaluation of feasibility and efficacy in using ICG-99mTc Nanotop for sentinel node procedure in breast cancer patients. *Clin. Nucl. Med.*, 2021, vol. 46(4), pp. e181–e187. DOI: 10.1097/RLU.00000000000003478.
25. McMeekin H.J., Peters A.M., Burniston M.T., Vadrucci M. Quantitative lymphoscintigraphy of the lower limbs for the diagnosis of phlebolympheidema. *Nuclear Medicine Communications*, 2023, vol. 44(12), pp. 1080–1086. DOI: 10.1097/MNM.0000000000001769.
26. Mortimer P.S., Pearson I.C. Lymphatic function in severe chronic venous insufficiency. *Phlebology*, 2004, no. 44, pp. 253–257.
27. Mortimer P.S., Rockson S.G. New developments in clinical aspects of lymphatic disease. *Journal of Clinical Investigation*, 2014, vol. 124(3), pp. 915–921. DOI: 10.1172/JCI71608.
28. Nagy B.I., Mohos B., Tzou C.J. Imaging modalities for evaluating lymphedema. *Medicina (Kaunas)*, 2023, vol. 59(11), art. 2016. DOI: 10.3390/medicina59112016.
29. Nganga E.C., Makhdomi K. Comparison of quantitative analysis to qualitative analysis for interpretation of lower-limb lymphoscintigraphy. *World Journal of Nuclear Medicine*, 2019, vol. 18(1), pp. 36–41. DOI: 10.4103/wjnm.WJNM\_17\_18.
30. Nuri T., Yamamoto T., Yoshimatsu H. et al. Lymphoscintigraphy for prediction of effect of lymphaticovenular anastomosis for treatment of secondary lower limb lymphedema. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 2022, vol. 10(5), pp. 1079–1086.e2.
31. O'Donnell T.F. Jr., Rasmussen J.C., Sevick-Muraca E.M. New diagnostic modalities in the evaluation of lymphedema. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 2017, vol. 5(2), pp. 261–273. DOI: 10.1016/j.jvsv.2016.10.083.
32. Pappalardo M., Cheng M.H. Lymphoscintigraphy for the diagnosis of extremity lymphedema: current controversies regarding protocol, interpretation, and clinical application. *J. Surg. Oncol.*, 2020, vol. 121(1), pp. 37–47. DOI: 10.1002/jso.25526.
33. Ranzenberger L.R., Pai R.B. Lymphoscintigraphy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563213/> (Accessed: 2025, Nov. 14).
34. Rasmussen J.C., Sevick-Muraca E.M., Aldrich M.B. et al. Degradation of lymphatic anatomy and function in early venous insufficiency. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 2021, vol. 9(3), pp. 720–730.e2. DOI: 10.1016/j.jvsv.2020.09.007.
35. Sampathirao N., Indirani M., Manokaran G. et al. Assessment of lymphedema with lymphoscintigraphy: can nodal quantification help? *Lymphology*, 2021, vol. 54, pp. 92–105. DOI: 10.2458/lymph.4730.
36. Sansilvestri-Morel P. et al. Imbalance in the synthesis of collagen types in varicose veins. *Journal of Vascular Research*, 2001, vol. 38, pp. 560–568. DOI: 10.1159/000051092.

37. Szuba A. et al. The third circulation: radionuclide lymphoscintigraphy in the evaluation of lymphedema. *Journal of Nuclear Medicine*, 2003, vol. 44(1), pp. 43–57.

38. van Schaik C.J., Boer L.L., Draaisma J.M.T. et al. The lymphatic system throughout history: from hieroglyphic translations to state of the art radiological techniques. *Clinical Anatomy*, 2022, vol. 35(6), pp. 701–710. DOI: 10.1002/ca.23867.

39. Vargo M., Aldrich M., Donahue P. et al. Current diagnostic and quantitative techniques in the field of lymphedema management: a critical review. *Medical Oncology*, 2024, vol. 41, art. 241. DOI: 10.1007/s12032-024-02472-9.

40. Weissleder H., Weissleder R. Lymphedema: evaluation of qualitative and quantitative lymphoscintigraphy in 238 patients. *Radiology*, 1988, vol. 167(3), pp. 729–735. DOI: 10.1148/radiology.167.3.3363131.

41. Zöller B., Ji J., Sundquist J., Sundquist K. Family history and risk of hospital treatment for varicose veins in Sweden. *British Journal of Surgery*, 2012, vol. 99(7), pp. 948–953. DOI: 10.1002/bjs.8779.

---

**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 (eefomina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0667-6127>).**

**ANNA S. CHESNOKOVA – Resident Physician, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russia, Moscow (anatchesnckowa@yandex.ru).**

**RUSTEM A. BASHIROV – Assistant Professor, Department of Radiology, Radiotherapy, Radiation Hygiene and Radiation Safety named after Academicians A.S. Pavlov and F.G. Krotkov; Assistant Lecturer, Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Kazan State Medical University, Russia, Kazan (bashirov6939@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0128-5605>).**

**SERGEY A. RYZHKIN – Doctor of Medical Sciences, Corresponding Member, Tatarstan Academy of Sciences, Russia, Kazan; Head of the Department of Radiology, Radiotherapy, Radiation Hygiene and Radiation Safety named after Academicians A.S. Pavlov and F.G. Krotkov, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Russia, Moscow; Professor, Department of General Hygiene, Kazan State Medical University, Russia, Kazan; Professor, Department of Medical Physics, Institute of Physics, Kazan (Volga Region) Federal University (rsa777@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2595-353X>).**

**LILIA F. ZIGANSHINA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Kazan State Medical University, Russia, Kazan (zig.lilia@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0001-2744-6219>).**

**LYUDMILA E. SAMOYLENKO – Doctor of Medical Sciences, Department of Radiology, Radiotherapy, Radiation Hygiene and Radiation Safety named after Academicians A.S. Pavlov and F.G. Krotkov, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Russia, Moscow (lesamoylenko@gmail.com).**

---

**Формат цитирования:** Радионуклидная лимфосцинтиграфия в современной диагностике хронической венозной недостаточности [Электронный ресурс] / *Е.Е. Фомина, А.С. Чеснокова, Р.А. Баширов и др.* // *Acta medica Eurasica*. 2026. № 1. С. 76–90. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2026/1/8>. DOI: 10.47026/2413-4864-2026-1-76-90.

### КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Бикеев Ю.В., Сенча А.Н., Колядина И.В., Цаллагова З.С.,  
Котляров П.М., Куренева Н.В.**  
Контраст-усиленное ультразвуковое исследование  
инвазивного рака молочной железы:  
возможности определения молекулярного подтипа  
и прогнозирования аксиллярного метастазирования..... 1
- Бузулуков Ю.П., Борсуков А.В.,  
Марченкова Н.С., Шестакова Д.Ю.**  
Сравнение прототипа отечественного препарата  
для ультразвуковых исследований с контрастным усилением  
с препаратом Соновью (Швейцария)..... 14
- Никитина Л.И., Бардасова Ю.В., Джураева Ш.Ф.**  
Клиническая эффективность герметизации и роль флуоресцентной диагностики  
в профилактических аспектах курации фиссурного кариеса.....27

### ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Ревякина Д.Н., Харитонов О.В., Поздняков Д.И.,  
Шабанова Н.Б., Геращенко А.Д.**  
Особенности проявлений митохондриальной дисфункции  
при церебральной ишемии различного генеза  
в контексте возможной нейропротекторной терапии ..... 34

### КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

- Луткова Т.С., Сперанская Е.М., Андреева Н.П.,  
Исаева А.В., Леженина С.В.**  
Эффективность терапии вторичного иммунодефицита  
с применением бактериофагов: клинический случай..... 44

### ОБЗОРЫ

- Бачурин А.В., Шурыгина О.В., Попова О.О.,  
Жизнин В.В., Шурыгина А.С.**  
Возможности применения ультрабыстрой разморозки ооцитов человека  
после витрификации (обзор литературы) ..... 56
- Скворцова Е.Н., Ефремова А.В., Зюлькина Л.А.,  
Фролова К.Е., Жаданова Н.В., Караян А.В.**  
Связь физиологического старения организма с соматическими заболеваниями  
и патологией зубочелюстной системы ..... 67
- Фомина Е.Е., Чеснокова А.С., Баширов Р.А., Рыжкин С.А.,  
Зиганшина Л.Ф., Самойленко Л.Е.**  
Радионуклидная лимфосцинтиграфия в современной диагностике  
хронической венозной недостаточности ..... 76