

www.vskmjjournal.org

ISSN 2071-0240 (Print)
ISSN 2079-553X (On line)

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY
THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

Том 16, приложение 2 2023

Рецензируемый и реферируемый
научно-практический журнал
Издается с 2008 г.
Выходит 6 раз в год + приложения

Импакт-фактор РИНЦ 2023 = 0,761

Решением президиума ВАК научно-практический журнал «Вестник современной клинической медицины» включен в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Журнал индексируется в SCOPUS

УЧРЕДИТЕЛИ

Общество с ограниченной ответственностью
«Многопрофильный медицинский центр
«Современная клиническая медицина»
при участии ФГБОУ ВО «Казанский
государственный медицинский
университет» МЗ РФ

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).
Свидетельство ПИ № ФС 77-53842 от 26.04.2013 г.

Языки русский и английский

Подписной индекс журнала в каталоге
«Пресса России» 41628
Каталог Казахстана 41628

Адрес редакции:

420043, Республика Татарстан,
г. Казань, ул. Вишневского, 57–83,
тел. +7(843) 291-26-76,
факс +7(843) 277-88-84,
тел./факс +7(843) 238-07-35,
e-mail: vskmjjournal@gmail.com

Доступен на сайтах:

web: <http://www.vskmjjournal.org>; www.kazangmu.ru;
www.elibrary.ru; www.cyberleninka.ru;
<https://twitter.com/vskmjjournal>

Заведующая редакцией

Амирханова Сурия Викторовна,
тел. +7-937-520-99-90,
e-mail: 17suria@gmail.com

Отдел договоров и рекламы

Руководитель
Амирова Рената Наилевна,
тел. +7-903-307-99-47,
e-mail: renata1980@mail.ru;
RSCI Author ID: 809932

Компьютерное сопровождение, сайт и версия журнала в Интернете

Шаймуратов Рустем Ильдарович,
тел. +7-917-900-55-10,
e-mail: russtem@gmail.com;
RSCI Author ID: 652069

Международный отдел Отдел переводов (английский, немецкий, французский)

Сунцова Мария Станиславовна,
тел. +7-987-268-42-16,
e-mail: emci2008@gmail.com

Редколлегия журнала
может не разделять точку зрения авторов
на ту или иную проблему

© ООО ММЦ «Современная
клиническая медицина», 2023
© Казанский ГМУ МЗ РФ, 2023

ISSN 2071-0240 (Print)
ISSN 2079-553X (Online)

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Том 16, приложение 2 2023

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Амиров Наиль Багауевич, докт. мед. наук, проф. кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, заслуженный деятель науки и образования, академик РАЕ, заслуженный врач РТ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, Россия), e-mail: namirov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664; Resercher ID: E-3177-2016; RSCI Author ID: 259320; H-index (RSCI) = 16, H-index (SCOPUS) = 3; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 17; WoS = 4

Заместители главного редактора

Визель Александр Андреевич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, гл. специалист-пульмонолог МЗ РТ, заслуженный врач РТ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, Россия), e-mail: lordara@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; RSCI Author ID: 195447; H-index (RSCI) = 25; H-index (SCOPUS) = 10

Галевич Альберт Сарварович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, академик АН РТ, вице-президент РКО, заслуженный врач РТ и РФ, гл. специалист-кардиолог ПФО (Казань, Россия), e-mail: agalavich@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-4510-6197; RSCI Author ID: 81324; H-index (RSCI) = 51; H-index (SCOPUS) = 18

Зиганшин Айрат Усманович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой фармакологии фармацевтического факультета с курсом фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники, заслуженный деятель науки РТ (Казань, Россия), e-mail: auziganshin@gmail.com; RSCI Author ID: 94893; H-index (RSCI) = 21; H-index (SCOPUS) = 21; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 25; WoS = 17

Марио Каззола, почетный профессор в области респираторной медицины в Римском Университете Тор Вергата, Форум Европейского респираторного общества, главный редактор журналов «Pulmonary Pharmacology and Therapeutics» и «COPD – Research and Practice», первый эксперт по бронходилататорам и четвертый – по ХОБЛ во всем мире согласно Expertscape (Рим, Италия), e-mail: mario.cazzola@uniroma2.it; H-index (SCOPUS) = 58; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 73

Ответственный секретарь

Ким Зульфия Фаритовна, канд. мед. наук, зам. главного врача по медицинской части ГАУЗ ГКБ №7, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, главный внештатный специалист-кардиолог МЗ РТ, заслуженный врач РТ (Казань, Россия), e-mail: redaktor.kim@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0003-4240-3329; H-index (РИНЦ, RSCI) = 9; H-index (SCOPUS) = 5

Члены редколлегии

Альбицкий Валерий Юрьевич, докт. мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, руководитель отдела социальной педиатрии РАН (Москва, Россия), e-mail: albicky@nczd.ru; RSCI Author ID: 559333; H-index (RSCI) = 37

Амиров Наиль Хабибулович, докт. мед. наук, проф. кафедры гигиены, медицины труда ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, академик РАН (Казань, Россия), e-mail: amirovni@yandex.ru; RSCI Author ID: 90357; H-index (RSCI) = 13

Киясов Андрей Павлович, докт. мед. наук, проф., директор Института фундаментальной медицины и биологии К(П)ФУ, чл.-корр. АН РТ (Казань, Россия), e-mail: APKiyasov@kpfu.ru; RSCI Author ID: 84866; H-index (RSCI) = 17

Малеев Виктор Васильевич, докт. мед. наук, проф., академик РАН, советник директора по научной работе Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, лауреат Гос. премии РФ и Премии Правительства РФ (Москва, Россия), e-mail: maleyev@pccr.ru; ORCID ID: 0000-0002-8508-4367; SPIN РИНЦ: 1712-9809; Author ID: 493684; H-index (РИНЦ) = 39

Менделевич Владимир Давыдович, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой медицинской и общей психологии с курсом педагогики ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (Казань, Россия), e-mail: mendelevich_vi@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-8489-3130; SCOPUS Author ID: 6602765981; Researcher ID: O-4908-2016; RSCI Author ID: 538389; H-index (RSCI) = 35; H-index (SCOPUS) = 3; H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 17; WoS = 3

Синопальников Александр Игоревич, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Москва, Россия), e-mail: aisyn@ya.ru; RSCI Author ID: 507953; H-index (RSCI) = 33

Созинов Алексей Станиславович, докт. мед. наук, проф., чл.-корр. АН РТ, ректор ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, Россия), e-mail: sozinov63@mail.ru; RSCI Author ID: 201281; H-index (RSCI) = 13

Reviewed
scientific-practical journal
Published since 2008
Is issued 6 times a year + supplements

Impact-factor RSCI 2023 = 0,761

The «Bulletin of Contemporary Clinical Medicine» is recommended for publication of scientific results of PhD research for the degree of doctor and candidate of sciences

The journal is indexed in SCOPUS

CONSTITUTORS

Multiprofile Medical Centre
«Contemporary clinical medicine» Ltd
with participation of FSBEI HE «Kazan State
Medical University» of HM of RF

The journal is registered
by the Federal Service for Supervision
of Communication, Information Technology
and Mass Media (Roskomnadzor).
Certificate ПИ № ФС 77-53842 of 26.04.2013

The languages: russian and english

Subscription index of the journal
in the «Pressa Rossii» catalogue is 41628
Catalogue of Kazakhstan is 41628

Editorial office and publishers address:

Tatarstan Republic, 420043 Kazan,
Vishnevsky str. 57–83.

Contacts:

+7(843)291-26-76 (tel.),
+7(843)277-88-84 (fax),
+7(843)238-07-35 (tel/fax),
e-mail: vskmjjournal@gmail.com

Available on the websites:

web: <http://www.vskmjjournal.org>;
www.kazangmu.ru; www.elibrary.ru;
www.cyberleninka.ru;
<https://twitter.com/vskmjjournal>

Head of the Editorial Office:

Suriya V. Amirkhanova,
+7-937-520-99-90 (tel.),
e-mail: 17suriya@gmail.com

Marketing department

Contact person –
Chief Renata N. Amirova,
+7-903-307-99-47 (tel.),
e-mail: renata1980@mail.ru;
RSCI Author ID: 809932

Computer support and web version:

Chief Rustem I. Shaymuratov,
+7-917-900-55-10 (tel.),
e-mail: russtem@gmail.com;
RSCI Author ID: 652069

International department

Translation department
(English, German, French)
Maria S. Suntsova,
+7-987-268-42-16 (tel.),
e-mail: emci2008@gmail.com

Editorial board of the journal may disagree
with authors' point of view on one
or another issue

© Multiprofile Medical Centre
«Contemporary clinical medicine» Ltd, 2023
© Kazan SMU, 2023

ISSN 2071-0240 (Print)
ISSN 2079-553X (Online)

THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

VESTNIK SOVREMENNOI KLINICHESKOI MEDICINY

SCIENTIFIC-PRACTICAL REVIEWED JOURNAL

Volume 16, supplement 2 2023

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief

Amirov Nail B., D.Med.Sci., Prof. of the Department of polyclinical therapy and general medicine practice of Kazan State Medical University, Honored Science and Education Worker, Academician of RANH, Honored Doctor of TR, State Honoree of TR in Science and Technics (Kazan, Russia), e-mail: namirov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664; Resercher ID: E-3177-2016; RSCI Author ID: 259320; **H-index (RSCI) = 16**; **H-index (SCOPUS) = 3**; **H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 17**; **WoS = 4**

Deputies Editor-in-chief

Vizel Alexander A., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of phthisiopulmonology of Kazan State Medical University, Head pulmonologist of TR HM, Honored Doctor of TR, State Honoree of TR in Science and Technics (Kazan, Russia), e-mail: lordara@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-5028-5276; RSCI Author ID: 195447; **H-index (RSCI) = 25**; **H-index (SCOPUS) = 10**

Galyavich Albert S., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of cardiology of Kazan State Medical University, Academician of TR AS, Vice-President of RCS, Honored Doctor of TR and RF, Head cardiologist of Privoljsky Federal District (Kazan, Russia), e-mail: agalyavich@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-4510-6197; RSCI Author ID: 81324; **H-index (RSCI) = 51**; **H-index (SCOPUS) = 18**

Ziganshin Airat U., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pharmacology of Kazan State Medical University, State Honoree of TR in Science and Technics (Kazan, Russia), e-mail: auziganshin@gmail.com; RSCI Author ID: 94893; **H-index (RSCI) = 22**; **H-index (SCOPUS) = 21**; **H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 25**; **WoS = 17**

Mario Cazzola, Prof., MD, FERS, Honorary Professor of Respiratory Medicine at the University of Rome Tor Vergata, Rome, Italy, Editor-in-chief of «Pulmonary Pharmacology and Therapeutics» and «COPD – Research and Practice», ranked as the first expert in bronchodilators and fourth in COPD worldwide by Expertscape (Rome, Italia), e-mail: mario.cazzola@uniroma2.it; **H-index (SCOPUS) = 58**; **H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 73**

Responsible Secretary

Kim Zulfiya F., C.Med.Sci., deputy chief physician for Medical Affairs of State Clinical Hospital № 7; associate professor of the Department of internal medicine of Kazan State Medical University, chief freelance cardiologist of the Ministry of Health of the RT, Honored doctor of the Republic of Tatarstan (Kazan, Russia), e-mail: redartor.kim@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0003-4240-3329; **H-index (PIHL, RSCI) = 9**; **H-index (SCOPUS) = 5**

Editorial Board Members

Albitsky Valery Yu., D.Med.Sci., Prof., Honored Science Worker of RF, State Honoree of RF Government in Science and Technics, Head of Social Pediatrics Department of RAS (Moscow, Russia), e-mail: albicky@nczd.ru; RSCI Author ID: 559333; **H-index (RSCI) = 37**

Amirov Nail Kh., D.Med.Sci., Prof. of the Department of work hygiene medicine of Kazan State Medical University, Academician of RAS (Kazan, Russia), e-mail: amirovni@yandex.ru; RSCI Author ID: 90357; **H-index (RSCI) = 13**

Kiyasov Andrey P., D.Med.Sci., Prof., Director of Fundamental Medicine and Biology Institute of KFU, Corresponding Member of TR AS (Kazan, Russia), e-mail: APKiyasov@kpfu.ru; RSCI Author ID: 84866; **H-index (RSCI) = 17**

Maleev Victor V., D. Med. Sci., Prof., Academician of RAS, adviser of Director of Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, winner of the RF Government Prize in Science and Technology (Moscow, Russia), e-mail: maleyev@pcr.ru; ORCID ID: 0000-0002-8508-4367; SPIN ПИHL: 1712-9809; Author ID: 493684; **H-index (RSCI) = 39**

Mendelevich Vladimir D., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of medical and general psychology of Kazan State Medical University (Kazan, Russia), e-mail: mendelevich_vl@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-8489-3130; SCOPUS Author ID: 6602765981; Researcher ID: O-4908-2016; RSCI Author ID: 538389; **H-index (RSCI) = 36**; **H-index (SCOPUS) = 3**; **H-index (SCHOLAR.GOOGLE) = 17**; **WoS = 3**

Sinopalnikov Alexander I., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pulmonology of RMACPE (Moscow, Russia), e-mail: aisyn@ya.ru; RSCI Author ID: 507953; **H-index (RSCI) = 33**

Sozinov Alexey S., D.Med.Sci., Prof., Corresponding Member of TR AS, Rector of Kazan State Medical University, State Honoree of TR in Science and Technics (Kazan, Russia), e-mail: sozinov63@mail.ru; RSCI Author ID: 201281; **H-index (RSCI) = 13**

Ugrumov Mikhail V., D. Biol. Sci., Academician of RAS, Director of Center for the study of the brain, Vice-President of the I.P. Pavlov Russian physiological society (**Moscow, Russia**), e-mail: mugrumov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-6236-3008; SCOPUS Author ID: 55684228700; Researcher ID: E-2527-2014; SPIN PIHLL: 4570-6612; **H-index** (PIHLL, RSCI) = **26**

Fassakhov Rustem S., D.Med.Sci., Prof. of the Department of fundamental basics of clinical medicine of Institute of fundamental medicine and biology of KFU, chief allergist-immunologist of the Ministry of Health of TR HM and in the VFD (**Kazan, Russia**), e-mail: farrus@mail.ru; SCOPUS Author ID: 6507842427; RSCI Author ID: 131162; **H-index** (RSCI) = **19**

Khabriev Ramil U., D.Med.Sci., D.Pharm.Sci., Prof., Academician of RAS, Director of National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko (**Moscow, Russia**), e-mail: institute@nrph.ru; ORCID ID: 0000-0003-2283-376X; SCOPUS Author ID: 6507175067; Researcher ID: E-6049-2016; RSCI Author ID: 463550; **H-index** (RSCI) = **23**; **H-index** (SCOPUS) = **3**; **WoS** = **2**

Khasanov Rustem Sh., D.Med.Sci., Prof., Corresponding Member of RAS, Director of KSMA – Branch of RMACPE of RF HM, Head of the Department of oncology, radiology and palliative medicine, Honored physician of RF and TR, Head oncologist of TR HM and in the VFD (**Kazan, Russia**), e-mail: ksma.rf@tatar.ru; **H-index** (RSCI) = **16**; **H-index** (SCOPUS) = **15**; **WoS** = **7**

Foreign Members of Editorial Board

Adolfo Balaira, Prof. of respiratory medicine of Pontevedra Hospital, coordinator of genetic and pulmonary hypertension department of Vigo University, lung specialist (**Pontevedra, Spain**), e-mail: adolfo.balaira.villar@sergas.es; **H-index** (SCOPUS) = **7**

Brimkulov Nurlan N., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of family medicine of Kyrgyz State Medical Academy, KR Honored Doctor (**Bishkek, Kyrgyzstan**), e-mail: brimkulov@list.ru; ORCID ID: 0000-0002-7821-7133; SCOPUS Author ID: 6601954452; Researcher ID: F-8828-2010; RSCI Author ID: 632370; **H-index** (RSCI) = **12**; **H-index** (SCOPUS) = **12**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **11**; **WoS** = **8**

Denisova Yulia L., D.Med.Sci., Prof., Prof. of the Department of Periodontology of Belarusian State Medical University (**Minsk, Belarus**) e-mail: denisova_yul@mail.ru; **H-index** (RSCI) = **17**; **H-index** (SCOPUS) = **4**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **18**; **WoS** = **1**

Gilbert Massard, Prof., M.D. Centre Hospitalier, Department of Thoracic Surgery Place de l'Hopital BP 426 67091 (**Strasbourg, France**), e-mail: Gilbert.Massard@chru-strasbourg.fr; **H-index** (SCOPUS) = **31**

Karl-Dieter Heller, Prof., Dr. med., Chief of Staff Herzogin Elisabeth Hospital, Orthopedic Hospital (**Braunschweig, Germany**), e-mail: KD.Heller@hen-bs.de; **H-index** (SCOPUS) = **16**

Majid Sadigh, Prof., University of Vermont (Burlington); Danbury Hospital (**Burlington, Connecticut, USA**), e-mail: majid.sadigh@yale.edu; **H-index** (SCOPUS) = **7**

Melih Elcin, Assoc. Prof., M.D., MSc.Head, Department of Medical Education & Informatics (**Hacettepe, Turkey**), e-mail: melcin@hacettepe.edu.tr; ORCID ID: 0000-0002-1652-906X; SCOPUS Author ID: 1279205520; Researcher ID: I-8395-2013

Nazyrov Feruz G., D.Med.Sci., Prof., Director of Specialized center of Surgery named after acad. V. Vakhidov (**Tashkent, Uzbekistan**), e-mail: cs75@mail.ru; RSCI Author ID: 392426; **H-index** (RSCI) = **13**; **H-index** (SCOPUS) = **2**

Tilly Tansey, Prof. of the History of Modern Medical Sciences School of History, Queen Mary University of London, Mile End Road (**London E1 4NS, UK**), e-mail: t.tansey@gmul.ac.uk; e-mail: t.tansey@gmul.ac.uk; ORCID ID: 0000-0002-0742-5074; SCOPUS Author ID: 7004527023; **H-index** (SCOPUS) = **14**

František Vyskocil, Doc.Sci., Prof., CZ Physiologic fellow, Cambridge, (London, Great Britain), Physiologic Institute AVCR, Natural Science Faculty of Karl University (**Prague, the Czech Republic**), e-mail: vyskocil@biomed.cas.cz; **H-index** (SCOPUS) = **30**

Editorial Council

Abdulganieva Diana I., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of hospital therapy of Kazan State Medical University, Honored Doctor of TR, chief therapist specialist of the Ministry of Health of the RT (**Kazan, Russia**), e-mail: diana.abdulganieva@kazangmu.ru; ORCID ID: 0000-0001-7096-2725; SCOPUS Author ID: 39161040600; **H-index** (RSCI) = **20**; **H-index** (SCOPUS) = **6**; **WoS** = **3**

Adamkin Oleg I., D.Med.Sci., Prof., Deputy Director, Head of the Educational Department, Head of the Department of pediatric preventive dentistry and orthodontics of Institute of Dentistry, Moscow, Russia named after E.V. Borovsky, Honored Physician of Russia (**Moscow, Russia**), e-mail: admakin1966@mail.ru; **H-index** (RSCI) = **17**; **H-index** (SCOPUS) = **10**; **WoS** = **8**

Anisimov Andrey Yu., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of emergency care of disaster medicine of KSMA – branch of RMACPE, Head surgeon freelance TR HM, Corresponding Member of RAES, Honored Doctor of TR and RF (**Kazan, Russia**), e-mail: aanisimovbsmp@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0003-4156-434X; RSCI Author ID: 260429; **H-index** (RSCI) = **11**; **H-index** (SCOPUS) = **2**

Anokhin Vladimir A., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of children's infection of Kazan State Medical University (**Kazan, Russia**), e-mail: anokhin56@mail.ru; ORCID ID: 0000-0003-1050-9081; RSCI Author ID: 182516; **H-index** (PIHLL) = **15**; **H-index** (SCOPUS) = **6**

Bogdanov Enver I., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of neurology of Kazan State Medical University (**Kazan, Russia**), e-mail: enver_bogdanov@mail.ru; **H-index** (RSCI) = **16**; **H-index** (SCOPUS) = **9**

Grigoryeva Vera N., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of neurology of Volga Medical Research University (**Nizhny Novgorod, Russia**), e-mail: vrgr@yandex.ru; **H-index** (RSCI) = **17**; **H-index** (SCOPUS) = **10**; **WoS** = **8**

Zhestkov Alexander V., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of general and clinical microbiology, immunology and allergology of Samara SMU (**Samara, Russia**), e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0002-3960-830X; SCOPUS Author ID: 25935582600, SPIN-PIHLL: 1058-2937, RSCI Author ID: 644525, Researcher ID: P-9961-2015; **H-index** (RSCI) = **24**; **H-index** (SCOPUS) = **6**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **12**

Zhilyayev Evgeniy V., D.Med.Sci., Prof. of the Department of rheumatology of RMACPE, Head physician of European Medical Center (**Moscow, Russia**), e-mail: zhilyayev@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-9443-1164; SCOPUS Author ID: 7801409756; Researcher ID: E-3774-2016; RSCI Author ID: 321988; **H-index** (RSCI) = **9**; **H-index** (SCOPUS) = **4**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **7**

Zagidullin Shamil Z., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of propeutics of inner diseases of BSMU (**Ufa, Russia**), e-mail: zshamil@inbox.ru; RSCI Author ID: 550432; **H-index** (RSCI) = **15**

Ichitovkina Elena G., D.Med.Sci., associate prof., psychiatrist of the Department of Medical Supply of the Department of Supply and Maintenance Ministry of Internal Affairs of Russia (**Moscow, Russia**), e-mail: elena.ichitovkina@yandex.ru; **H-index** (RSCI) = **18**; **H-index** (SCOPUS) = **5**

Mamedov Mekhman N., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of secondary prevention of chronic noninfectious diseases of National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (**Moscow, Russia**), e-mail: mmamedov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-7131-8049; SCOPUS Author ID: 7006130415; Researcher ID: O-6024-2016; RSCI Author ID: 90268; **H-index** (RSCI) = **37**; **H-index** (SCOPUS) = **5**

Mayanskaya Svetlana D., D.Med.Sci., Prof. of the Department of hospital therapy of Kazan State Medical University (**Kazan, Russia**), e-mail: smayanskaya@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-6701-5395; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 380988; **H-index** (RSCI) = **14**

Miller Olga N., D.Med.Sci., Prof. of the Department of emergency therapy of IPSD and PRD of NSMU (**Novosibirsk, Russia**), e-mail: miller.olga@list.ru; SCOPUS Author ID: 6507459643; RSCI Author ID: 383549; **H-index** (RSCI) = **11**

Protasov Andrey D., D. Med. Sci., Prof., Head of the Department of international cooperation and education of the Department of international relations, Prof. of the Department of general and clinical microbiology, immunology and allergology of Samara State Medical University (**Samara, Russia**), e-mail: a.d.protasov@samsmu.ru; **H-index** (RSCI) = **18**; **H-index** (Scopus) = **4**; **H-index** (SCHOLAR.GOOGLE) = **18**; **WoS** = **2**

Saleeva Gulshat T., D. Med. Sci., Prof., Head of the Department of orthopedic dentistry of Kazan State Medical University, Honored Physician of the Republic of Tatarstan, Honored Healthcare Worker of the Russian Federation (**Kazan, Russia**), e-mail: gulshat.saleeva@kazangmu.ru; **H-index** (RSCI) = **15**; **H-index** (Scopus) = **3**; **WoS** = **2**

Safina Asiya I., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of pediatrics of KSMA – branch of RMACPE (**Kazan, Russia**), e-mail: Safina_asiya@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-3261-1143; Researcher ID: L-1732-2015; RSCI Author ID: 587049; **H-index** (RSCI) = **12**; **H-index** (Scopus) = **2**

Sigitova Olga N., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of polyclinical therapy and general medicine practice of Kazan State Medical University, Head nephrologist of TR HM, Honored Doctor of TR and RF (**Kazan, Russia**), e-mail: osigit@rambler.ru; RSCI Author ID: 527686; **H-index** (RSCI) = **9**; **H-index** (Scopus) = **2**; **WoS** = **1**

Soloviev Andrey G., D.Med.Sci., Prof., Head of the Department of psychiatry and psychology of Northern State Medical University (**Arkhangelsk, Russia**), Honored worker of higher school, e-mail: ASoloviev1@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0002-0350-1359; SCOPUS Author ID: 7103242976; WOS Research ID O-8644-2016; SPIN 2952-0619; **H-index** (RSCI) = **36**; **H-index** (SCOPUS) = **6**; **WoS** = **3**; E-library AuthorID: 635504

Available on the websites: web: <http://www.vskmjjournal.org>; www.kazangmu.ru; www.elibrary.ru; www.cyberleninka.ru; <https://twitter.com/vskmjjournal>

The manuscripts are not given back, any copy without editorial board's written permission is not allowed. All rights reserved. Advertiser is responsible for publicity's content. All medicines, medical products and medical equipment, mentioned in publication, have registration certificates.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Встречаемость аллелей и генотипов по аллельным вариантам CYP2C9*2 и CYP2C9*3 среди больных с болевым синдромом, принимавших нестероидные противовоспалительные средства
Абдашимов З.Б. (Узбекистан, Самарканд) 7

Взаимосвязь уровня провоспалительных адипоцитокинов и объемно-линейных параметров эктопических жирового депо у больных с ишемической болезнью сердца
Джураева Н. М. (Узбекистан, Ташкент),
Икрамов А.И. (Узбекистан, Ташкент),
Хайбуллина З.Р. (Узбекистан, Ташкент),
Абдухалимова Х.В. (Узбекистан, Ташкент),
Турсунова Л.Н. (Узбекистан, Ташкент)..... 13

Мультимодальная визуализация осложнений челюстно-лицевой области у пациентов с сахарным диабетом, перенесших COVID-19
Исмаилова М.Х. (Узбекистан, Ташкент),
Юнусова Л.Р. (Узбекистан, Ташкент),
Хайдарова Г.Б. (Узбекистан, Ташкент),
Абдуллаева Л.Ш. (Узбекистан, Ташкент) 19

Роль МСКТ и МРТ в дифференциальной диагностике осложнений средней зоны лица у пациентов с патологией грибковой этиологии
Исраилова М.Н. (Узбекистан, Ташкент),
Юнусова Л.Р. (Узбекистан, Ташкент),
Ходжибекова Ю.М. (Узбекистан, Ташкент),
Юлдашева Д.Ю. (Узбекистан, Ташкент) 24

Патологические процессы слизистой оболочки полости рта при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите на фоне заболеваний гастродуоденальной системы
Камилов Х.П. (Узбекистан, Ташкент),
Ибрагимова М.Х. (Узбекистан, Ташкент),
Эргашев Н.А. (Узбекистан, Ташкент) 29

Частые клинические признаки заболеваний носа и околоносовых пазух у больных хронической почечной недостаточностью
Каримов О.М. (Узбекистан, Ташкент),
Шамсиев Д.Ф. (Узбекистан, Ташкент),
Вохидов У.Н. (Узбекистан, Ташкент) 37

Сравнительная оценка эффективных доз облучения пациентов и персонала в медицинской радиологии
Тастанова Г.Е. (Узбекистан, Ташкент),
Ли М.ВЛ. (Узбекистан, Ташкент),
Юнусходжаев П. (Узбекистан, Ташкент),
Пардаев А.М. (Узбекистан, Термез),
Хайдарова Б.И. (Узбекистан, Ташкент) 43

МРТ визуализация осложнений средней зоны лица у пациентов, перенесших COVID-19
Ходжибекова Ю.М. (Узбекистан, Ташкент),
Юнусова Л.Р. (Узбекистан, Ташкент),
Амонуллоев Р.А. (Узбекистан, Ташкент),
Икрамов Г.О. (Узбекистан, Ташкент) 49

Комплекс фенольных соединений экстракционных препаратов из травы тимьяна Маршалла: прогнозирование биологической активности методом IN SILICO
Химочко Т.Г. (Россия, Москва),

Пензина Т.Н. (Россия, Барнаул),
Кутателадзе Г.Р. (Россия, Барнаул),
Кудрикова Л.Е. (Россия, Барнаул) 55

Контраст-индуцированные нефропатии у пациентов, перенесших COVID-19
Юнусова Л.Р. (Узбекистан, Ташкент),
Халманов Б. А. (Узбекистан, Ташкент),
Алланазаров О.Т. (Узбекистан, Ташкент),
Рузметова З.Б. (Узбекистан, Ташкент) 61

ОБЗОРЫ

Коморбидность заболеваний полости рта и внутренних органов
Абдуллаев Д.Ш. (Узбекистан, Ташкент),
Ризаев Ж.А. (Узбекистан, Самарканд),
Абдуллаев Ш.Ю. (Узбекистан, Ташкент),
Мухаммадиев Р.О. (Узбекистан, Термез) 68

Интраоральное ультразвуковое исследование при обследовании тканей пародонта: о чем сегодня говорится в обзоре?
Азимов А.М. (Узбекистан, Ташкент),
Кулматов Т.М. (Узбекистан, Ташкент),
Юнусова Л.Р. (Узбекистан, Ташкент),
Абдуманнанов Д.Р. (Узбекистан, Ташкент),
Хомидов М.А. (Узбекистан, Ташкент),
Ходжаев С.Б. (Узбекистан, Ташкент) 75

Роль коллагена и гидроксиапатита в составе композиционных костнопластических материалов, используемых в челюстно-лицевой хирургии (обзор литературы)
Людчик Т.Б. (Беларусь, Минск),
Абдуллаев Ш.Ю. (Узбекистан, Ташкент),
Муратова Н.Ю. (Узбекистан, Ташкент),
Хакимов А.А. (Узбекистан, Ташкент),
Абдурахмонов С.З. (Узбекистан, Ташкент),
Халилов А.А. (Узбекистан, Ташкент) 83

ОБМЕН ОПЫТОМ

Применение аутологичной микрофрагментированной адипозной ткани в лечении постлучевого язвенного проктита
Леонтьев А.В. (Россия, Москва),
Гришина Е.А. (Россия, Москва),
Данилов М.А. (Россия, Москва),
Карнаузов Н.С. (Россия, Москва),
Шишин К.В. (Россия, Москва) 91

КОГДА ВЕРСТАЛСЯ НОМЕР

Анализ вторичного синдрома пустого турецкого седла при опухолях головного мозга
Холикова А.О. (Узбекистан, Ташкент),
Наримова Г. Д. (Узбекистан, Ташкент),
Абидова Д. Х. (Узбекистан, Ташкент) 97

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

- Occurrence of the alleles and genotypes on allelic variants CYP2C9*2 and CYP2C9*3 in pain syndrome patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs
Abdoshimov Z.B. (Uzbekistan, Samarkand) 7
- Relationship between proinflammatory adipocytokine levels and volumetric-linear parameters of ectopic fat depots in patients with coronary heart disease
Djuraeva N.M. (Uzbekistan, Tashkent),
Ikramov A.I. (Uzbekistan, Tashkent),
Khaibullina Z.R. (Uzbekistan, Tashkent),
Abdukhallimova Kh.V. (Uzbekistan, Tashkent),
Tursunova L.N. (Uzbekistan, Tashkent) 13
- Multimodal imaging of maxillofacial complications in post-COVID-19 patients with diabetes mellitus
Ismailova M.Kh. (Uzbekistan, Tashkent),
Yunusova L.R. (Uzbekistan, Tashkent),
Khaydarova G.B. (Uzbekistan, Tashkent),
Abdullayeva L.Sh. (Uzbekistan, Tashkent) 19
- Role of msct and mri in the differential diagnosis of midface complications in patients with fungal pathologies
Israilova M.N. (Uzbekistan, Tashkent),
Yunusova L.R. (Uzbekistan, Tashkent),
Khodjibekova Yu.M. (Uzbekistan, Tashkent),
Yuldasheva D.Yu. (Uzbekistan, Tashkent) 24
- Pathological processes of the oral mucosa in chronic recurrent aphthous stomatitis on the background of gastroduodenal diseases
Kamilov Kh.P. (Uzbekistan, Tashkent),
Ibragimova M.Kh. (Uzbekistan, Tashkent),
Ergashev N.A. (Uzbekistan, Tashkent) 29
- Common clinical signs of sinonasal diseases in patients with chronic renal insufficiency
Karimov O.M. (Uzbekistan, Tashkent),
Shamsiev D.F. (Uzbekistan, Tashkent),
Vohidov U.N. (Uzbekistan, Tashkent) 37
- Comparative evaluation of effective radiation doses in patients and staff in medical radiology
Tastanova G.E. (Uzbekistan, Tashkent),
Li M.V. (Uzbekistan, Tashkent),
Yunuskhodjaev P. (Uzbekistan, Tashkent),
Pardaev A.M. (Uzbekistan, Termez),
Haidarova B.I. (Uzbekistan, Tashkent) 43
- MRI imaging of midface complications in post-COVID-19 patients
Khodjibekova Yu.M. (Uzbekistan, Tashkent),
Yunusova L.R. (Uzbekistan, Tashkent),
Amonulloev R.A. (Uzbekistan, Tashkent),
Ikramov G.O. (Uzbekistan, Tashkent) 49
- Complex of phenolic compounds of extractive thymus Marschallianus preparations: IN SILICO prediction of biological activity
Khimochko T.G. (Russia, Moscow),

- Penzina T.N.** (Russia, Barnaul),
Kutateladze G.R. (Russia, Barnaul),
Kudrikova L.E. (Russia, Barnaul) 55
- Contrast-induced nephropathy in post-COVID-19 patients
Yunusova L.R. (Uzbekistan, Tashkent),
Khalmanov B.A. (Uzbekistan, Tashkent),
Allanazarov O.T. (Uzbekistan, Tashkent),
Ruzmetova Z.B. (Uzbekistan, Tashkent) 61

REVIEWS

- Comorbidity of oral-cavity and internal diseases
Abdullaev D.Sh. (Uzbekistan, Tashkent),
Rizaev J.A. (Uzbekistan, Samarkand),
Abdullaev Sh.Yu. (Uzbekistan, Tashkent),
Mukhammadiev R.O. (Uzbekistan, Termez) 68
- Intraoral ultrasonography for periodontal tissue exploration: what is review talking about today?
Azimov A.M., (Uzbekistan, Tashkent),
Kulmatov T.M. (Uzbekistan, Tashkent),
Yunusova L.R. (Uzbekistan, Tashkent),
Abdumannonov D.R. (Uzbekistan, Tashkent),
Khomidov M.A. (Uzbekistan, Tashkent),
Khojaev S.B. (Uzbekistan, Tashkent) 75
- Role of collagen and hydroxyapatite in osteoplastic composites used in maxillofacial surgery (literature review)
Liudchyk T.B. (Republic of Belarus, Minsk),
Abdullaev Sh.Yu. (Uzbekistan, Tashkent),
Muratova N.Yu. (Uzbekistan, Tashkent),
Khakimov A.A. (Uzbekistan, Tashkent),
Abdurakhmonov S.Z. (Uzbekistan, Tashkent),
Khalilov A.A. (Uzbekistan, Tashkent) 83

EXPERIENCE EXCHANGE

- Using autologous microfragmented adipose tissue in the treatment of radiation-induced ulcerative proctitis
Leontiev A.V. (Russia, Moscow),
Grishina E.A. (Russia, Moscow),
Danilov M.A. (Russia, Moscow),
Karnaukhov N.S. (Russia, Moscow),
Shishin K.V. (Russia, Moscow) 91

DURING THE IMPOSING OF THE NUMBER

- Analysis of secondary empty sella syndrome in patients with brain tumors
Kholikova A.O. (Uzbekistan, Tashkent),
Narimova G.D. (Uzbekistan, Tashkent),
Abidova D.H. (Uzbekistan, Tashkent) 97

ВСТРЕЧАЕМОСТЬ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ПО АЛЛЕЛЬНЫМ ВАРИАНТАМ CYP2C9*2 И CYP2C9*3 СРЕДИ БОЛЬНЫХ С БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ, ПРИНИМАВШИХ НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

АБДАШИМОВ ЗАФАР БАХТИЯРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-7807-9463, докт.мед.наук, профессор кафедры внутренних болезней, «Самаркандский государственный медицинский университет», Узбекистан, 100400, Самарканд, улица Амира Темура, 18; профессор кафедры общественного здравоохранения, управления здравоохранением и физической культуры Ташкентского государственного стоматологического института, Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, ул. Махтумкули, 103; e-mail: zafar_abdashimov@gmail.com

Реферат. Введение. Наиболее значимыми, в клиническом отношении, полиморфными маркерами гена CYP2C9 являются аминокислотные замены CYP2C9*2. Один из видов цитохрома человека P450 – цитохром CYP2C19 играет важную роль в метаболизме некоторых препаратов, в том числе ингибиторов протонной помпы. Генетический полиморфизм CYP2C19 имеет выраженные межиндивидуальные различия. Значимость генетического полиморфизма определяют при уровне встречаемости вариантных аллелей более 1% в популяции. **Целью** исследования явилось совершенствование принципов фармакотерапии нестероидных противовоспалительных средств в зависимости от частоты аллелей и генотипов по аллельным вариантам CYP2C9*2 и CYP2C9*3 у больных с болевым синдромом, принимавших нестероидные противовоспалительные средства. **Материалы и методы.** Исследование включало 69 пациентов с болевым синдромом. Изучение ассоциации между носительством генотипов по аллелям CYP2C9*2 и CYP2C9*3 и развитием гастропатий при применении нестероидных противовоспалительных средств осуществляли путем проведения проспективного исследования по типу случай-контроль. Молекулярно-генетические исследования выполнены на базе лаборатории медицинской генетики Научно-исследовательского института гематологии и переливания крови Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан. **Результаты.** Достоверно значимых различий частот аллелей CYP2C9 и CYP2C19 между группами пациентов с осложнениями и без осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне приёма нестероидных противовоспалительных средств и ингибиторов протонного насоса не выявлено. **Заключение.** Полученные данные позволяют говорить о том, что носительство аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 необходимо рассматривать в качестве фактора риска развития гастропатий при применении нестероидных противовоспалительных средств. Можно предположить, что для снижения риска нежелательных лекарственных реакций при применении нестероидных противовоспалительных средств у этой категории пациентов необходимо их совместное назначение с ингибиторами протонного насоса. Необходимо дальнейшее изучение частот аллелей и генотипов по аллельным вариантам CYP2C9*2 и CYP2C9*3 среди больных с болевым синдромом, принимавших нестероидные противовоспалительные средства.

Ключевые слова: нежелательные лекарственные реакции, аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3, болевой синдром, НПВС.

Для ссылки: Абдашимов З.Б. Встречаемость аллелей и генотипов по аллельным вариантам CYP2C9*2 и CYP2C9*3 среди больных с болевым синдромом, принимавших нестероидные противовоспалительные средства // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, Прил. 2. – С.7-12. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(suppl.2).7-12.

OCCURRENCE OF THE ALLELES AND GENOTYPES ON ALLELIC VARIANTS CYP2C9*2 AND CYP2C9*3 IN PAIN SYNDROME PATIENTS TAKING NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

ABDASHIMOV ZAFAR B., ORCID ID: 0000-0002-7807-9463, Dr. sc. med., Professor at the Department of Internal Medicine, Samarkand State Medical University, 18 Amir Temur str., 100400, Samarkand, Uzbekistan; Professor at the Department of Public Health, Health Management and Physical Education, Tashkent State Dental Institute, 103 Muxtumkuli str., Yashnabad District, 100047 Tashkent, Uzbekistan; e-mail: zafar_abdashimov@mail.com

Abstract. Introduction. The most clinically significant polymorphic markers of the CYP2C9 gene are the amino acid substitutions of CYP2C9*2. One of the human cytochrome P450 types, i.e., cytochrome CYP2C19, is essential to the metabolism of some drugs, including proton pump inhibitors. Genetic polymorphism of CYP2C19 has some pronounced interindividual differences. Significance of genetic polymorphism is detected where the occurrence of variant alleles exceeds 1% in the population. **Aim of the study** was to improve the principles of pharmacotherapy with nonsteroidal

anti-inflammatory drugs, as related to the frequency of alleles and genotypes on the allelic variants of *CYP2C9*2* and *CYP2C9*3* in pain syndrome patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Materials and Methods.** The study included 69 patients with pain syndrome. Association between being the carrier of genotypes on the *CYP2C9*2* and *CYP2C9*3* alleles and developing gastropathies as reactions to administering anti-inflammatory drugs was investigated by conducting a prospective case-control study. Molecular genetic testing was performed based on the Laboratory of Medical Genetics of the Research Institute of Hematology and Blood Transfusion at the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. **Results and Discussion.** No statistically significant differences were found in the frequencies of the *CYP2C9* and *CYP2C19* alleles between the groups of patients with and without adverse gastrointestinal reactions to administering nonsteroidal anti-inflammatory drugs or proton pump inhibitors. **Conclusions.** Our findings allow us to suggest that being a carrier of the allelic *CYP2C9*2* and *CYP2C9*3* variants should be considered as a gastropathy risk factor of using nonsteroidal anti-inflammatory drugs. It can be assumed that, to reduce the risk of adverse reactions developed in the patients of this category to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, the latter ones need a concomitant administration with proton pump inhibitors. It is necessary to continue studying the frequencies of the alleles and genotypes on allelic *CYP2C9*2* and *CYP2C9*3* variant in pain syndrome patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Keywords:** adverse drug reactions, allelic variants of *CYP2C9*2* and *CYP2C9*3*, pain syndrome, NSAIDs. **For reference:** Abdashimov ZB. Occurrence of the alleles and genotypes on allelic variants *CYP2C9*2* and *CYP2C9*3* in pain syndrome patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023;16(Suppl.2):7-12. DOI:10.20969/VSKM.2023.16(suppl.2).7-12.

Введение. Боль является наиболее распространенным признаком многих заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения 90% всех заболеваний связано с болью. Пациенты с хронической болью в пять раз чаще обращаются за медицинской помощью, по сравнению с остальными людьми в популяции [1,2,3]. Наиболее популярным определением принято считать формулировку, предложенную группой экспертов Международной Ассоциации по изучению боли: «Боль – это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с реальным или потенциальным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения». НПВС (нестероидные противовоспалительные средства) обладают широким диапазоном фармакотерапевтической эффективности, могут индуцировать развитие тех или иных клинических проблем и, в первую очередь, негативное воздействие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), особенно у пациентов, имеющих факторы риска развития данных осложнений [4]. Надо отметить, что гастротоксические эффекты вызывают большинство нестероидных противовоспалительных средств независимо от их структуры и способа применения [5]. По данным разных авторов частота встречаемости НПВС-гастропатии (гастропатии вызванные нестероидными противовоспалительными средствами) колеблется от 15% до 40%. На первом месте – это язвы желудка, составляют 15–30%, язвы двенадцатиперстной кишки – 5–10%, при этом почти 50% пациентов не предъявляют жалоб на боль, что обусловлено обезболивающим эффектом нестероидных противовоспалительных средств [6,7,8].

В качестве серьезной нежелательной лекарственной реакции (НЛР), развитие которой мы планировали изучать в плане ассоциации с носительством аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*, было выбрано желудочно-кишечное поражение (гастропатии) при применении нестероидных противовоспалительных средств, метаболизирующихся *CYP2C9*, а это, собственно, большинство применяемых в настоящее время в Узбекистане нестероидных противовоспалительных средств [9].

Индивидуальные генетические различия между людьми являются серьезным фактором, который способствует онтогенезу многих нежелательных лекарственных реакций, которые могут привести к летальному исходу или к инвалидизации пациентов (кровотечения, поражения печени, почек, кардиальные поражения и т.д.) [8,9]. Знания, приобретенные при изучении этих различий, приобретают важное значение для усовершенствования фармакотерапии [10,11].

Целью исследования явилось совершенствование принципов фармакотерапии нестероидных противовоспалительных средств в зависимости от частоты аллелей и генотипов по аллельным вариантам *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* у больных с болевым синдромом, принимавших нестероидные противовоспалительные средства.

Материалы и методы исследования: Группу исследования составили пациенты с развившейся НПВС-гастропатией, как следствие серьезной нежелательной лекарственной реакции (НЛР). Исследование включало 69 пациентов с болевым синдромом. Изучение ассоциации между носительством генотипов по аллелям *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* и развитием гастропатий при применении нестероидных противовоспалительных средств осуществляли путем проведения проспективного исследования по типу случай-контроль. Молекулярно-генетические исследования выполнены на базе лаборатории медицинской генетики Научно-исследовательского института гематологии и переливания крови Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом центра. От каждого участника получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Все данные, полученные в исследовании, занесли в сводные таблицы Excel. После распределения данных по группам сравнения рассчитывались групповые средние и их стандартные ошибки. При проведении статистической обработки полученных данных использовали критерий Стьюдента, χ^2 , относительный риск. За критерий значимости была взята $p < 0,05$.

Результаты. Изучение ассоциации между носительством генотипов по аллелям CYP2C9*2 и CYP2C9*3 и развитием гастропатий при применении нестероидные противовоспалительные средства осуществляли путем проведения проспективного исследования по типу случай-контроль (табл. 1).

Получены следующие результаты генотипирования по CYP2C9 11 пациентов с НПВС-индуцированными поражениями гастродуоденальной области в гастропатий (гастропатия+):

- генотип CYP2C9*1/*1 - 7 пациентов (63,6%);
- генотип CYP2C9*1/*2 - 1 пациентов (9,1%);
- генотип CYP2C9*1/*3 - 2 пациентов (18,2%);
- генотип CYP2C9*3/*3 - 1 пациента (9,1%).

При генотипировании по CYP2C9 58 пациентов с болевым синдромом, у которых терапия нестероидных противовоспалительных средств не сопровождалась осложнениями (гастропатии-), были получены следующие результаты:

- генотип CYP2C9*1/*1 - 38 пациентов (65,5%);
- генотип CYP2C9*1/*2 - 8 пациентов (13,8%);
- генотип CYP2C9*1/*3 - 9 пациентов (15,5%);
- генотип CYP2C9*2/*2 - 2 пациента (3,4%);
- генотип CYP2C9*3/*3 - 1 пациент (1,7%).

При сравнении частот генотипов по CYP2C9 в подгруппе пациентов с гастропатиями с помощью критерия χ^2 оказалось, что генотипы CYP2C9*1/*2 и CYP2C9*3/*3 встречались чаще у пациентов с гастропатиями по сравнению с пациентами без гастропатий: 13,4% против 9,1%, $\chi^2=14,514$, $p>0,05$; 9,1% против 1,7% $\chi^2=1,565$; $p<0,05$.

С учетом имеющихся данных о том, что носительство аллельного варианта CYP2C9*3 в наибольшей

степени способствует генетически детерминированному снижению активности изофермента CYP2C9, мы проанализировали наличие ассоциации между носительством аллельного варианта CYP2C9*3 и развитием поражений гастродуоденальной области у пациентов с болевым синдромом, принимающих нестероидные противовоспалительные средств. Для этого мы разделили группы пациентов в зависимости от носительства аллельного варианта CYP2C9*3 (табл.2).

Как видно из таблицы при носительстве аллельного варианта CYP2C9*3 у 23,1% больных с болевым синдромом, принимающих нестероидные противовоспалительные средства развиваются гастропатии, тогда как без носительства данного аллельного варианта они развиваются в 1,6 раза реже ($\chi^2=5,972$; $p<0,05$; OR=6,462).

Полученные данные свидетельствуют о наличии ассоциации между носительством аллельных вариантов CYP2C9*2, CYP2C9*3 и развитием гастропатий у пациентов с болевым синдромом, принимающих нестероидные противовоспалительные средства.

Таким образом, мы выявили еще один фактор риска развития гастропатий при применении нестероидных противовоспалительных средств – это генетический полиморфизм CYP2C9, а точнее носительство аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3.

Механизм этого феномена нам представляется следующим. У носителей аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 отмечается генетически детерминированное снижение активности фермента

Таблица 1

Распределение генотипов по CYP2C9 среди пациентов с болевым синдромом с поражениями гастро-дуоденальной области, индуцированными применением нестероидных противовоспалительных средств

Table 1

Distribution of SUR2C9 genotypes among patients with pain syndrome with gastroduodenal lesions induced by the use of NSAIDs

Генотип	Гастропатия+		Гастропатия-		
	Абс.	%	Абс.	%	
CYP2C9*1/*1	7	63,6	38	65,5	$\chi^2=2,1$; $p>0,05$; OR=0,25; 95% CI 1,04-3,26; df=1,000
CYP2C9*1/*2	1	9,1	8	13,4	$\chi^2=14,514$; $p>0,05$; OR=0,65; 95% CI 0,11-0,56; df=1,000
CYP2C9*1/*3	2	18,2	9	15,5	$\chi^2=0,049$; $p>0,05$; OR=1,17; 95% CI 0,091-4,76; df=1,000
CYP2C9*2/*2	0	0	2	3,4	NaN
CYP2C9*3/*3	1	9,1	1	1,7	$\chi^2=1,565$; $p<0,05$; OR=5,27; 95% CI 0,36-78,13; df=0,315

Таблица 2

Частота встречаемости гастропатий в зависимости от носительства аллельного варианта CYP2C9*3 у пациентов с болевым синдромом

Table 2

Frequency of occurrence of gastropathies depending on the carrier of the CYP2C9*3 allele variant in patients with pain syndrome

Группы	Носители CYP2C9*3 (n=13)		Без носительства CYP2C9*3 (n=56)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Гастропатия +	3	23,1	8	14,3	$\chi^2=5,972$; $p<0,05$; OR=6,462; 95% CI 1,199-34,823
Гастропатия -	10	76,9	48	85,7	

СУР2С9, следствием чего являются низкая интенсивность биотрансформации и высокие значения концентрации нестероидных противовоспалительных средств, метаболизирующихся в печени данным ферментом, в плазме крови. Это, скорее всего, приводит за счет блокады циклооксигеназы 1 (ЦОГ-1), с одной стороны, к выраженному снижению синтеза гастропротективных простагландинов группы Е в клетках слизистой желудка, а следовательно, к образованию эрозий и язв – язвенно-эрозивный эффект [1,2,3,7]. С другой стороны, высокие значения концентрации нестероидных противовоспалительных средств приводят также, за счет ЦОГ-1, в тромбоцитах к выраженному дезагрегантному эффекту. Сочетание этих двух обстоятельств может приводить к развитию гастропатий при применении НПВС у этой категории пациентов.

Схематично механизм развития желудочно-кишечных кровотечений при применении НПВС, метаболизирующихся СУР2С9, у больных, являющихся носителями аллельных вариантов СУР2С9*2 и СУР2С9*3, представлен на рисунке 1.

Раскрытие данного механизма представляется крайне важным, т.к. оно позволяет выделить группу риска больных с генетической предрасположенностью к развитию этой серьезной, опасной для жизни, нежелательной лекарственной реакции при применении нестероидных противовоспалительных средств. Это актуально для большого числа пациентов, поскольку болевой синдром остается основным показанием к применению нестероидных противовоспалительных препаратов.

В настоящее время боль рассматривают как одну из наиболее значимых проблем, имеющих не только медицинское значение, но и крайне неблаго-

приятные социально-экономические последствия. Лечение боли остается одной из наиболее актуальных и трудных задач клинической медицины на протяжении всей истории человечества. Неадекватное обезболивание часто приводит к замедлению выздоровления, увеличению финансовых затрат на лечение и ухудшению исходов болезней, снижению качества жизни, развитию сердечно-сосудистых осложнений (артериальная гипертензия, нарушения ритма сердца и др.).

Для уменьшения и купирования боли в клинической практике используют несколько классов лекарственных средств: «простые» анальгетики - парацетамол, нестероидные противовоспалительные средства, которые объединяются термином «ненаркотические анальгетики», реже центральные анальгетики (трамадол), а также широкий спектр лекарственных препаратов, обладающих не прямой, а опосредованной анальгетической активностью [8,9]. При этом, нестероидные противовоспалительные средства – наиболее широко используемый в клинической практике класс лекарственных средств.

Практически все синтезированные в настоящее время нестероидные противовоспалительные средства *in vitro* блокируют циклооксигеназу в составе простагландино (PG)-эндопероксидсинтетазного комплекса, не влияя на активность других ферментов, участвующих в метаболизме арахидоновой кислоты (фосфолипаза, липоксигеназа, нзомераза). Предполагается также, что подавление синтеза PG, в свою очередь, может приводить к многообразным вторичным фармакологическим эффектам, выявляемым у больных, пролеченных нестероидных противовоспалительных средств, в том числе, связанным с изменением функции нейтрофилов, Т- и

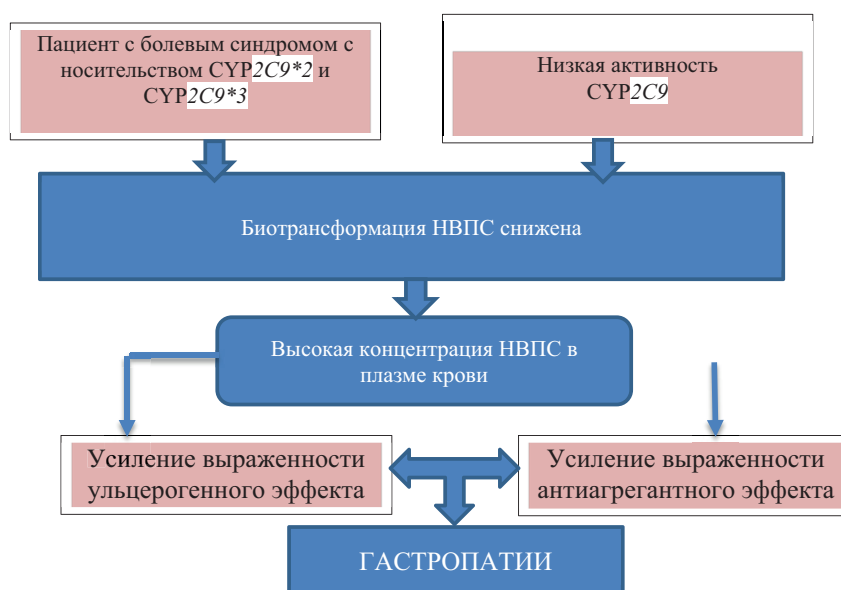


Рис. 1. Схема механизма развития гастропатий индуцированных приемом НПВС при болевом синдроме в зависимости от носительства аллельных вариантов СУР2С9*2 и СУР2С9*3.

Fig. 1. Diagram of development of the mechanism of gastropathies induced by NSAIDs in pain syndrome, depending on the carrier of allelic variants CYP2C9*2 and CYP2C9*3.

В-лимфоцитов, синтезом лейкотриенов и др. Кроме того, антипростагландиновая активность нестероидных противовоспалительных средств объясняет некоторые их сосудистые эффекты (снижение интенсивности индуцированного PG отёка и эритемы), анальгетическое действие и причины развития основных побочных реакций (пептическая язва, нарушение функции тромбоцитов, бронхоспазм, гипертензия, нарушение клубочковой фильтрации). Однако в последние годы представления о точках приложения нестероидных противовоспалительных средств в регуляции синтеза PG существенно расширились и уточнились. Ранее считали, что ЦОГ - единственный фермент, ингибирование которого снижает синтез PG, участвующих в развитии воспаления, и «нормальных» PG, регулирующих функцию желудка, почек и других органов. Но позже были открыты две изоформы ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), играющие различную роль в регуляции синтеза PG [10,11]. Именно ЦОГ-2 регулирует синтез PG, индуцированный различными противовоспалительными стимулами, в то время как активность ЦОГ-1 определяет продукцию PG, принимающих участие в нормальных физиологических клеточных реакциях, не связанных с развитием воспаления. Предварительные результаты, полученные пока только в опытах *in vitro*, показали, что некоторые нестероидные противовоспалительные средства в равной степени ингибируют ЦОГ-1 и ЦОГ-2, в то время как другие в 10-30 раз сильнее подавляли циклооксигеназы -1, чем циклооксигеназы -2. Эти результаты имеют очень важное значение, так как позволяют объяснить особенности фармакологической активности нестероидных противовоспалительных средств и причины развития некоторых побочных эффектов, наиболее присущих сильным ингибиторам циклооксигеназы [12,13].

Действительно, хорошо известно, что PGE₂ и PGI₂ оказывают протективное действие на слизистую желудка, что связывают с их способностью снижать желудочную секрецию соляной кислоты и увеличивать синтез цитопротективных веществ. Предполагается, что желудочно-кишечные осложнения нестероидных противовоспалительных средств связаны с подавлением именно циклооксигеназы -1.

Другим циклооксигеназным продуктом является тромбоксан A₂, ингибирование синтеза которого нестероидных противовоспалительных средств нарушает агрегацию тромбоцитов и способствует кровоточивости. Кроме того, PG играют важную роль в регуляции клубочковой фильтрации, секреции ренина и поддержании водно-электролитного баланса. Очевидно, что ингибирование PG может приводить к разнообразным нарушениям функции почек, особенно у больных с сопутствующей почечной патологией. Однако, несмотря на многообразие нежелательных лекарственных средств и механизмов, лежащих в их основе, наиболее клинически значимой нежелательной лекарственной реакцией нестероидных противовоспалительных средств являются гастропатии, которые развиваются в 10-15% случаев длительного применения нестероидных противовоспалительных средств.

Следует отметить, что уже давно известны факторы риска развития этих осложнений, и нами выявлен еще один такой фактор - генетический, а именно - генетический полиморфизм CYP2C9.

Ген CYP2C9 кодирует изофермент цитохрома P-450 2C9 (CYP2C9), осуществляющий биотрансформацию нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) [Кукес В.Г., 2004]. Поэтому можно ожидать, что у носителей аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3, отмечается повышение концентрации нестероидных противовоспалительных средств в плазме крови, и повышается риск возникновения нежелательных лекарственных реакций.

Исходя из проведенных ранее исследований можно сделать вывод о том, что практически все нестероидные противовоспалительные средства метаболизируются CYP2C9, а полиморфизм его гена, в виде носительства аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3, может влиять на фармакокинетику этих лекарственных средств, чем и был обусловлен выбор для анализа изучаемой ассоциации случаев гастропатий при применении нестероидных противовоспалительных средств.

Итак, наши данные позволяют говорить о том, что носительство аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 необходимо рассматривать в качестве фактора риска развития гастропатий при применении нестероидных противовоспалительных средств. Можно предположить, что для снижения риска нежелательных лекарственных реакций при применении нестероидных противовоспалительных средств у этой категории пациентов необходимо их совместное назначение с ингибиторами протонного насоса.

Заключение. Достоверно значимых различий частот аллелей CYP2C9 и CYP2C19 между группами пациентов с осложнениями и без осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне приёма нестероидных противовоспалительных средств и ингибиторов протонного насоса не выявлено. Следовательно, необходимо дальнейшее изучение частот аллелей и генотипов по аллельным вариантам CYP2C9*2 и CYP2C9*3 среди больных с болевым синдромом, принимавших нестероидные противовоспалительные средства.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Алексеев В. В. Современные представления и основные принципы терапии боли // Русский медицинский журнал. – 2011. – № 1. Спец. Выпуск. – С. 6 – 11. [Alekseev VV. Sovremennye predstavleniya i osnovnyye principy terapii boli [Modern ideas and basic principles of

- pain therapy]. *Russkij medicinskij zhurnal* [Russian Medical Journal]. 2011; 1(6): 6 – 11. (In Russ.).
2. Биккина Г. М., Сафуанов А. Р. Нежелательные лекарственные реакции нестероидных противовоспалительных препаратов // Молодой ученый. – 2015. – № 7 (87). – С. 269-272. [Bikkinina, GM, Safuanov AR. Nezhelatel'nye lekarstvennye reakcii nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov [Undesirable drug reactions of nonsteroidal anti-inflammatory drugs]. *Molodoj uchenyj* [Young scientist]. (In Russ.). 2015; 7(87): 269-272. URL: <https://moluch.ru/archive/87/16884>
 3. Журавлева М.В., Кукес В.Г., Прокофьев А.Б. и др. Рациональное применение НПВП – баланс эффективности и безопасности (обзор литературы) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 6-4. – С. 687-696 [Zhuravleva MV, Kukes VG, Prokof'ev AB et al. Racional'noe primenenie NPVP – balans effektivnosti i bezopasnosti (obzor literatury) [Rational use of NSAIDs - balance of effectiveness and safety (literature review)]. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovanij* [International Journal of Applied and Fundamental Research]. 2016; 6(4): 687-696. (In Russ.).]
 4. Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины. – М. ГЭОТАР-Медиа. – 2008. – 304 с. [Kukes VG, Grachev SV, Sychev DA, Ramenskaya GV. *Metabolizm lekarstvennykh sredstv: nauchnye osnovy personalizirovannoj mediciny* [Drug metabolism: scientific foundations of personalized medicine]. M. GEOTAR-Media [M. GEOTAR-Media]. 2008; 304. (In Russ.).]
 5. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» // Современная ревматология. – 2015, №1. – С. 4–23. [Karateev AE, Nasonov EL, Yahno NN i dr. Klinicheskie rekomendacii «Racional'noe primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov (NPVP) v klinicheskoy praktike». [Clinical recommendations "Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice"]. *Sovremennaya revmatologiya* [Modern rheumatology]. 2015; 1: 4–23. (In Russ.).]
 6. Решетняк В.К., Кукушкин М.Л. Боль: физиологические и патофизиологические аспекты // Актуальные проблемы патофизиологии. Избранные лекции (Под ред. Б.Б.Мороза). – М.: Медицина. – 2001. – С. 354–389. [Reshetnyak VK, Kukushkin ML. Bol': fiziologicheskie i patofiziologicheskie aspekty. Aktual'nye problemy patofiziologii. Izbrannye lekcii (Pod red. B.B.Moroza). [Pain: physiological and pathophysiological aspects. Actual problems of pathophysiology. Selected lectures (Edited by B.B.Moroz)]. M.: Medicina [M.: Medicine]. 2001; 354–389. (In Russ.).]
 7. Ташенова А.И. Транспортная система гликопротеина-Р и фармакокинетика лекарственных средств. Биомедицина. 2010; 4: 24–32. [Tashenova AI. Transportnaya sistema glikoproteina-P i farmakokinetika lekarstvennykh sredstv [Glycoprotein-P transport system and pharmacokinetics of drugs]. *Biomedicina* [Biomedicine]. 2010; 4: 24-32. (In Russ.).]
 8. Якушева Е.Н., Черных И.В., Шулькин А.В., Попова Н.М. Гликопротеин - Р: структура, физиологическая роль и молекулярные механизмы модуляции функциональной активности // Успехи физиологических наук. – 2014. – 45 (4). – С. 90–98. [Yakusheva EN, Chernyh IV, Shchul'kin AV, Popova NM. Glikoprotein - P: struktura, fiziologicheskaya rol' i molekulyarnye mekhanizmy modulyacii funkcional'noj aktivnosti [Glycoprotein - P: structure, physiological role and molecular mechanisms of functional activity modulation]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* [Successes of physiological sciences]. 2014; 45 (4). 90–98. (In Russ.).]
 9. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: metaanalyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013 Aug 31;382 (9894):769–79. DOI: 10.1016/S0140–6736(13)60900–9
 10. Blondell RD, Azadfar M, Wisniewski AM. Pharmacologic therapy for acute pain. *Am Fam Physician*. 2013 Jun 1; 87 (11): 766–72. 11.
 11. Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 3: S2. DOI: 10.1186/ar4174. Epub 2013 Jul 24.12.
 12. Li H, Wang YH, Li Y, Yang L. MDR1 gene polymorphisms and clinical relevance//Yi Chuan Xue Bao. 2006, Feb. Vol.33, №2. P. 93104.
 13. Yiannakopoulou E. Pharmacogenomics of ace-tylsalicylic acid and other nonsteroidal anti-inflammatory agents: clinical implications. *Euro J Clan Pharmacology*. 2013; 69: 1369-73.

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ АДИПОЦИТОКИНОВ И ОБЪЕМНО-ЛИНЕЙНЫХ ПАРАМЕТРОВ ЭКТОПИЧЕСКИХ ЖИРОВОГО ДЕПО У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

ДЖУРАЕВА НИГОРА МУХСУМОВНА, ORCID ID: 0000-0002-2232-8264, докт. мед. наук, заведующая отделением МР и КТ ГУ «Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Хирургии имени акад. В. Вахидова», Узбекистан, г. Ташкент, ул. Кичик Халка Йули, 10, e-mail: lolita_yunusova@mail.ru

ИКРАМОВ АДХАМ ИЛЬХАМОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-7985-7757, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской радиологии «Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников», Узбекистан, г. Ташкент, ул. Паркент, 51, e-mail: lolita_yunusova@mail.ru

ХАЙБУЛЛИНА ЗАРИНА РУСЛАНОВНА, ORCID ID: 0000-0003-0579-0745, докт. мед. наук, руководитель отделения биохимии с группой микробиологии «Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Хирургии имени акад. В. Вахидова», Узбекистан, г. Ташкент, ул. Кичик Халка Йули, 10, e-mail: zrkhaybullina1@gmail.com

АБДУХАЛИМОВА ХАНУМ ВАЛЕНТИНОВНА, ORCID ID: 0000-0002-3294-4183, канд. мед. наук, врач-радиолог, младший научный сотрудник отделения МР и КТ, «Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Хирургии имени акад. В. Вахидова», Узбекистан, г. Ташкент, ул. Кичик Халка Йули, 10, e-mail: xanummuzik@yandex.ru

ТУРСУНОВА ЛОБАР НАСИРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-6242-9123, ассистент кафедры медицинской радиологии «Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников», Узбекистан, г. Ташкент, ул. Паркент, 51, e-mail: lolita_yunusova@mail.ru

Реферат. Введение. Мультиспиральная компьютерная ангиография коронарных артерий является методом выбора для проведения ранней неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза и, следовательно, ишемической болезни сердца. Количественные показатели эпикардального жирового депо достоверно ассоциированы с коронарным атеросклерозом и связаны с возможными сердечно-сосудистыми событиями без связи с традиционными факторами риска. **Целью** исследования явилось установление взаимосвязи уровня провоспалительных адипоцитокинов и объемно-линейных параметров паракардиального жирового депо у больных с коронарным атеросклерозом. **Материалы и методы.** Обследовано 135 пациентов (74 мужчины (52%) и 61 женщина (48%)) с подтвержденной ишемической болезнью сердца или с подозрениями на ишемическую болезнь сердца в возрасте от 45 до 80 лет. Все пациенты были разделены на 2 группы: группу наблюдения и группу сравнения. Группу наблюдения составили 88 пациентов, 56 (63%) мужчин и 32 (37%) женщин - пациенты с коронарным атеросклерозом. В эту группу вошли пациенты с одно-, двух- и многососудистым поражением коронарных артерий, а также с гемодинамически незначимыми (CAD-RADs \leq 2) и значимыми участками стеноза (CAD-RADs \geq 3). Группу сравнения составили 47 пациентов без коронарного атеросклероза. Всем пациентам был произведен подсчет количественных показателей кардиального и абдоминального жировых депо методом компьютерной томографии. **Результаты.** Объем эпикардальной жировой ткани был достоверно выше у лиц с ишемической болезнью сердца относительно пациентов группы сравнения. Объем абдоминальной жировой ткани, также был выше у больных основной группы ($p < 0,001$). Объем висцеральной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца был больше в 1,43 раза по сравнению с группой сравнения ($p < 0,05$), площадь эпикардальной жировой ткани статистически не отличалась между двумя группами ($p > 0,05$), площадь висцеральной жировой ткани была в 1,62 раза ($p < 0,05$) выше у пациентов с ишемической болезнью сердца. Различия в группах с гемодинамически незначимыми стенозами и гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий были статистически достоверными ($p < 0,05$). **Выводы.** У пациентов с ишемической болезнью сердца степень увеличения эпикардального и абдоминального жира коррелирует с тяжестью атеросклероза коронарных артерий. Лабораторная диагностика адипокино-цитокинового профиля является важным прогностическим фактором тяжести коронарного атеросклероза.

Ключевые слова: КТ-коронарография, эктопические жировые депо, атеросклероз коронарных артерий, эпикардальная жировая ткань, висцеральная жировая ткань, абдоминальное жировое депо, гемодинамически значимые участки стеноза коронарных артерий, гемодинамически незначимые участки стеноза коронарных артерий, адипонектин, лептин.

Для ссылки: Джурова Н.М., Икрамов А.И., Хайбуллина З.Р. и др. Взаимосвязь уровня провоспалительных адипоцитокинов и объемно-линейных параметров эктопических жирового депо у больных ИБС // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, Прил. 2. С.13-18. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(suppl.2).13-18.

RELATIONSHIP BETWEEN PROINFLAMMATORY ADIPOCYTOKINE LEVELS AND VOLUMETRIC-LINEAR PARAMETERS OF ECTOPIC FAT DEPOTS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

DJURAEVA NIGORA M., ORCID ID: 0000-0002-2232-8264, Dr. sc. med., Head of the MR/CT Department, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Surgery named after V. Vakhidov, 10 Kichik Khalka Yuli str., Tashkent, Uzbekistan; e-mail: lolita_yunusova@mail.ru.

IKRAMOV ADHAM I., ORCID ID: 0000-0002-7985-7757, Dr. sc. med., Professor, Head of the Department of Medical Radiology, Center for the Development of Professional Qualification of Medical Workers, 51 Parkent str., Tashkent, Uzbekistan; e-mail: lolita_yunusova@mail.ru

KHAIBULLINA ZARINA R., ORCID ID:0000-0003-0579-0745, Dr. sc. med., Head of the Department of Biochemistry with the Microbiology Group, MR/CT Department, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Surgery named after V. Vakhidov, 10 Kichik Khalka Yuli str., Tashkent, Uzbekistan; e-mail: zrkhaybullina1gmail.com

ABDUKHALIMOVA KHANUM V., ORCID ID:0000-0002-3294-4183, PhD, Radiologist, MR/CT Department, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Surgery named after V. Vakhidov, 10 Kichik Khalka Yuli str., Tashkent, Uzbekistan; e-mail: xanummuzik@yandex.ru

TURSUNOVA LOBAR N., ORCID ID:0000-0002-6242-9123, Assistant Professor at the Department of Medical Radiology, Center for the Development of Professional Qualification of Medical Workers, 51 Parkent str., Tashkent, Uzbekistan; e-mail: lolita_yunusova@mail.ru

Abstract. Introduction. Multispiral computed angiography of the coronary arteries is the method of choice for the early noninvasive diagnosis of coronary atherosclerosis and, therefore, coronary heart disease. Quantitative indicators of epicardial fat depot are significantly associated with coronary atherosclerosis and coupled with possible cardiovascular events without reference to traditional risk factors. **Aim of this study** was to establish the relationship between the proinflammatory adipocytokine levels and the volumetric-linear parameters of paracardial fat depots in patients with coronary atherosclerosis. **Materials and Methods.** 135 patients (74 men (52%) and 61 women (48%)) with confirmed and suspected coronary heart disease were examined, aged 45 to 80 years. All patients were divided into 2 groups: Study group and comparison group. The study group consisted of 88 patients with coronary atherosclerosis, 56 men (63%) and 32 women (37%). This group included patients with one-, two- and multivessel coronary artery lesions, as well as with hemodynamically insignificant (CAD-RADs \leq 2) and significant (CAD-RADs \geq 3) stenosis areas. The comparison group consisted of 47 patients without coronary atherosclerosis. Quantitative indicators of cardiac and abdominal fat depots were calculated for all patients by means of computed tomography. **Results and Discussion.** The volume of epicardial adipose tissue was significantly higher in individuals with coronary heart disease, as compared to patients in the comparison group. The volume of abdominal adipose tissue was also higher in patients of the main group ($p < 0.001$). The volume of visceral adipose tissue in patients with ischemic heart disease was 1.43 times larger than in the comparison group ($p < 0.05$), the area of epicardial adipose tissue did not statistically differ in the two groups ($p > 0.05$), and the area of visceral adipose tissue was 1.62 times ($p < 0.05$) larger in patients with ischemic heart disease. Differences in the groups with hemodynamically insignificant and significant coronary artery stenoses were statistically valid ($p < 0.05$). **Conclusions.** In patients with coronary artery disease, the degree of increase in epicardial and abdominal fat correlates with the severity of coronary artery atherosclerosis. Laboratory tests of the adipokine-cytokine profiles is an important prognostic factor of coronary atherosclerosis severity.

Keywords: CT-coronarography, ectopic fat depots, atherosclerosis of the coronary arteries, epicardial adipose tissue, visceral adipose tissue, abdominal fat depot, hemodynamically significant areas of stenosis

For reference: Djuraeva NM, Ikramov AI, Khaibullina ZR et al. Relationship between proinflammatory adipocytokine levels and volumetric-linear parameters of ectopic fat depots in patients with coronary heart disease. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023;16(Suppl. 2):13-18. DOI:10.20969/VSKM.2023.16(suppl.2).13-18.

Введение. Особенности распределения висцеральной жировой ткани, равно как и ее воспаление и его метаболические последствия, имеют большое клиническое значение в отношении ожирения, сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний [1]. В публикациях D.E. Chusyd et al. (2016) было показано, что «в случаях ожирения и липодистрофии масса висцеральной жировой ткани может эктопически увеличиваться в областях, которые могут влиять на восприимчивость больных к атеросклерозу» [2]. В отношении эпикардального и периваскулярного жира также были сделаны несколько заключений. В частности, X.Y. Qi и соавт. (2018) отмечают, что «эпикардальный жир находится в непосредственной близости от миокарда, обеспечивая общую микроциркуляцию с определенными областями сердца и являясь в два раза метаболически активнее, чем другие жировые депо, а периваскулярный жир, окружающий кровеносные сосуды, может непосредственно способствовать степени тонуса сосудов, производя множество биоактивных молекул, включая адипокины (например, лептин, адипонектин, оментин, висфатин, резистин и апелин), цитокины/хемокины, становится дисфункциональным в условиях ожирения, может переключиться с обеспечения атеропротекторной роли на стимуляцию атеросклероза» [3].

До настоящего времени проведен ряд клинических исследований по значимости морфометриче-

ских показателей локальных жировых депо сердца и сосудов. Так, G. Iacobellis и соавт. (2015), оценив толщину эпикардального жира с помощью эхокардиографии в когорте пациентов с ишемической болезнью сердца выявили зависимость снижения толщины эпикардального жира от исходного уровня на 29% через 3 и 36% через 6 месяцев на фоне приема метформина/лираглутида [4]. Проведенные ранее исследования Fujimoto S и соавт. (2021) продемонстрировали взаимосвязь между увеличением количества перикоронарной жировой ткани с развитием атеросклероза, артериальной гипертензией и кальцинозом коронарных артерий [5]. LA. Sjoestrom и соавт. (2018) оценили результаты использования методики определения объема висцеральной жировой ткани абдоминальной области и указывают на ее преимущества в сравнении с плоскостным определением площади висцеральной жировой ткани. Полученные данные об увеличении показателей распространенности ожирения по результатам волюметрического анализа демонстрируют эффективность данного подхода к количественной оценке висцеральной жировой ткани, как одного из доказанных факторов, способствующих развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний [6].

При висцеральном ожирении адипоциты начинают активно секретировать воспалительные адипокины и становятся неотъемлемой частью им-

Классификация CAD-RADS reporting and data system (2016) для пациентов со стабильной болью за грудиной

Table 1

Classification of CAD-RADS reporting and data system (2016) for patients with stable pain behind the sternum

Подгруппы CAD-RADS	Степень стеноза, рекомендации
CAD-RADS 0	Стеноз отсутствует;
CAD-RADS 1	Минимальный стеноз 1%-24
CAD-RADS 2	Начальный (необструктивный) стеноз 25-49%
CAD-RADS 3	Средний стеноз 50-69%
CAD-RADS 4A	Тяжёлый стеноз 70%-99%
CAD-RADS 4B	Левая главная >50% или патология трёх артерий >70%)
CAD-RADS 5	Тотальный стеноз 100%. Оклюзия.
CAD-RADS N	Неинформативное исследование.

мунной системы. В плане участия в воспалительном процессе наибольший интерес представляет изучение резистина и лептина, которые стимулируют и поддерживают течение асептического воспаления в жировой ткани при ишемической болезни сердца [7].

Лептин является одним из первых открытых адипокинов. Была доказана его роль в регуляции веса. Результаты научных работ показывают, что уровень лептина при ожирении повышается в 2-5 раз в сравнении с здоровыми лицами. У лептина имеется свойство индуцировать атерогенез и эндотелиальную дисфункцию путем активации выработки медиаторов воспаления, пролиферативного процесса в гладкой мускулатуре сосудов и кумуляции холестерина внутри макрофагов [8]. Ожирение сопровождается повышением уровня лептина и увеличением объема жировой ткани. Адипонектин обладает противовоспалительным и антиатерогенным действиями. Уровень адипонектина значительно ниже при развитии ожирения, в особенности висцерального типа ожирения [9, 10]. У женского пола уровень адипонектина как правило выше в сравнении с мужчинами.

Целью работы было установление взаимосвязи уровня провоспалительных адипоцитокинов и объемно-линейных параметров паракардиального жирового депо у больных с коронарным атеросклерозом.

Материалы и методы. Обследовано 135 пациентов (74 мужчины (52%) и 61 женщина (48%)) с ишемической болезнью сердца или подозрением на ишемическую болезнь сердца в возрасте от 45 до 80 лет, средний возраст пациентов 59,6±0,61 лет. Все пациенты были разделены на 2 группы: группу наблюдения и группу сравнения. Группу наблюдения составили 88 пациентов - 56 (63%) мужчин и 32 (37%) женщины, средний возраст пациентов составил 59,11±9,07. В эту группу вошли пациенты с одно- и многососудистым атеросклеротическим поражением коронарных артерий, а также с гемодинамически незначимыми (CAD-RADs≤2) и значимыми участками стеноза (CAD-RADs≥3) (табл. 1). Наличие из множественных участков стеноза хотя бы одного гемодинамически значимого стеноза было основанием для распределения в основную группу наблюдения.

Группу сравнения составили 47 человек (18 мужчин (38,2%) и 29 женщин (61,8%)) без коронарного атеросклероза по данным компьютерной ангиографии коронарных артерий. Средний возраст в данной группе составил 55,3±5,3 лет.

Для оценки степени эпикардиального и абдоминального ожирения всем пациентам проводилось компьютерно-томографическое исследование на компьютерном томографе Aquilion One – 640 версии GENESIS (Canon, Япония), с помощью опции Fat measurement, путем цветного кодирования каждой интересующей области в диапазоне радиосигнала (от -150 до -70) по шкале Хаунсфилда (HU) (рис. 1. а). При оценке кардиального ожирения производилось определение объема эпикардиальной жировой ткани полуавтоматическим методом с выделением границ эпикарда с уровня ствола легочной артерии

до уровня основания сердца. Определение объема эпикардиальной жировой ткани производили преимущественно в систолу, так как в диастолу происходит компрессия жировой ткани и возможно получение ложных результатов.

Определение объема абдоминального жира проводилось на нативном низкодозном компьютерно-томографическом исследовании брюшной полости, с уровня поддиафрагмальной области до уровня гребней подвздошных костей, с цветным картированием жировой ткани (рис. 1. б).

Также производилось вычисление показателей площади абдоминального жирового депо: Total fat area (TFA) – общая площадь жира, Subcutaneous fat area (SFA) – площадь подкожно-жировой клетчатки, Visceral fat area (VFA) – площадь висцеральной жировой клетчатки, отношение VFA/TFA и VFA/SFA, окружность живота. Лучевая нагрузка при этом была минимальной, так как производили один срез в нативной фазе при дозе облучения 0,18 мЗв (рис. 2).

Лабораторная диагностика включала в себя определение уровней адипонектина, лептина, СРБ, ФНО-α и ИЛ-1, 6, 10. Материалом служила сыворотка крови. Определение уровня адипонектина и лептина в крови проводилось иммуноферментным методом при помощи диагностических наборов Diagnostics Biochem Canada (DBC). Учет результатов проводился при помощи Microplate Photometer MPP-96 (Biosan) на длине волны 450 nm.

Определение уровня альфа-ФНО, ИЛ-1, ИЛ-10 в крови проводилось иммуноферментным методом при помощи диагностических наборов Вектор-Бест. Учет результатов проводился при помощи Microplate Photometer MPP-96 (Biosan) на длине волны 450nm и референсной длине волны 620-655 nm.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом центра. От каждого участника получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Все данные, полученные в исследовании, заносились в сводные таблицы Excell. После распределения данных по группам сравнения рас-

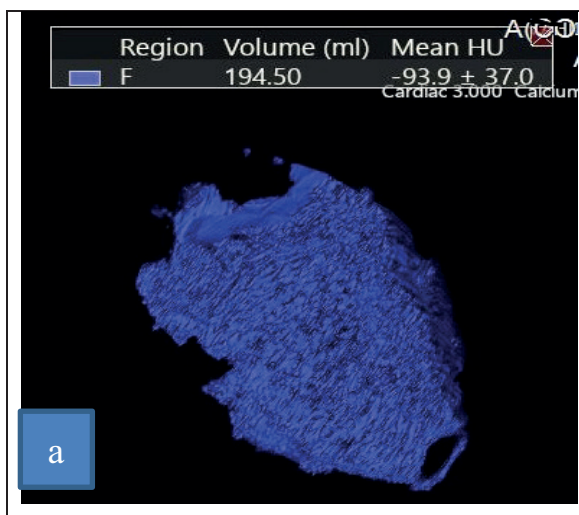


Рис. 1. А. 3D модель определения объема эпикардиальной жировой ткани
Fig. 1. A. 3D model for determining the volume of epicardial adipose tissue

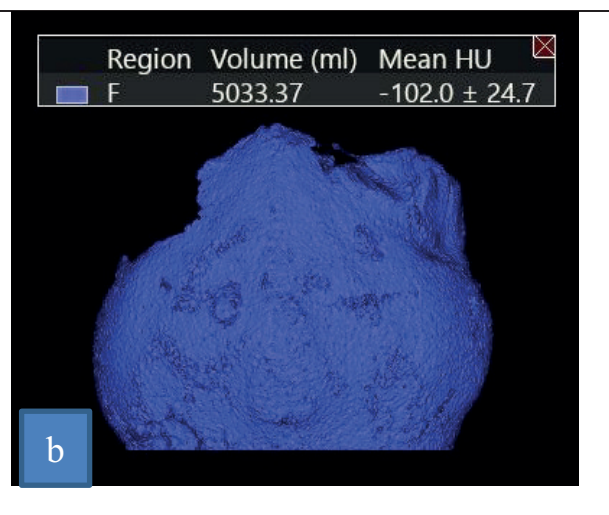


Рис. 1. В. 3D модель определения объема абдоминальной жировой ткани
Fig. 1. B. 3D model for determining the volume of abdominal adipose tissue

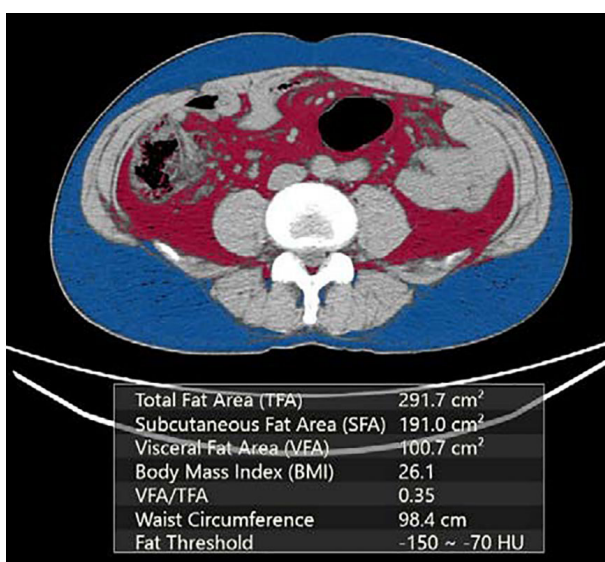


Рис. 2. Определение площадей абдоминального жирового депо
Fig. 2. Determination of the areas of the abdominal fat depot

считывались групповые средние и их стандартные ошибки. При проведении статистической обработки полученных данных использовали парный критерий Стьюдента, корреляционный анализ. За критерий значимости была взята величина $p < 0,05$.

Результаты. Детализация функционального класса стенокардии у пациентов группы наблюдения показала, что преобладали лица со стабильной стенокардией функционального класса 2 (ФК2) (табл.2). Изучение коморбидности выявило, что артериальная гипертензия имела у 63% больных группы наблюдения и у 45% больных группы сравнения ($p < 0,05$), сахарный диабет 2 типа был у 35% больных группы наблюдения и у 27% группы сравнения ($p > 0,05$), индекс массы тела более 30 кг м^2 имелся у 47% группы наблюдения и 15% группы сравнения ($p < 0,05$), что статистически значимо чаще.

Таблица 2

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов

Table 2

Clinical and anamnestic characteristics of patients

Показатель	N=88	%
Стенокардия ФК I	23	26,1
Стенокардия ФК II	34	38,6
Стенокардия ФК III	31	35,2
Всего	88	100%

По данным компьютерно-томографической коронарографии было установлено, что для женщин более характерны гемодинамически незначимые стенозы коронарных артерий, а для мужчин – гемодинамически значимый стеноз, причем преимущественно 3-4 степени по CAD-RADs (табл.3).

Таблица 3

Распределение мужчин и женщин по степени стеноза коронарных артерий

Table 3

Distribution of men and women according to the degree of coronary artery stenosis

Степень поражения	Всего	Женщины	Мужчины
Гемодинамически незначимый стеноз	23 (26,1%)	12 (13,6%)	11 (12,5%)
		$p > 0.05$	
Гемодинамически значимый стеноз	65 (73,9%)	20 (22,7%)	45 (51,1%)
		$p < 0.05$	
Всего	88	32	56 (100%)

Как показали наши наблюдения, у больных группы сравнения объем эпикардиальной жировой ткани достоверно не отличался у мужчин и женщин, равно как и площадь перикоронарного жира, однако толщина эпикардиальной жировой ткани по задней стенке правого желудочка была больше у женщин относительно мужчин ($p < 0,05$). Объем эпикардиальной жировой ткани был достоверно выше у лиц

с ишемической болезнью сердца относительно пациентов группы сравнения, объем абдоминальной жировой ткани также был выше у больных основной группы ($p < 0,001$). Объем висцеральной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца был больше в 1,43 раза по сравнению с группой сравнения ($p < 0,05$), площадь эпикардиальной жировой ткани статистически не отличалась между двумя группами ($p > 0,05$), площадь висцеральной жировой ткани была в 1,62 раза ($p < 0,05$) выше у пациентов с ишемической болезнью сердца (табл. 4).

Объем эпикардиальной жировой ткани у пациентов без патологических изменений коронарных артерий составил 78-125 мл, у пациентов с ишемической болезнью сердца с гемодинамически незначимым стенозом коронарных артерий объем эпикардиальной жировой ткани составил 146-178 мл, при гемодинамически значимом стенозе коронарных артерий 178-280 мл. Различия в группах с гемодинамически незначимым стенозом и гемодинамически значимым стенозом коронарных артерий были статистически значимы ($p < 0,05$). Корреляционный анализ показателей эпикардиальной жировой ткани и степени коронарного атеросклероза (%) выявил, что между объемом эпикардиальной жировой ткани и степенью стеноза, а также площадью перикоронарной эпикардиальной жировой ткани и степенью стеноза имелись положительные средней силы корреляционные связи.

Эти данные указывают на высокую информативность определения объемных показателей эктопических висцеральных жировых депо у лиц с ишемической болезнью сердца. Так как, количественные показатели жировых депо кардиальной области у больных ишемической болезнью сердца были достоверно выше, чем у лиц без ишемической болезни сердца, а также, учитывая доказанную гормональную активность висцеральной жировой ткани, были исследованы уровни провоспалительных адипоцитокинов, а также адипонектина в сочетании с исследованием уровня фактора воспаления – С-реактивного белка у лиц с ишемической болезнью сердца (табл. 5).

Уровень С-реактивного белка в группе наблюдения составил в среднем $10,4 \pm 3,1$ мг/л и оказался достоверно выше, чем в группе сравнения - $3,2 \pm 0,4$ мг/л ($p < 0,05$), а также превысил референсные значения в 2,1 раза. Средний уровень интерлейкина-6 в исследуемой группе составил $4,1 \pm 0,5$ пг/мл, что в 1,4 раза выше ($p < 0,05$), чем в группе сравнения, несмотря на то, что оба показателя были в пределах референс-интервала. Значения интерлейкина-1 и интерлейкина-10 достоверно не отличались в сравниваемых группах ($p > 0,05$). Концентрация фактора некроза опухоли-альфа была $5,4 \pm 0,5$ пг/мл, что достоверно выше, чем в группе сравнения - $3,6 \pm 0,5$ пг/мл, хотя также была в пределах референс-интервала. Среднее значение ади-

Таблица 4

Группы сравнения объем эпикардиальной жировой ткани висцеральной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца

Table 4

Comparison groups volume of epicardial adipose tissue visceral adipose tissue in patients with coronary artery disease

Показатель	Группа сравнения	Группа наблюдения	Значение p
Индекс массы тела (кг/м ²)	27,7±3,7	29,7±4,3	>0.05
Объем эпикардиальной жировой ткани	127,8±15,5	166,2±14,7	<0.001
Объем висцеральной жировой ткани абдоминальной области	3003,2±330,9	4382,8±230,0	<0.001

Таблица 5

Объемные показатели эктопических висцеральных жировых депо у лиц с ишемической болезнью сердца

Table 5

Volumetric indices of ectopic visceral fat depots in individuals with coronary heart disease

Переменная	Лептин		Адипонектин	
	r	p	r	P
Возраст (лет)	0.45	<0.05	0.16	0.35
Индекс массы тела (кг/м ²)	-0.02	0.9	-0.16	0.3
Объем эпикардиальной жировой ткани	0.52	<0.001	-0.2	0.1
Объем висцеральной жировой ткани абдоминальной области	0.3	<0.05	-0.14	0.3
С-реактивный белок	0.4	<0.05	-0.4	<0.001
Интерлейкин-6	0.07	0.7	-0.2	0.1
Интерлейкин-10	-0.1	0.4	-0.05	0.7
Интерлейкин-1	-0.08	0.6	-0.1	0.4
Фактор некроза опухоли-α	0.5	<0.001	-0.3	<0.05

пунктина в группе наблюдения составило $8,6 \pm 1,3$ мг/мл, тогда как в группе сравнения - $14,9 \pm 3,8$ мг/мл, что достоверно ниже ($p < 0,05$). Подпороговое повышение цитокинов интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-альфа, потенциальным продуцентом которых является висцеральная жировая ткань, указывает на вовлеченность эктопических кардиальных жировых депо у исследованных пациентов. Это подтверждено корреляционным анализом. Так, была обнаружена средней силы достоверная прямая связь между объемом эпикардиальной жировой ткани и лептином, объемом висцеральной жировой ткани и лептином, что указывает на активную продукцию лептина в эпикардиальной жировой ткани у больных ишемической болезнью сердца.

Выводы. Пациенты с ишемической болезнью сердца имели достоверно более высокий средний объем эпикардиальной жировой ткани и объем висцеральной жировой ткани абдоминальной области, чем лица без участков стеноза коронарных артерий. По лабораторным данным, у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий отмечались достоверно более высокие значения С-реактивного белка, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α , лептина, чем у лиц без атеросклероза. Корреляционным анализом были выявлены достоверные прямые взаимосвязи лептина с возрастом, объемом эпикардиальной жировой ткани, объемом висцеральной жировой ткани, С-реактивным белком и фактора некроза опухоли- α , что указывает на вклад эпикоронарного и абдоминального жирового депо в развитие гемодинамически значимого стеноза вследствие атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в

написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chait A, den Hartigh LJ. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2020 ;7:22. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00022
2. Chusyd DE, Wang D, Huffman DM, Nagy TR. Relationships between rodent white adipose fat pads and human white adipose fat depots. *Front Nutr.* 2016; 3:10. DOI: 10.3389/fnut.2016.00010
3. Qi XY, Qu SL, Xiong WH, et al. Perivascular adipose tissue (pvat) in atherosclerosis: a double-edged sword. *Cardiovasc Diabetol.* 2018; 17: 134. DOI: 10.1186/s12933-018-0777-x
4. Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nat Rev Endocrinol.* 2015; 11(6):363–371. DOI: 10.1038/nrendo.2015.58
5. Fujimoto S. Development of comprehensive coronary assessment using coronary computed tomography angiography - Possibility of novel imaging markers for coronary inflammation. *International Journal of Cardiology.* Elsevier BV. 2021: 363–371. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.05.025>
6. Wu FZ, Wu CC, Kuo PL, Wu MT. Differential impacts of cardiac and abdominal ectopic fat deposits on cardiometabolic risk stratification. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016; 16(1):32. DOI: 10.1186/s12872-016-0195-5
7. Goyal A. Is there a paradox in obesity? *Cardiology Review.* 2014; 22(4):163-170. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000004
8. Hong HC, Hwang SY, Park S. et al. Implications of Pericardial, Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue on Vascular Inflammation Measured Using 18FDG-PET/CT. *PLoS One.* 2015; 10: 94. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.08.004
9. Fuster J.J. Obesity-induced changes in adipose tissue microenvironment and their impact on cardiovascular disease. *Circulation Research.* 2016; 118(11): 1786-1807 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306885
10. Nakamura K, Fuster J, Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol.* 2014; 63 (4): 250-9. DOI: 10.1016/j.jjcc.2013.11.006

МУЛЬТИМОДАЛЬНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

ИСМАИЛОВА МУНОЖАТ ХАЯТОВНА, ORCID ID: 0009-0004-4870-8873, канд. мед. наук, доцент, заведующая кафедрой медицинской радиологии, «Ташкентская медицинская академия», Узбекистан, 100109, Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби, 2, e-mail: lolita_yunusova@mail.ru

ЮНУСОВА ЛАЛИТА РИНАТОВНА, ORCID ID: 0000-0002-7807-9463, доцент кафедры онкологии и медицинской радиологии, «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Таракиёт, 103, e-mail: lolita_yunusova@mail.ru

ХАЙДАРОВА ГУЗАЛ БАГИДДИНОВНА, ORCID ID: 0000-0003-1271-3828, PhD, доцент кафедры медицинской радиологии, «Ташкентская медицинская академия», Узбекистан, 100109, Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби, 2, e-mail: lolita_yunusova@mail.ru

АБДУЛЛАЕВА ЛОБАР ШАРИФБОЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-5769-3598, ассистент кафедры онкологии и медицинской радиологии, «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Таракиёт, 103, e-mail: lolita_yunusova@mail.ru

Реферат. Введение. COVID-19 - потенциально тяжёлая острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2 (2019-nCoV). В настоящее время пандемия COVID-19 является глобальной угрозой, существенно влияющей на различные органы и системы организма, в том числе на челюстно-лицевую область.

Цель исследования - описать результаты визуализационных методик диагностики риноорбитального мукормикоза у пациентов с сахарным диабетом, перенесших COVID-19. **Материалы и методы.** Был проведен анализ компьютерной томографии и/или магнитно-резонансной томографии с осложнениями челюстно-лицевой области у 56 пациентов с сахарным диабетом, перенесших COVID-19. **Результаты.** Все пациенты имели синусит и офтальмологические симптомы. Последовательность анатомических поражений: полости носа, верхнечелюстной пазухи, орбит и клеток решетчатой пазухи наблюдалась у всех пациентов. **Выводы.** Степень распространения риноорбитального мукормикоза может быть определена с помощью компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии для выявления деструкции кости, инфильтрации и инвазии в окружающие ткани. Компьютерная томография придаточных пазух является методом выбора при подозрении на грибковые инфекции, такие как риноорбитальный мукормикоз. Магнитно-резонансную томографию мягких тканей рекомендуется проводить при подозрении на инвазию грибкового процесса за пределы придаточных пазух носа.

Ключевые слова: мультимодальная, визуализация, осложнения, челюстно-лицевая область, мукормикоз, МСКТ, МРТ, COVID-19.

Для ссылки: Исмаилова М.Х., Юнусова Л.Р., Хайдарова Г.Б., Абдуллаева Л.Ш. Мультимодальная визуализация осложнений челюстно-лицевой области у пациентов с сахарным диабетом, перенесших Covid-19 // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, Прил. 2. С.19-23. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(suppl.2).19-23.

MULTIMODAL IMAGING OF MAXILLOFACIAL COMPLICATIONS IN POST-COVID-19 PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

ISMAILOVA MUNOJAT KH., ORCID ID 0009-0004-4870-8873, Cand. sc. med., Associate Professor, Head of the Department of Medical Radiology, Tashkent Medical Academy, 2 Farabi str., Olmazar District, 100109 Tashkent, Uzbekistan; e-mail: lolita_yunusova@mail.ru

YUNUSOVA LALITA R., ORCID ID: 0000-0002-7807-9463, PhD, Associate Professor of the Department of Oncology and Medical Radiology, Tashkent State Dental Institute, 103 Tarakkiet str., Yashnabad District, 100047 Tashkent, Uzbekistan; e-mail: lolita_yunusova@mail.ru

KHAYDAROVA GUZAL B., ORCID ID: 0000-0003-1271-3828, PhD, Associate Professor of the Department of Medical Radiology, Tashkent Medical Academy, 2 Farabi str., Olmazar District, 100109 Tashkent, Uzbekistan; e-mail: lolita_yunusova@mail.ru

ABDULLAYEVA LOBAR SH., ORCID ID: 0000-0001-5769-3598, Assistant Professor at the Department of Oncology and Medical Radiology, Tashkent State Dental Institute, 103 Tarakkiet str., Yashnabad District, 100047 Tashkent, Uzbekistan; e-mail: lolita_yunusova@mail.ru

Abstract. Introduction. COVID-19 is widely known as a disease that causes respiratory dysfunction. However, it is also associated with many extrapulmonary manifestations and complications, such as gastrointestinal and hepatocellular complications, neurological diseases, and maxillofacial complications. **Aim** of this study was to describe the MSCT and MRI findings in 56 patients with COVID-19-associated rhino-orbital mucormycosis. **Materials and Methods.** CT and/or MRI imaging was performed on 56 patients with diabetes mellitus who recovered after having been diagnosed with COVID-19 and had maxillofacial complications. **Results and Discussion.** All patients had sinusitis and ophthalmic symptoms. In all patients, there were the sequential anatomical lesions of nasal cavity, maxillary sinus, orbits, and lattice cells. **Conclusions.** Computer tomography or magnetic resonance imaging can be used to evaluate the spread of rhino-orbital mucormycosis to detect bone destruction, infiltration, and tissue invasion. Computer tomography of paranasal sinuses is the method of choice at suspicion on mycotic infections, such as rhino-orbital mucormycosis. It is recommended to perform magnetic resonance tomography of soft tissues at suspicion on mycotic invasion beyond paranasal sinuses.

Keywords: multimodal imaging, complications, maxillofacial region, mucormycosis, MSCT, MRI, COVID-19.

For reference: Ismailova MKh, Yunusova LR, Khaydarova GB, Abdullayeva LSh. Multimodal imaging of maxillofacial complications in post-COVID-19 patients with diabetes mellitus. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(Suppl.2):19-23. DOI:10.20969/VSKM.2023.16(suppl.2).19-23.

Введение. За последние несколько лет наблюдается рост частоты грибковых синуситов. Это обусловлено существенным увеличением числа пациентов с факторами риска их развития, такими как иммунодефицитные состояния, вызванные длительным использованием глюкокортикостероидов и иммуносупрессивных препаратов, сахарный диабет, онкологические и гематологические заболевания [1,2].

До пандемии коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19) о мукормикозе сообщалось в единичных случаях из разных уголков мира. Недавняя публикация Европейской Конфедерации медицинской микологии и Международного общества микозов человека выявила тысячу случаев риноорбитального мукормикоза, ассоциированного с COVID-19[3].

Мукормикоз – условно-патогенная инфекция, вызываемая грибами класса Zygomycetes отряда Mucorales. Принадлежащие к отряду Mucorales грибки подразделяются на шесть семейств, причем все они могут вызывать мукормикоз (однако чаще всего возбудителями инфекции являются грибки, принадлежащие к семейству Mucogaseae). Отличительный признак мукормикоза – ангиоинвазия, ведущая к тромбозу сосудов, обширному некрозу тканей и системному распространению [4].

Риноорбитальный мукормикоз - это агрессивная грибковая инфекция, которая потенциально смертельна. Инфекция поражает носовые пазухи, но может разрушать лицевые кости и проникать в другие структуры черепа. Это обычно возникает у пациентов с ослабленным иммунитетом, получающих гормональную терапию, терапию моноклональными антителами или антибиотиками широкого спектра действия. Также выделяется один фактор риска, а именно неконтролируемый сахарный диабет, у пациентов 10-86 лет (средний возраст 55 лет), преимущественно мужчин (79%). Общая смертность пациентов с сахарным диабетом составила 31% [5].

Мультимодальная визуализация имеет жизненно важное значение для подтверждения диагноза и визуализации степени поражения костей челюстно-лицевой области, структур головного мозга. Мукормикоз распространяется, проникая в соседние ткани, вызывая разрушение кости и распространяясь по костям и анатомическим каналам (носолезные протоки, лимфатические сосуды и сосудисто-нервные пучки). Для всесторонней оценки мукормикоза требуется компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ), особенно направленная на визуализацию этих анатомических областей [6].

Целью этого исследования было описать результаты визуализационных методик диагностики риноорбитального мукормикоза у пациентов с сахарным диабетом, перенесших COVID-19.

Материал и методы исследования. В исследование были включены 56 пациентов с сахарным

диабетом, которые выздоровели после диагностированного COVID-19 и имели осложнения в челюстно-лицевой области. Все пациенты были госпитализированы в отделение челюстно-лицевой хирургии клиники Ташкентского государственного стоматологического института в период с июня по декабрь 2021 года. В рамках обследования пациентам была проведена компьютерная томография челюстно-лицевой области с помощью 128-срезного компьютерного томографа Revolution EVO (General Electric, Мюнхен, Германия), толщина среза 1 мм в нативном режиме; 5 из этих пациентов также прошли МРТ (магнитно-резонансная томография) с контрастированием, с использованием 1.5T аппарата Magnetom Aera (Philips, Нидерланды) в режимах T2-взвешенных изображений (ВИ) в аксиальной и корональной плоскостях, FLAIR (Fluid attenuation inversion recovery) в аксиальной плоскости, T1 FATSAT в аксиальной плоскости, T1-ВИ в сагиттальной и аксиальной плоскостях с мультипланарной реконструкцией, диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) в аксиальной плоскости в нативном режиме и после внутривенного введения контрастного вещества (Магнилек, объемом 10 мл). Всем пациентам было проведено хирургическое лечение: полисинусотомия верхнечелюстных, основных и лобных пазух с некрэктомией, резекция средней носовой раковины, верхней носовой и большей части нижней носовой раковины с последующей гистологической верификацией диагноза; орбитотомия, эндоскопическая резекция медиальной стенки орбиты через полость носа; частичное или полное удаление крыльев основной кости; экзентерация орбиты; резекция секвестра твердого неба с формированием ороантрального соустья.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом центра. От каждого участника получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Все данные, полученные в исследовании, заносились в сводные таблицы Excell. После распределения данных по группам сравнения рассчитывались групповые средние и их стандартные ошибки. Динамическое сравнение проводилось с использованием парного критерия Стьюдента.

Результаты. Распространенными клиническими симптомами риноорбитального мукормикоза у наших пациентов были головная боль, затрудненное носовое дыхание, выделения из носа (слизистогнойные или кровянистые), отек мягких тканей лица и нарушение зрения. По результатам проведенных мультиспиральной компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии можно выделить в большинстве случаев вовлеченные в патологический процесс анатомические структуры: гайморова пазуха, ячейки решетчатой пазухи, лобные пазухи, основная пазуха, структуры орбит. В нашем исследовании поражение придаточных

пазух носа встречалось у всех 56 (100%) пациентов. При этом одностороннее поражение пазух носа отмечено у 47 (83,9%) больных, двустороннее – у 9 (16,1%). Поражение костных структур (носовых раковин, перегородки носа, костей носа, стенок верхнечелюстных пазух, ячеек решетчатой кости, верхней челюсти, твердого неба) определялось в виде снижения интенсивности МР-сигнала костной ткани в режимах T1-ВИ, T2-ВИ и FLAIR. Слизистая оболочка полости носа, носовых раковин на стороне поражения была неравномерно истончена, с неровным, «изъеденным» контуром. МР-сигнал от костной ткани и слизистой оболочки резко гипоинтенсивный на T2-ВИ – «признак черной носовой раковины». У всех пациентов определялись признаки синусита. МР-сигнал содержимого придаточных пазух носа преимущественно был гиперинтенсивным на T2-ВИ, гипоинтенсивным на T1-ВИ. При внутривенном введении контраста отмечалось отсутствие усиления МР-сигнала пораженных костных структур, а также слизистой оболочки носовых раковин, пазух носа, что обусловлено их некрозом. Указанные изменения на мультиспиральной компьютерной томографии определялись в виде разрежения костной ткани пораженных структур, неравномерного истончения слизистой оболочки, а также включения пузырьков воздуха под слизистой оболочкой на границе с костной тканью, что соответствует ее некрозу.

Распространение инфильтрации на переднюю периаантральную и ретроантральную жировую клетчатку является характерным признаком распространения инфекции за пределы придаточных пазух и полости носа, и обусловлено способностью возбудителя распространяться по периваскулярным пространствам [7]. Данные изменения проявляются в виде неравномерного уплотнения ретроантральной и передней периаантральной жировой клетчатки,

что на МРТ-изображениях соответствует неоднородному снижению МР-сигнала на T2-ВИ, T1-ВИ и T1 FATSAT и усилению МР-сигнала на диффузионно-взвешенном изображении.

Инвазия в инфекционный процесс крылонебной ямки на стороне поражения связано с распространением инфекции через клиновидно-небное отверстие и характеризуется облитерацией жировой клетчатки вокруг внутренней верхнечелюстной артерии. Поражение передней периаантральной и ретроантральной жировой клетчатки и крылонебной ямки определялось у 27 (48,2%) пациентов. На МСКТ-изображениях данные изменения проявлялись в виде уплотнения ретроантральной жировой клетчатки, а также включения пузырьков воздуха по ходу внутренней верхнечелюстной артерии (рис. 1).

Очередным по частоте встречаемости было распространение процесса на орбиту. Распространение воспалительных изменений на орбиту во всех наблюдаемых случаях было односторонним и определялось в виде экзофтальма, отека ретробульбарной клетчатки, утолщения и деформации хода медиальной прямой мышцы глазного яблока (что соответствует распространению инфекции из пазух решетчатой кости через медиальную стенку орбиты). У 3 (23%) пациентов указанные изменения сопровождалось формированием абсцессов в структуре ретробульбарной клетчатки с компрессией зрительного нерва. На МСКТ-изображениях отек ретробульбарной клетчатки визуализировался неравномерным ее уплотнением, на МРТ – усилением МР-сигнала в режиме T1 FATSAT. Абсцессы в структуре ретробульбарной клетчатки определялись в виде одно- или многокамерных аваскулярных жидкостных образований вытянутой формы с гиперинтенсивным содержимым на диффузионно-взвешенном изображении. Поражение глазного яблока было выявлено у 23 (41%) пациентов. На

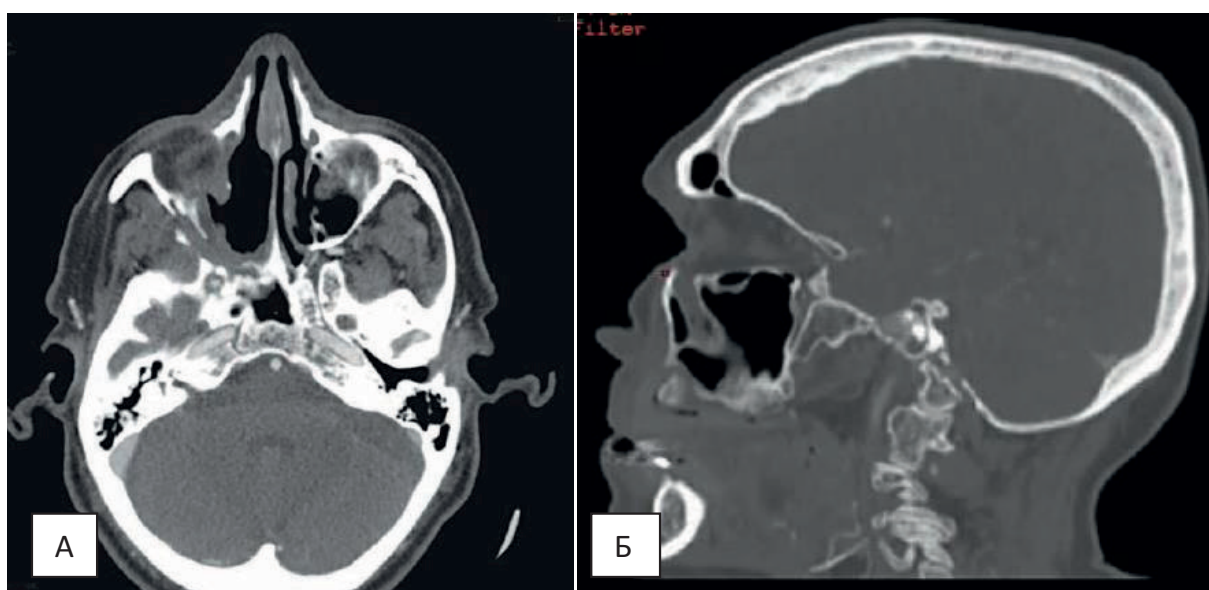


Рисунок 1. МСКТ в аксиальной и сагиттальной проекциях.
Figure 1. MSCT in axial and sagittal projections.

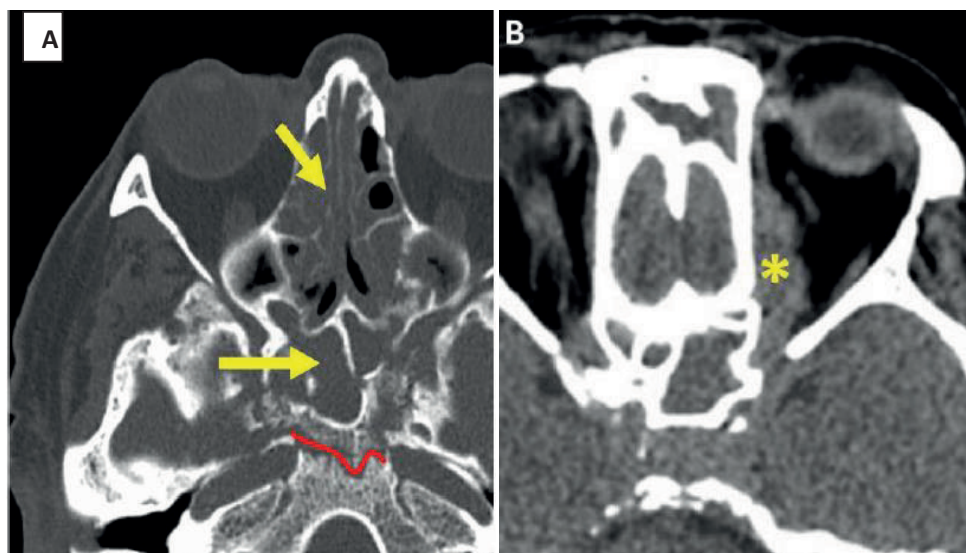


Рисунок 2. Компьютерная томография придаточных пазух носа (аксиальная плоскость, мягкотканое окно). А- в клетках решетчатой кости, основной пазухе видно однородное содержимое (стрелка), с эрозивными, деструктивными изменениями стенок пазух. Б- интраорбитальный инфильтрат левой орбиты.

Figure 2. Computed tomography of the paranasal sinuses (axial plane, soft tissue window).

A- in the cells of the latticed bone, the main sinus, homogeneous contents are visible (arrow), with erosive, destructive changes in the walls of the sinuses. B- intraorbital infiltrate of the left orbit.

МРТ-изображениях оно определялось в виде конусовидной деформации задних отделов глазного яблока, утолщения и усиления МР-сигнала на диффузионно-взвешенном изображении оболочек глазного яблока. Поражение зрительного нерва на магнитно-резонансной томографии визуализировалось усилением МР-сигнала в режиме ДВИ и накопления контраста оболочками нерва (рис. 2). В числе орбитальных осложнений также отмечались тромбоз верхней глазничной вены и кавернозного синуса у 7 (12,5%) пациентов, что является следствием распространения инфекции из клиновидных пазух [8] либо через верхнюю глазничную щель [9,10]. На нативных МСКТ- и МРТ-изображениях тромбированная вена расширена, визуализируется в виде извитого тяжа, расположенного выше зрительного нерва. При внутривенном введении контрастного вещества отсутствует контрастирование вены. Тромбоз верхней глазничной щели и кавернозного синуса, как и другие орбитальные осложнения, не является специфическим признаком мукормикоза и может быть осложнением многих интракраниальных инфекций [11,12]. Признаком поражения кавернозного синуса служила потеря вогнутости его наружного контура с наличием множественных дефектов контрастирования в его просвете.

Поражения мягких тканей лица (губ, параорбитальной и скуловой области, спинки носа) наблюдались нами у 52 (92,8%) пациентов в виде утолщения и инфильтрации тканей с формированием обширных аваскулярных зон, лучше дифференцируемых на изображениях Т1 с подавлением сигнала от жировой ткани. Данные изменения располагались асимметрично, преимущественно на стороне поражения, и обусловлены тромбозом мелких сосудов и некрозом тканей.

Заключение. Степень распространения риноорбитального мукормикоза может быть определена с помощью компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии для выявления деструкции кости, инфильтрации и инвазии в окружающие ткани. Компьютерная томография придаточных пазух является методом выбора при подозрении на грибковые инфекции, такие как риноорбитальный мукормикоз. Магнитно-резонансную томографию мягких тканей рекомендуется проводить при подозрении на инвазию грибкового процесса за пределы придаточных пазух носа.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Юнусова Л.Р., Икрамов Г.О., Халманов Б.А., Суванов К.Ж. МСКТ диагностика остеомиелита верхней челюсти, у пациентов перенесших COVID-19. Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т.15, вып.5. – С.81-85. [Yunusova LR, Ikramov GO, Halmanov BA, Suvanov KJ. MSKT diagnostika osteomyelita verhnjej chelyusti, u pacientov perenessih COVID-19 [MSCT diagnosis of osteomyelitis of the upper jaw, in patients who underwent COVID-19]. Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny [Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.] 2022; (15)5:81-85. DOI:10.20969/VSKM.2022.15(5).81-85

2. Yunusova LR, Khodjibekova YuM, et al. Visualization of complications of the middle zone of the person who underwent Covid-19. *Pediatrics scientific and practical journal*. 2021; 6: 25-31. DOI:10.37988/1811-153X_2022_2_94
3. Mehta S, Pandey A. Rhino-orbital mucormycosis associated with COVID-19. *Cureus*. 2020;12. DOI: 10.7759/cureus.10726
4. Mazzai L, Anglani M, Giraudo C, et al. Imaging features of rhinocerebral mucormycosis: from onset to vascular complications. *Acta Radiol*. 2022;63:232-244. DOI: 10.1177/0284185120988828
5. Sarkar S, Gokhale T, Choudhury SS, Deb AK. COVID-19 and orbital mucormycosis. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69:1002-1004. DOI: 10.4103/ijo.IJO_3763_20
6. Singh AK, Singh R, Joshi SR, Misra A. Mucormycosis in COVID-19: a systematic review of cases reported worldwide and in India. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15:102146. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.05.019
7. Safder S, Carpenter JS, Roberts TD, Bailey N. The "black turbinate" sign: an early MR imaging finding of nasal mucormycosis. *Am J Neuroradiol*. 2010;31:771-774. DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1808>
8. Han Q, Escott EJ. The Black Turbinate Sign, A potential diagnostic pitfall: evaluation of the normal enhancement patterns of the nasal turbinates. *Am J Neuroradiol*. 2019;40:855-861. DOI: 10.3174/ajnr.A6037
9. Indiran V. "Guitar pick sign" on MRI. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67:1737. DOI: 10.4103/ijo.IJO_404_19
10. Hassan MIA, Voigt K. Pathogenicity patterns of mucormycosis: epidemiology, interaction with immune cells and virulence factors. *Med Mycol*. 2019;57(suppl_2):S245-S256. DOI: 10.1093/mmy/myz011
11. Parsi K, Itgampalli RK, Vittal R, Kumar A. Perineural spread of rhino-orbitocerebral mucormycosis caused by *Apophysomyces elegans*. *Ann Indian Acad Neurol*. 2013;16:414-417. DOI: 10.4103/0972-2327.116921
12. Shen G, Shen X, Pu W, et al. Imaging of cerebrovascular complications of infection. *Quant Imaging Med Surg*. 2018;8: 1039-1051. DOI: 10.21037/qims.2018.11.08

РОЛЬ МСКТ И МРТ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ СРЕДНЕЙ ЗОНЫ ЛИЦА У ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ГРИБКОВОЙ ЭТИОЛОГИИ

ИСРАИЛОВА МАКСУДА НИГМАТУЛЛАЕВНА, ORCID ID: 0009-0006-4512-018X, канд. мед. наук, доцент, заведующая кафедрой латинского языка и иностранных языков, «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Махтумкули, 103, e-mail: lolita_yunusova@mail.ru

ЮНУСОВА ЛАЛИТА РИНАТОВНА, ORCID ID: 0000-0002-7807-9463, канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии и медицинской радиологии, «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Махтумкули, 103, e-mail: lolita_yunusova@mail.ru

ХОДЖИБЕКОВА ЮЛДУЗ МАРАТОВНА, ORCID ID: 0000-0002-0058-5905, докт. мед. наук, профессор кафедры онкологии и медицинской радиологии, «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Махтумкули, 103, e-mail: lolita_yunusova@mail.ru

ЮЛДАШЕВА ДИЛШОДА ЮЛДАШЕВНА, ORCID ID: 0009-0005-4868-301X, старш. преподаватель кафедры латинского языка и иностранных языков, «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Махтумкули, 103, e-mail: lolita_yunusova@mail.ru

Реферат. Введение. Грибки являются одной из составных частей экосистемы. Известно около 250 видов грибов патогенных для человека: от широко распространенной *Candida* до возбудителей аспергиллеза, в определенных условиях способного приводить к смертельному исходу. Исследования отечественных и зарубежных авторов показывают увеличение частоты хронических синуситов, обусловленных присутствием грибов или грибово-микробных ассоциаций. **Целью исследования** явилось проведение дифференциальной диагностики осложнений средней зоны лица у пациентов с патологией грибковой этиологии по данным мультиспиральной компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии. **Материал и методы.** Проведено ретроспективное исследование результатов мультиспирального компьютерного и/или магнитно-резонансного томографических исследований 68 пациентов. Наличие грибкового процесса подтверждено методами гистопатологического, микроскопического и культурального исследований. **Результаты и обсуждение.** Гистологические исследования операционного материала выявили наличие грибковых тел, образованных мицелием – скоплением плотно, компактно расположенных грибковых гиф у 28 из 48 (58,3 %): у 28 больных с поражением верхнечелюстной пазухи, у 14 больных с поражением клиновидной пазухи и у 5 больных с поражением решетчатой пазухи. При остром инвазивном грибковом риносинусите на компьютерной томографии околоносовых пазух отмечалось утолщение слизистой оболочки, снижение плотности костных тканей, связанное с эрозивным процессом. Редко наблюдалось односторонний характер поражения, эрозии и истончения костных стенок пазух. По данным магнитно-резонансной томографии отмечалась низкая интенсивность сигнала в T2-режиме, что обусловлено высокой концентрацией различных металлических элементов в грибковом организме, высоким уровнем протеина и низким содержанием свободной воды в муцине. **Выводы.** Визуализация играет ключевую роль в стадировании процесса заболевания и оценке вовлечения более глубоких структур, которые могут быть неочевидны клинически. Хотя полезны как компьютерная томография, так и магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томография с контрастным усилением является предпочтительным исследованием и помогает определить степень распространенности заболевания, особенно в отношении глубокого распространения челюстно-лицевую область, головной мозг.

Ключевые слова: грибок, КТ, МРТ, COVID-19, синусит.

Для ссылки: Исраилова М.Н., Юнусова Л.Р., Ходжибекова Ю.М., Юлдашева Д.Ю. Роль МСКТ и МРТ в дифференциальной диагностике осложнений средней зоны лица у пациентов с патологией грибковой этиологии // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, Прил. 2. – С.24-28. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(suppl.2).24-28.

ROLE OF MSCT AND MRI IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF MIDFACE COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH FUNGAL PATHOLOGIES

ISRAILOVA MAKSUDA N., ORCID ID: 0009-0006-4512-018X, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Latin and Foreign Languages, Tashkent State Dental Institute, 103 Maxtumkuli str., 100047 Tashkent, Yashnabad District, Uzbekistan; tel. +99-871-2302073

YUNUSOVA LALITA R., ORCID ID: 0000-0002-7807-9463, PhD, Associate Professor of the Department of Oncology and Medical Radiology, Tashkent State Dental Institute, Uzbekistan, 100047, Tashkent, Yashnabad district, 103 Maxtumkuli Street, tel. +99-871-2302073; e-mail: lolita_yunusova@mail.ru

KHODJIBEKOVA YULDUZ M., ORCID ID: 0000-0002-0058-5905, Dr. sc. med., Professor of the Department of Oncology and Medical Radiology, Tashkent State Dental Institute, 103 Maxtumkuli str., 100047 Tashkent, Yashnabad District, Uzbekistan; tel.: +99-871-2302073

YULDASHEVA DILSHODA YU., ORCID ID: 0009-0005-4868-301X, Senior Teacher at the Department of Latin and Foreign Languages, Tashkent State Dental Institute, 103 Maxtumkuli str., 100047 Tashkent, Yashnabad District, Uzbekistan; tel. +99-871-2302073

Abstract. Introduction. Fungi are one of the constituents of an ecosystem. There are about 250 known human-pathogenic fungi species: From the widely spread *Candida* to the pathogene of aspergillosis that may lead to fatal consequences in certain conditions. Studies performed by Russian and foreign authors show the increase in the frequency of chronic sinusitis determined by the presence of fungi or fungal-microbial associations. **Aim of this study**

is to perform the differential diagnosis of midface complications in patients with fungal pathology according to multispiral computed tomography and magnetic resonance tomography. **Materials and Methods.** A retrospective study was conducted based on the findings of multispiral computed and/or magnetic resonance tomographies of 68 patients. Presence of a fungal process was confirmed by histopathologic, microscopic, and cultural investigations. **Results and Discussion.** Histological investigations of surgical specimen detected the presence of fungal bodies formed by mycelium, i.e., a cluster of densely, compactly located fungal flocci in 28 of 48 (58.3 %): In 28 patients with maxilla sinus lesions, in 14 patients with sphenoidal sinus lesions, and in 5 patients with ethmoidal sinus lesions. In case of acute invasive fungal rhinosinusitis, the computed tomography of paranasal sinuses detected mucosal thickening and the bone density decrease associated with an erosive process. Unilateral lesions, erosions, and thinning of the sinus bone walls. According to magnetic resonance tomography, there was low signal in T2 mode, which is determined by the high concentrations of various metal elements in fungi, as well as by a high protein level and low free water contents in mucine. **Conclusions.** Visualization is essential to staging the disease and assessing the involvement of deeper structures, which may be clinically unmanifest. Although both computed tomography and magnetic resonance tomography are useful, the contrast-enhanced magnetic resonance tomography is the method of choice and helps assess the spread of the disease, especially regarding the deep extension into maxilla-facial area and brain.

Keywords: fungus, CT, MRI, COVID-19, sinusitis.

For reference: Israilova MN, Yunusova LR, Khodjibekova YuM, Yuldasheva DYU. Role of MSCT and MRI in the differential diagnosis of midface complications in patients with fungal pathologies. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(Suppl.2):24-28. DOI:10.20969/VSKM.2023.16(suppl.2).24-28.

Введение. COVID-19 широко известен как заболевание, вызывающее респираторную дисфункцию, однако, оно также связано с массой внелегочных проявлений и осложнений: желудочно-кишечными, гепатоцеллюлярными, неврологическими заболеваниями, а также с осложнениями в челюстно-лицевой области. В эту эпоху пандемии COVID-19 пациенты с различными сопутствующими заболеваниями подвергаются повышенному риску вторичных инфекций и системных осложнений, наиболее часто с сахарным диабетом. В челюстно-лицевой области в 98% случаях развилась деструкция костных тканей, в последующем носящее название - остеомиелит [1].

Формирование новой нозологической единицы – COVID-19-ассоциированного инвазивного микоза с поражением костей лицевого отдела черепа, носа и околоносовых пазух, помимо уже описанной риноцеребральной формы [2], характеризующейся агрессивным течением и высокой летальностью, для которой характерно поражение околоносовых пазух и окружающих их костных структур челюстно-лицевой области.

По данным зарубежных исследователей, клинические проявления мукормикоза развивались в среднем на 14 суток \pm 10 дней после диагностики COVID-19, при этом симптомы могли обнаруживать как в первые сутки заболевания, так и через 3 мес. (0–90 дней) [3].

Необходимо отметить, что в анализируемых нами случаях мукормикоз был подтвержден в сроки более 50 суток от появления первых симптомов риносинусита, болей, парестезии в челюстно-лицевой области. Такое позднее обращение пациентов в профильное лечебное учреждение наиболее вероятно связано с недостаточной настороженностью специалистов в отношении риска развития инвазивного мукормикоза, а также отсутствием возможности лабораторного микологического исследования в стационарах по месту лечения больных. Анализ фоновых для развития инвазивного мукормикоза состояний подтверждает наличие перенесенной COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой формах и

сахарный диабет с эпизодом декомпенсации на фоне лечения COVID-19[4].

Возможными факторами риска развития мукормикоза у больных COVID-19 являются длительное применение глюкокортикостероидов, диабетический кетоацидоз, использование моноклональных антител, высокопоточная оксигенотерапия [5,6,7].

С одной стороны, возникает резкая декомпенсация либо манифестация сахарного диабета с выраженной гипергликемией и кетоацидозом. Виной тому как сам коронавирус, в том числе за счет токсического действия на поджелудочную железу, так и применяемые в лечении глюкокортикостероиды. Следствием является тканевая иммуносупрессия и поражение эндотелия, что способствует адгезии грибов. Немаловажным является прямое ангиопатическое и протромботическое действие коронавируса как на уровне микроциркуляторного русла, так и в крупных кровеносных сосудах, а также повышение уровня сывороточного железа, что благоприятно сказывается на развитии грибковой флоры [8,9]. Совокупность этих факторов в сочетании с возможной контаминацией систем подачи кислорода привела к резкому росту частоты инвазивного мукормикоза, в том числе челюстно-лицевой зоны, которая не сопоставима с таковой в популяциях пациентов с сахарным диабетом или болезнями крови в период до пандемии COVID-19 [10,11]. С другой стороны, степень выраженности иммунодефицита, по всей видимости, заметно меньше, чем у гематологических больных, получающих иммуносупрессивную терапию, что проявляется более доброкачественным и контролируемым течением патологического процесса [12].

Целью исследования явилось проведение дифференциальной диагностики МСКТ и МРТ осложнений средней зоны лица у пациентов с патологией грибковой этиологии.

Материал и методы. Проведено ретроспективное исследование результатов мультиспирального компьютерного и/или магнитно-резонансного томографических исследований 68 пациентов, среди них 48 (70,5%) женщин и 20 (29,5%) мужчин

в возрасте от 20 до 59 лет (медиана 40 лет). У всех пациентов клинически диагностированы синуситы другой грибковой этиологии, не связанные с инвазивным мукормикозом. Диагностика основывалась на данных предоперационного компьютерно-томографического исследования и визуальной оценки содержимого пазухи при ее вскрытии. Наличие грибкового процесса подтверждено методами гистопатологического, микроскопического и культурального исследований у 48 из 68 больных, грибы рода *Aspergillus*, *Penicillium* spp., *Pseudallescheria boydii* и *Alternaria*. Гистологические исследования операционного материала выявили наличие грибковых тел, образованных мицелием – скоплением плотно, компактно расположенных грибковых гиф у 28 из 48 (58,3 %): у 28 больных с поражением верхнечелюстной пазухи, у 14 больных с поражением клиновидной пазухи и у 5 больных с поражением решетчатой пазухи. Частота встречаемости грибкового синусита статистически достоверно зависела от возраста пациента ($p=0,003$) и объема вовлеченных околоносовых пазух ($p=0,016$).

Компьютерную томографию проводили на 126-срезовом мультиспиральном компьютерном томографе фирмы General Electric в аксиальной и коронарной проекциях. МРТ проводили на томографах фирмы Phillips (модель Ingenia 1.5T) в аксиальной, сагиттальной и коронарной проекциях. Измерения осуществляли с помощью программы просмотра диагностических изображений RadiAnt DICOM Viewer инструментами Line и Ellipse.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом центра. От каждого участника получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка проводилась с помощью программного обеспечения Statistics 26.0. Достоверность различий (p) - общепринятыми параметрическими и непараметрическими методами, различия считались достоверными при значениях $p < 0,05$.

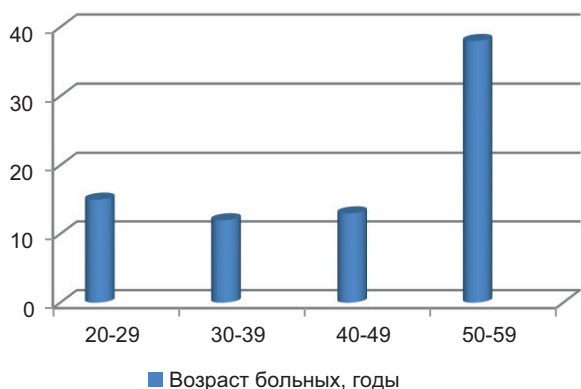


Диаграмма 1. Распределение пациентов с грибковым синуситом по возрасту.
Diagram 1. The distribution of the patients presenting with mycotic sinusitis by ages.

Результаты и обсуждение. Клинические проявления наличия грибковых тел малоспецифичны и схожи с симптомами хронического синусита. Пациенты предъявляли жалобы на затруднение носового дыхания, слизисто-гнойное отделяемое из носа, лицевые и головные боли, снижение обоняния, субфебрилитет.

При остром инвазивном грибковом риносинусите на компьютерной томографии околоносовых пазух отмечалось утолщение слизистой оболочки, снижение плотности костных тканей, связанное с эрозивным процессом. На ранних стадиях была затруднена дифференциальная диагностика с инвазивным мукормикозом. Полость носа (средняя носовая раковина) – была самой частой мишенью инфекции. В нашем исследовании наблюдалось одностороннее вовлечение клеток решетчатого лабиринта у 9 пациентов (32,1%) и двухстороннее – у 6 больных (21,4%), у 5 (17,8%) пациентов поражение клиновидной пазухи (рисунки 1); корреляция была значимой ($p=0,042$).

Костная деструкция затрагивала внутричерепные структуры, кавернозный синус и орбиту. При этом распространение патологического процесса за пределы пазух, костные стенки которых часто оставались интактными, происходило по периваскулярным каналам. Поэтому костная эрозия и утолщение слизистой оболочки могут быть едва различимы и казаться незначительными. Ранним признаком распространения грибковой инфекции за пределы пазух являлось снижение плотности жировой клетчатки в периантральной области. Для выявления костной эрозии компьютерная томография является методом выбора. Такие осложнения, как сосудистые окклюзии с инфарктами, менингит, лептоменингеальные проявления, внутричерепные гранулематозы и псевдоаневризмы, лучше отображаются на магнитно-резонансных исследованиях.

По компьютерно-томографической картине хронический инвазивный грибковый синусит был схож с агрессивными формами синуситов. Стенки около-

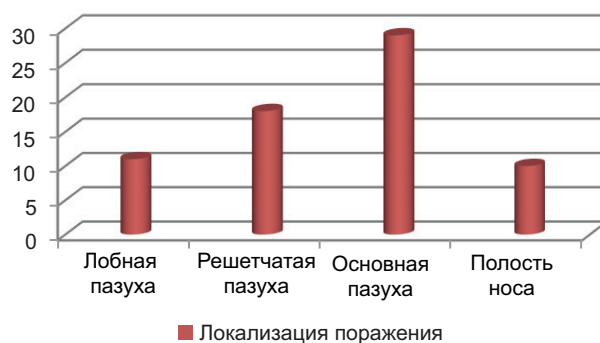


Диаграмма 2. Локализация изменений у пациентов с грибковым синуситом.
Diagram 2. Localization of changes in patients with fungal sinusitis.

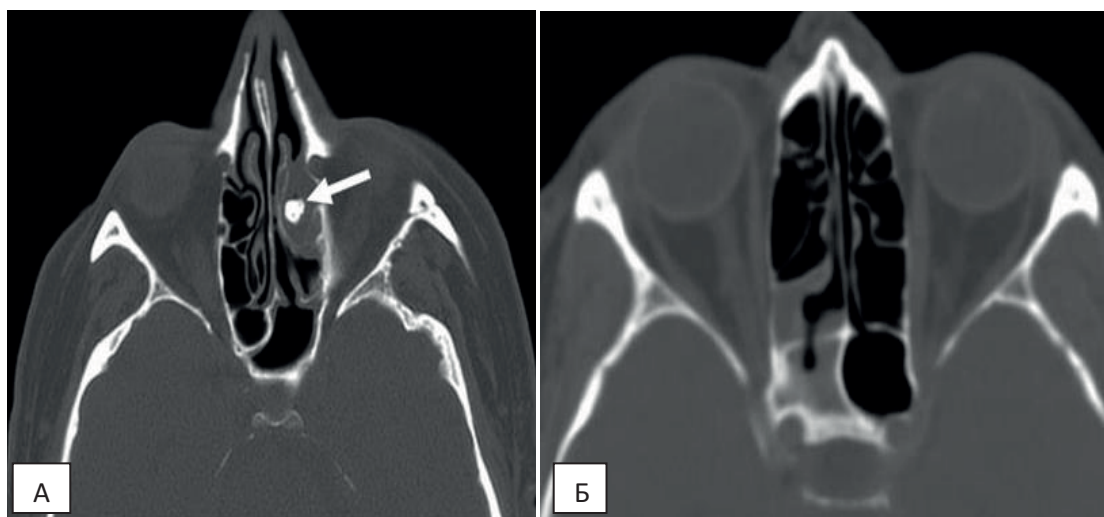


Рисунок 1. КТ околоносовых пазух. А. Грибковое тело в проекции большого решетчатого пузырька слева (указано стрелками). Б. Сохраняется воздушное сообщение полости носа с totally заполненной клиновидной пазухой.

Figure 1. CT scan of the paranasal sinuses. A. Fungal body in the projection of a large lattice bubble on the left (indicated by arrows). B. The air communication of the nasal cavity with the totally filled sphenoid sinus is maintained.

носовых пазух выглядели исчерченными, с участками просветления, наблюдалось неравномерное разрушение костной ткани. На серии МРТ-снимков отмечалось умеренное снижение интенсивности сигналов в T1-режиме и существенное в T2-режиме. Инфильтрация периантральной зоны в районе верхней челюсти в условиях реактивного остеомиелита предполагало наличие хронического инвазивного грибкового синусита. Для этой формы было характерно распространение патологического процесса на соседние структуры — глазницу, переднюю черепную ямку, кавернозный синус, что происходит в результате эпидурального абсцесса, паренхиматозного энцефалита или абсцесса, менингита, тромбоза кавернозного синуса, остеомиелита, грибковой аневризмы или инсульта. Однако следует помнить, что невозможно дифференцировать инвазивный грибковый синусит от малигнизированных состояний, базируясь только на данных мультиспиральной компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии [8, 9].

При возникновении аллергического грибкового риносинусита типичными МСКТ-признаками было двустороннее вовлечение нескольких пазух, наличие участков повышенной плотности в проекции пораженных пазух. Редко наблюдалось односторонний характер поражения, эрозии и истончения костных стенок пазух. На МРТ отмечалось низкая интенсивность сигнала в T2-режиме, что обусловлено высокой концентрацией различных металлических элементов в грибковом организме, высоким уровнем протеина и низким содержанием свободной воды в муцине. Хотя интенсивность T1-сигнала вариabельна и можно также наблюдать низкий, высокий, смешанный и промежуточный сигналы, но чаще наблюдался высокий сигнал.

При инородных телах микотической природы, локализующихся в околоносовых пазухах, на ком-

пьютерной томографии определялось затемнение гетерогенной плотности поврежденного синуса с включениями микрокальцификатов или ферромагнитных элементов металлической плотности, что соответствовало отложению солей кальция и формированию микотических конкрементов. Характерно пристеночное утолщение слизистой оболочки определили признаки остеоита. На МРТ отмечался промежуточный T1-сигнал и низкоинтенсивный T2-сигнал.

Заключение. Основным проявлением инвазивного мукормикоза было поражение полости носа, околоносовых пазух и костей лицевого скелета различной степени выраженности, потребовавшее хирургического лечения. Необходимый объем оперативного вмешательства приводил к возникновению дефектов, ухудшающих качество жизни и социальную адаптацию и требующих в дальнейшем реконструктивно-восстановительное хирургическое лечение и сложное челюстно-лицевое протезирование.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Юнусова Л.Р., Икрамов Г.О., Халманов Б.А., Суванов К.Ж. МСКТ диагностика остеомиелита верхней челюсти, у пациентов перенесших COVID-19 // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т.15, вып.5. – С.81-85. [Yunusova LR, Ikramov GO, Halmanov BA, Suvonov KJ. MSKT diagnostika osteomiелита verhnjej

- chelyusti, u pacientov perenesshih COVID-19 [MSCT diagnosis of osteomyelitis of the upper jaw, in patients who underwent COVID-19]. Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny [Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2022; 15(5):81-85. (In Russ.). DOI:10.20969/VSKM.2022.15(5).81-85.
2. Yunusova LR, Khodjibekova YuM, et al. Visualization of complications of the middle zone of the person who underwent Covid-19. Pediatrics scientific and practical journal. 2021; 6: 25-31. DOI:10.37988/1811-153X_2022_2_94
 3. Mehta S, Pandey A. Rhino-orbital mucormycosis associated with COVID-19. Cureus. 2020;12. DOI: 10.7759/cureus.10726
 4. Mazzai L, Anglani M, Giraudo C, Martucci M, Cester G, Causin F. Imaging features of rhinocerebral mucormycosis: from onset to vascular complications. Acta Radiol. 2022;63:232-244. DOI: 10.1177/0284185120988828
 5. Sarkar S, Gokhale T, Choudhury SS, Deb AK. COVID-19 and orbital mucormycosis. Indian J Ophthalmol. 2021;69: 1002-1004. DOI: 10.4103/ijo.IJO_3763_20
 6. Singh AK, Singh R, Joshi SR, Misra A. Mucormycosis in COVID-19: a systematic review of cases reported worldwide and in India. Diabetes Metab Syndr. 2021;15:102146. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.05.019
 7. Safder S, Carpenter JS, Roberts TD, Bailey N. The "black turbinate" sign: an early MR imaging finding of nasal mucormycosis. Am J Neuroradiol. 2010;31:771-774. DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1808>
 8. Han Q, Escott EJ. The Black Turbinate Sign, A potential diagnostic pitfall: evaluation of the normal enhancement patterns of the nasal turbinates. Am J Neuroradiol. 2019;40:855-861. DOI: 10.3174/ajnr.A6037
 9. Indiran V. "Guitar pick sign" on MRI. Indian J Ophthalmol. 2019;67:1737. DOI: 10.4103/ijo.IJO_404_19
 10. Hassan MIA, Voigt K. Pathogenicity patterns of mucormycosis: epidemiology, interaction with immune cells and virulence factors. Med Mycol. 2019;57(suppl_2):S245-S256. DOI: 10.1093/mmy/myz011
 11. Parsi K, Itgampalli RK, Vittal R, Kumar A. Perineural spread of rhino-orbitocerebral mucormycosis caused by Apophysomyces elegans. Ann Indian Acad Neurol. 2013;16:414-417. DOI: 10.4103/0972-2327.116921
 12. Shen G, Shen X, Pu W, Zhang G, Lerner A, Gao B. Imaging of cerebrovascular complications of infection. Quant Imaging Med Surg. 2018;8: 1039-1051. DOI: 10.21037/qjms.2018.11.08

PATHOLOGICAL PROCESSES OF THE ORAL MUCOSA IN CHRONIC RECURRENT APHTHOUS STOMATITIS ON THE BACKGROUND OF GASTRODUODENAL DISEASES

KAMILOV KHAYDAR P., ORCID:0000-0002-7051-8978; Dr. sc. med., Professor, Head of the Department of Hospital Therapeutic Dentistry, Tashkent State Dental Institute, 103 Taraqqiyot str., Yashnabad District, 100047 Tashkent, Uzbekistan; tel.: +99-871-2302073

IBRAGIMOVA MALIKA Kh., ORCID: 0000-0002-4181-9819; Dr. sc. med., Professor at the Department of Hospital Therapeutic Dentistry, Tashkent State Dental Institute, 103 Taraqqiyot str., Yashnabad District, 100047 Tashkent, Uzbekistan; tel.: +99-871-2302073

ERGASHEV NURALI A., ORCID:0000-0002-0414-0241; Cand. sc. biol., Head of the Laboratory of Molecular Biophysics, Institute of Biophysics and Biochemistry, Senior Researcher, 174 Talabalar str., Almazar District, 100095 Tashkent, Uzbekistan; tel.: +99-871-2462317

Abstract. Introduction. In gastroduodenal diseases, alterations of the oral mucosa (OM) are characterized by various morphological elements, such as erosions, aphthae, ulcers, and pathological processes like acanthosis or atrophy. Chronic inflammation that accompanies this process is a protective body reaction histologically manifested by the development of lymphohistiocytic or round cell infiltrates. **Aim of the study** was to investigate morphological changes in OM in chronic recurrent aphthous stomatitis (CRAS) on the background of chronic gastroduodenitis and to conduct a comparative analysis with clinical findings. **Materials and Methods.** To conduct a histological study, of a total of 114 patients with CRAS, we selected 40 patients, in which it was accompanied by OM lesions, particularly the formation of aphthae, ulcerative and necrotic elements. All patients underwent a complete history collection and clinical examinations. **Results and Discussion.** When analyzing chronic gastroduodenitis by gender in patients with CRAS, we found the pathology equally often in both women and men. Of the total of 114 patients with chronic gastroduodenitis, CRAS was diagnosed in 61 women (53.5%) and in 53 men (46.4%). In terms of age, there was CRAS in patients aged 50 years or older (60.5%) more frequently than in younger patients. **Conclusions.** Analyzing the morphological studies of erosive-ulcerative OM lesions in CRAS patients on the background of chronic gastroduodenitis shows that the most frequent manifestations of the alterations were characterized by the development of the epithelium inflammation and ulceration, formation of ulcerative defects, the surface squamous epithelium hyperplasia, and in some cases, the epithelium atrophy and thinning.

Keywords: erosion, aphtha, ulcer, atrophy, acanthosis, hyperplasia, dyskeratosis, dysplasia, infiltration.

For reference: Kamilov KhP, Ibragimova MKh, Ergashev NA. Pathological processes of the oral mucosa in chronic recurrent aphthous stomatitis on the background of gastroduodenal diseases. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023;16(Suppl.2):29-36. DOI:10.20969/VSKM.2023.16(suppl.2).29-36.

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ АФТНОМ СТОМАТИТЕ НА ФОНЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

КАМИЛОВ ХАЙДАР ПОЗИЛОВИЧ, ORCID:0000-0002-7051-8978; докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапевтической стоматологии «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Тараққийёт, 103, тел. +99-871-2302073

ИБРАГИМОВА МАЛИКА ХУДАЙБЕРГАНОВНА, ORCID: 0000-0002-4181-9819; докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапевтической стоматологии «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Тараққийёт, 103, тел. +99-871-2302073

ЭРГАШЕВ НУРАЛИ АЪЗАМОВИЧ, ORCID: 0000-0002-0414-0241; канд. биол. наук, старший научный сотрудник, заведующий лаборатории «Институт биофизики и биохимии», Узбекистан, 100095, Ташкент, Алмазарский район, улица Талабалар, 174, тел. +99-871-2462317

Реферат. Введение. Изменения слизистой оболочки полости рта (СОПР) при заболеваниях гастродуоденальной системы характеризуются различными морфологическими элементами, такими как эрозия, афты, язвы, патологическими процессами – акантозом, атрофией. Хроническое воспаление, сопровождающее этот процесс, является защитной реакцией организма и гистологически проявляется развитием лимфоцитарных или круглоклеточных инфильтратов. **Целью** данного исследования явились изучение морфологических изменений СОПР при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите (ХРАС) на фоне хронического гастродуоденита и проведение сравнительного анализа с клиническими признаками. **Материалы и методы.** Для проведения гистологического исследования из 114 пациентов с ХРАС мы отобрали 40 пациентов, у которых заболевание сопровождалось повреждением СОПР, в частности образованием афт, с наличием язвенных и некротических элементов. Проводились сбор полного анамнеза и клинические обследования всех пациентов. **Результаты.** При анализе хронического гастродуоденита в разбивке по полу пациентов с ХРАС патология выявлялась одинаково часто как у женщин, так и у мужчин. Из общего числа 114 пациентов с хроническим гастродуоденитом ХРАС наблюдался у 61 женщины (53,5%) и у 53 мужчин (46,4%). В возрастном отношении ХРАС наблюдался у пациентов в возрасте 50 лет и старше (60,5%) чаще, чем у более молодых пациентов. **Заключение.** Анализ проведенных морфологических исследований показывает, что эрозивно-язвенные поражения СОПР при ХРАС

на фоне хронического гастродуоденита представляют собой наиболее частые проявления изменений, характеризующихся развитием воспаления и изъязвления эпителия, образованием язвенных дефектов, гиперплазией плоского эпителия, а в некоторых случаях наблюдается атрофия и истончение эпителия.

Ключевые слова: эрозия, афта, язва, атрофия, акантоз, гиперплазия, дискератоз, дисплазия, инфильтрация.

Для ссылки: Камиллов Х.П., Ибрагимова М.Х., Эргашев Н.А. Патологические процессы слизистой оболочки полости рта при рецидивирующем афтозном стоматите на фоне заболеваний желудочно-двенадцатиперстной системы // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, Прил. 2. – С.29-36. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(suppl.2).29-36.

Introduction. Gastrointestinal pathologies induce various alterations on the mucous membrane of the oral cavity. There are many reactive changes in OM with various etiology, but chronic with the course of lesions of the gastroduodenal system, characterized by dystrophy, hyperplasia, atrophy, dyskeratosis, and dysplasia. These changes may occur individually or in combination with each other [1,2,3].

Chronic gastroduodenitis is an inflammatory duodenum and gastric disease. It develops due to the formation of gallbladder stones, which leads to cholestasis [3,4]. Periodically arising and passing inflammations lead to a gallbladder wall alteration with the development of chronic gastroduodenitis in it. Along with the general clinical signs of chronic gastroduodenitis, changes develop in oral mucosa [5,6,7].

In most cases of chronic gastroduodenitis, patients feel discomfort on OM caused by swelling, aphthae, erosion, ulceration, and other changes [8,9]. Given the above, to study alterations of the oral mucosa (OM) in case of chronic recurrent aphthous stomatitis (CRAS), we consider it worthwhile to conduct a more in-depth study of morphological changes in patients approaching to the dental clinic and having chronic gastroduodenal disease background [10,11,12].

Aim of the study was to investigate morphological changes in OM in CRAS on the background of chronic gastroduodenitis and to conduct a comparative analysis with clinical findings.

Materials and Methods: To conduct a histological study, of a total of 114 patients with CRAS, we selected forty patients in which it was accompanied by OM lesions, particularly the formation of aphthae, ulcerative and necrotic elements. For histological examination, the material of the mucous membrane from the affected area was placed in a 4% neutral formalin solution, then it was fixed in alcohol and bathed in paraffin according to the Lloyd method, then it was placed in a thermostat for 24 hours, paraffin blocks were prepared, and sections were stained with hematoxylin and eosin. The cytological research method was conducted by the method of smear OM imprint. The local ethics committee of the center approved the research protocol. Each participant signed a written consent to participate in the study.

We entered all the data obtained in the study into MS Excel PivotTables. Nominal data were described with absolute values and percentages. The comparison of ordinal data was conducted using the criterion χ^2 . The criterion χ^2 value was compared with the critical values for $(r - 1) \times (c - 1)$ the number of degrees of freedom. If the obtained value of χ^2 exceeded the critical one, it was concluded that there was a statistical relationship

between the studied risk factor and the outcome at the appropriate level of significance.

Results and Discussion. CRAS is a chronic OM disease characterized by periodic remissions and exacerbations with a rash of aphthae. According to WHO, this disease affects up to 20% of the population. When analyzing chronic gastroduodenitis by gender of patients with CRAS, pathology was identified equally often in both women and men. Of the total number of patients 114 with chronic gastroduodenitis, there was CRAS observed in 61 women (53.5%), in 53 men (46.4%). In terms of age, there was CRAS in patients aged 50 and more years (60.5%) more often than in younger patients.

Patients with CRAS were divided into 3 representative groups by age and sex: with a mild, moderate to severe and severe course- the main (72) comparison group (42). The number of patients in all groups of patients was equivalent, i.e., in the main groups there were 24, in the comparison groups - 14 patients. The control group consisted of 20 healthy individuals.

Patients of the main group with a mild form of CRAS with chronic gastroduodenitis complained of some aphthous formations on OM, slight discomfort, redness and swelling, dry mouth. The general condition is intact, there are pain and burning when eating. When examining these patients for OM there are 1-3 aphthae, with a hyperemic rim around and slight swelling, the surface of the aphthous elements is coated with a thin fibrinous coating. The diameter of these aphthae ranges from 0.1 to 0.8 mm. The state of regional lymph nodes during palpation without changes. There were 1-2 relapses per year, the duration of relapses from 7-10 days, the duration of remission was 6-7 months.

Patients of the main group, with an average CRAS degree, mainly complained of a violation of the general condition of the body, which was expressed in moderate headaches. Pain and burning were manifested when eating ordinary food, and eating spicy foods was accompanied by discomfort. On examination of such patients, hyperemia and edema in the area of aphthous rash, covered with fibrinous plaque, were observed. The number of aphthae did not exceed 4-6, but the diameter increased and was in the range of 1.0-1.2 mm (*figure 1*). When analyzing the state of the edges of erosion, inflammatory infiltrate is observed. The number of relapses in these patients was 2-3 times a year, the duration of relapses is 10-13 days, the duration of remission is 4-6 months.

Patients of the main group of people with severe CRAS complained of disorders of the general condition of the body which are most expressed by constant headache, severe pain and burning of the erosive surface, not associated with food intake. During

examination of patients with severe CRAS, significant hyperemia and edema with inflammatory infiltrate were noted within the lesion elements – aphthae and erosion covered with fibro-necrotic plaque (figure 2), regional lymph nodes were enlarged and painful (figure 3). According to patients, aphthae and erosion ulcerated, a putrid odor from the mouth appeared, the healing of such elements took place within 2-3 weeks. The number of relapses in the severe course of CRAS was 4-5 times a year, the duration of remission was 2-3 months (figures 4,5).

Patients with mild CRAS of the comparison group without somatic pathology usually denied violations of the general condition of the body, only with spicy food they felt a slight burning sensation and pain. Appetite and sleep were not disturbed. During the examination, the mucous membrane of the mouth was pale pink, without hyperemia and edema (figures 6,7).

Patients with the average CRAS degree sometimes felt isolated aphthae on OM, the fast-passing pain and

burning sensation that appeared during meals. On examination the mucous membrane of the mouth is of the usual color, with the exception of the location of the aphthae, where hyperemia and slight edema were observed, sometimes inflammatory infiltration (figures 8,9).

Patients with severe CRAS of the comparison group complained of the presence of several aphthous formations on OM, pain and burning when eating. During the examination hyperemia, edema and inflammatory infiltration at the site of aphthous-erosive formation, discomfort were noted (figure 10). Regional lymph nodes are slightly dilated and painful (figure 11).

As can be seen from table 1, the cheek and upper lip were affected in 45.6% of cases, the lower lip was 41.2%, the sublingual region was 7.0%, and the tip of the tongue was 6.1%. Other OM parts, such as hard palate, gums, and transitional folds, were rarely affected.

Table 1

CRAS localizations on OM

Таблица 1

Локализации ХРАС на СОПР

Localization of aphtha	Cheek, upper lip		Lower lip		Sublingual region		Tip of the tongue	
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
Number of patients	52	45,6	47	41,2	8	7,0	7	6,1

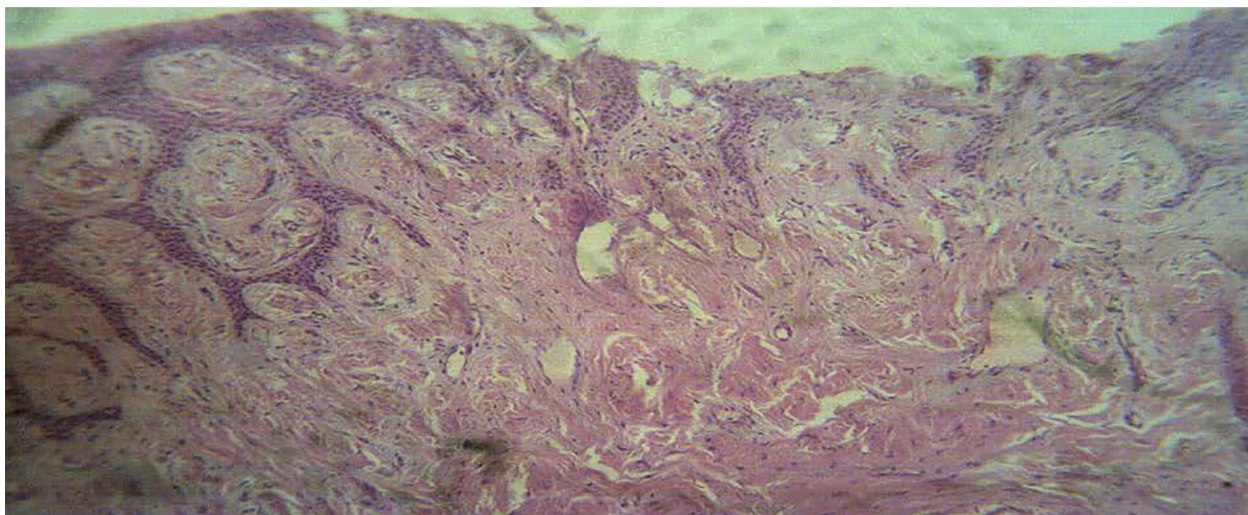


Fig. 1. Thinning of the surface squamous epithelium with ulcerous regions and with the ingrowth of basal-layer epithelial papillae into the deeper stroma layers of the mucous membrane of the lateral surface of the tongue.

Coloring with hematoxylin and eosin. V.incr. × 4.

Рис. 1. Истончение покровного плоского эпителия с участками язвенного дефекта и вращанием эпителиальных сосочков базального слоя в глубжележащие слои стромы слизистой оболочки боковой поверхности языка.

Окраска гематоксилином и эозином. Увел. об. × 4.

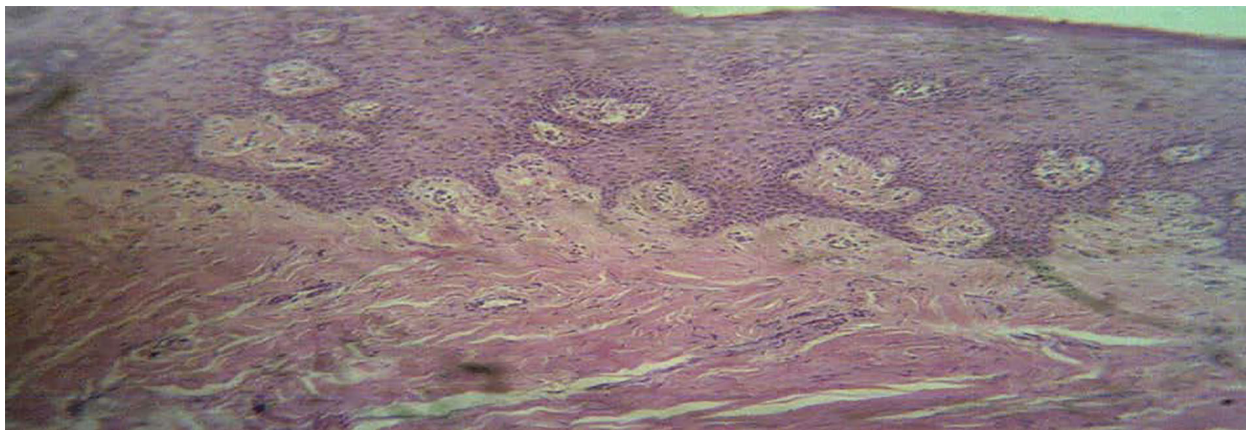


Fig. 2. Hyperplasia of the multilayered flat epithelium of the sublingual mucosa, acanthosis with an uneven arrangement of the cells of the basal layer, the number of layers is increased, the penetration of the epithelial papillae to different depths of the connective tissue. Hematoxylin and eosin coloring. V.incr. $\times 10$.

Рис. 2. Гиперплазия многослойного плоского эпителия, акантоз с неравномерным расположением клеток базального слоя, число слоев увеличено, отмечается проникновение эпителиальных сосочков соединительной ткани на различную глубину. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.об. $\times 10$.

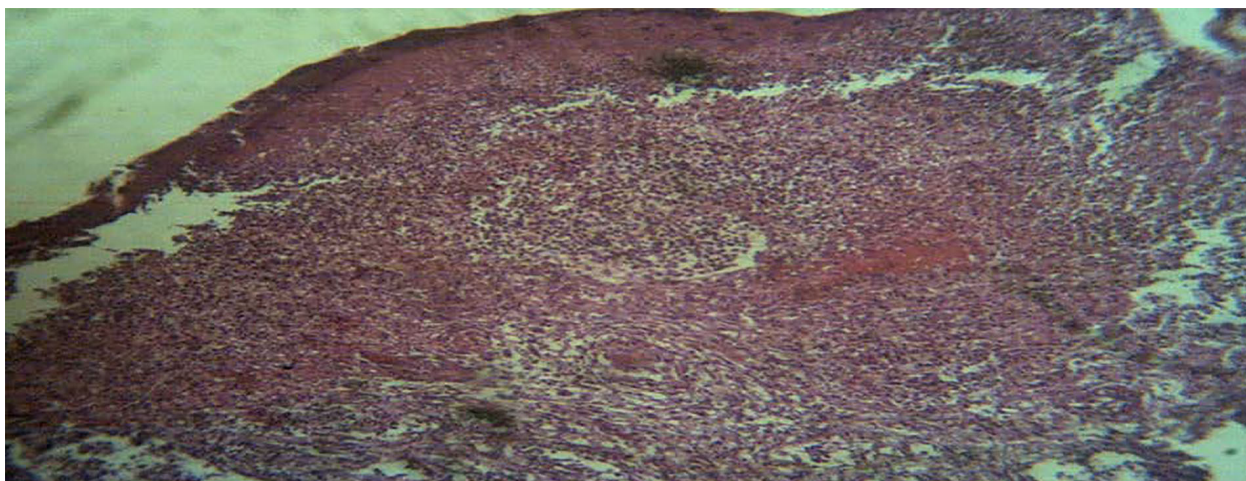


Fig. 3. Thinning and atrophy of the multilayered flat epithelium of the mucosa of the buccal region on the right, the underlying connective tissue is densely infiltrated by inflammatory cells. Hematoxylin and eosin coloring. V.incr. $\times 10.0$

Рис. 3. Истончение и атрофия многослойного плоского эпителия, подлежащая соединительная ткань густо инфильтрирована клетками воспаления. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.об. $\times 10.0$.



Figure 4. Subepithelial vesicle and focal squamous inflammatory infiltration of the stroma under an epithelial defect. Hematoxylin and eosin coloring. V.incr. $\times 4.0$

Рис. 4. Субэпителиальный пузырек и очаговая круглоклеточная воспалительная инфильтрация стромы под дефектом эпителия. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 4.0$.

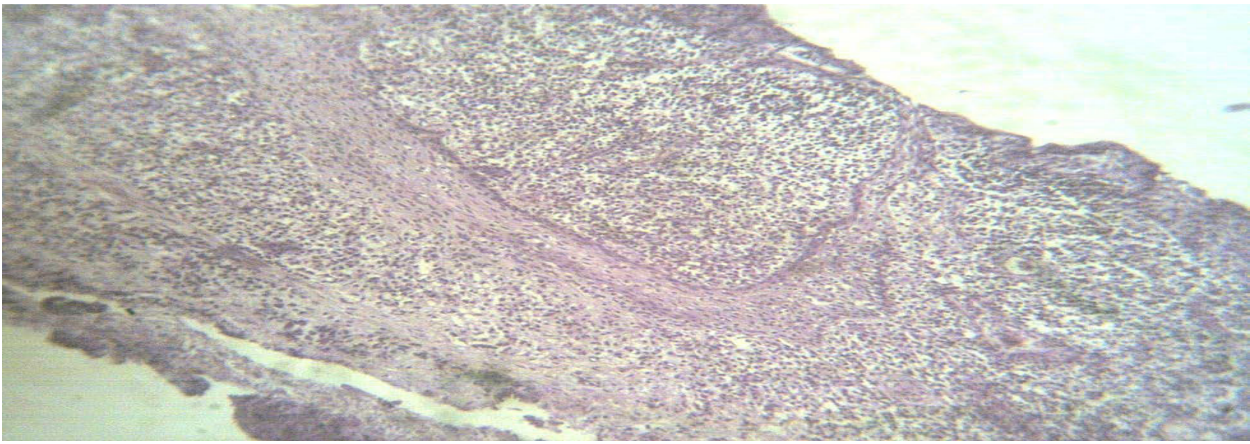


Fig. 5. Among the dense lymphohistiocytic inflammatory infiltration of the stroma, epithelial cords of the mucous membrane of the palate in the form of a collar are determined. Hematoxylin and eosin coloring. Inscr. $\times 4.0$.

Рис. 5. Среди густой лимфо-гистиоцитарной воспалительной инфильтрации стромы выделяются эпителиальные тяжи слизистой оболочки в виде воротничка. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 4.0$.

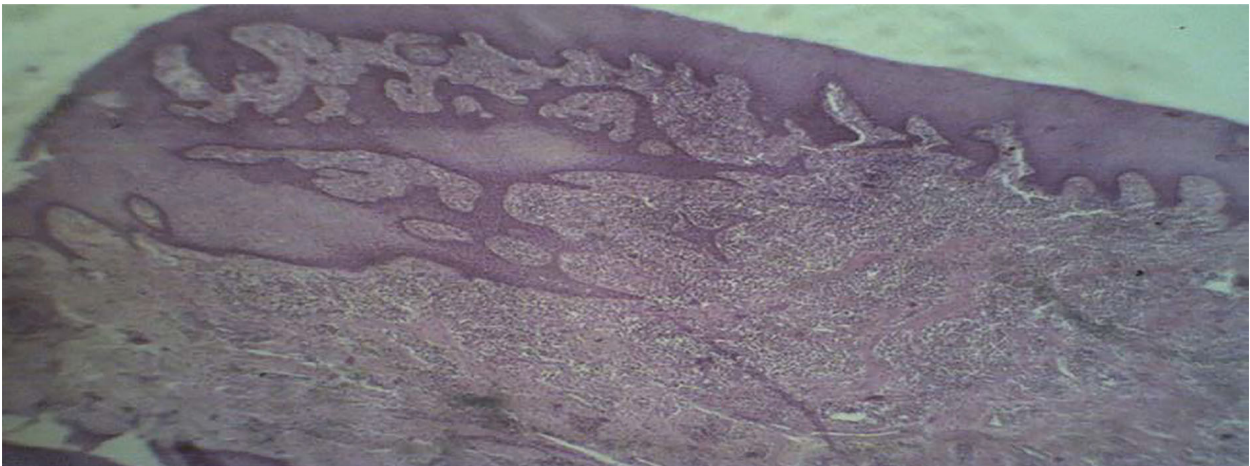


Fig. 6. Uneven thickening of the layers of the flat non-keratinized epithelium of the mucous membrane of the cheek, hypertrophy of the basal layer with the growth of epithelial outgrowths. Stroma with severe lymphocytic inflammatory cell infiltration. Hematoxylin and eosin coloring. Inscr. $\times 4.0$.

Рис. 6. Неравномерное утолщение слоев плоского неороговевающего эпителия, гипертрофия базального слоя с разрастанием эпителиальных выростов. Строма с выраженной лимфоцитарной воспалительно-клеточной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 4.0$.

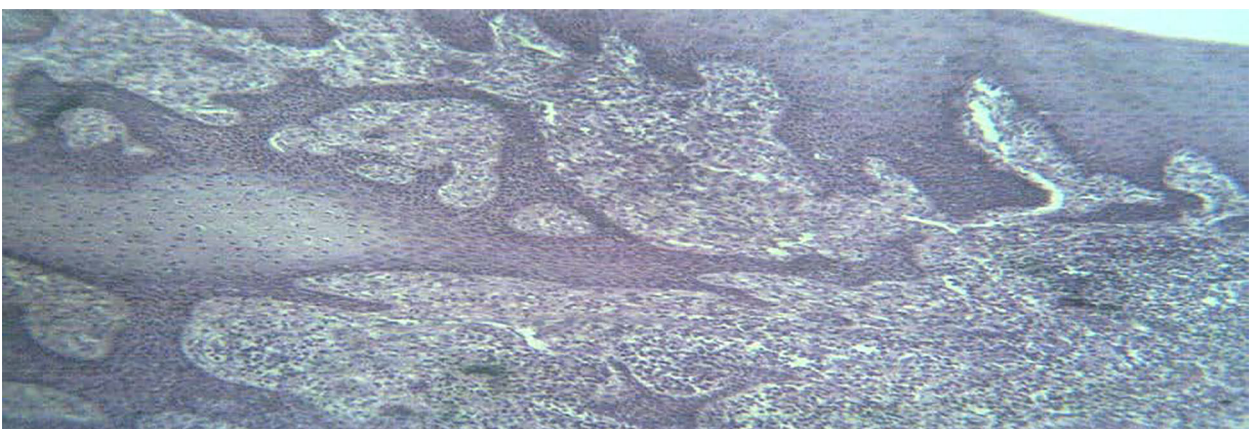


Fig. 7. Expressed acanthosis and flat epithelium dysplasia of mild degree and thick inflammatory stromal infiltration. (the same picture). Hematoxylin and eosin coloring. Inscr. $\times 10.0$.

Рис. 7. Выраженный акантоз и дисплазия плоского эпителия легкой степени и густая воспалительная инфильтрация стромы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 10.0$.

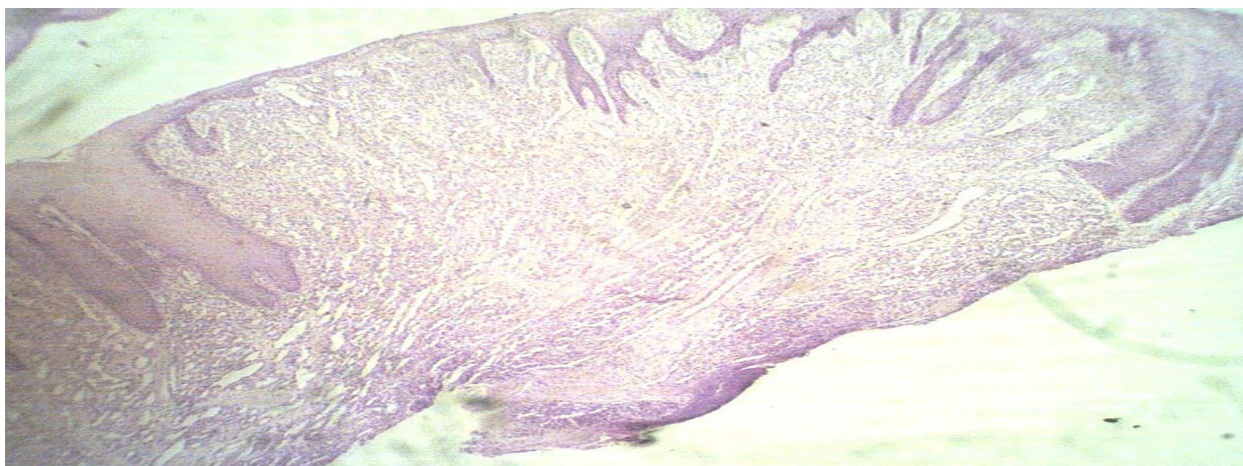


Fig. 8. Uneven hyperplasia of the basal layer of the integumentary flat epithelium of the mucous membrane, alternation of atrophy of the epithelium. In the stroma, an increase in the number of thin-walled and slit-like vessels. Hematoxylin and eosin coloring. Inscr. $\times 4.0$.

Рис. 8. Неравномерная гиперплазия базального слоя покровного плоского эпителия слизистой оболочки. В строме увеличение числа тонкостенных и щелевидных сосудов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 4.0$.

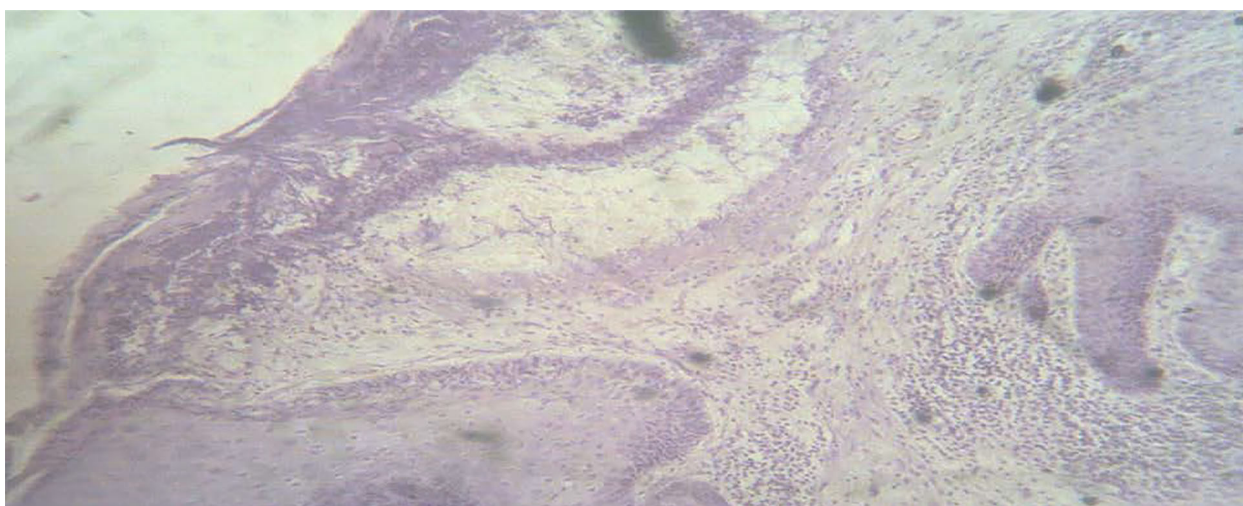


Fig. 9. Desquamation of the integumentary epithelium with the formation of a large subepithelial vesicle with transparent contents, swelling of the surrounding tissue, diffuse lymphocytic infiltration and uneven hyperplasia of the flat epithelium of the mucous membrane of the sublingual region. Hematoxylin and eosin colouring. Inscr. $\times 10$.

Рис. 9. Десквамация покровного эпителия с образованием крупного субэпителиального пузырька с прозрачным содержимым, отеком окружающей ткани, диффузной лимфоцитарной инфильтрацией и неравномерной гиперплазией плоского эпителия слизистой оболочки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 10$.

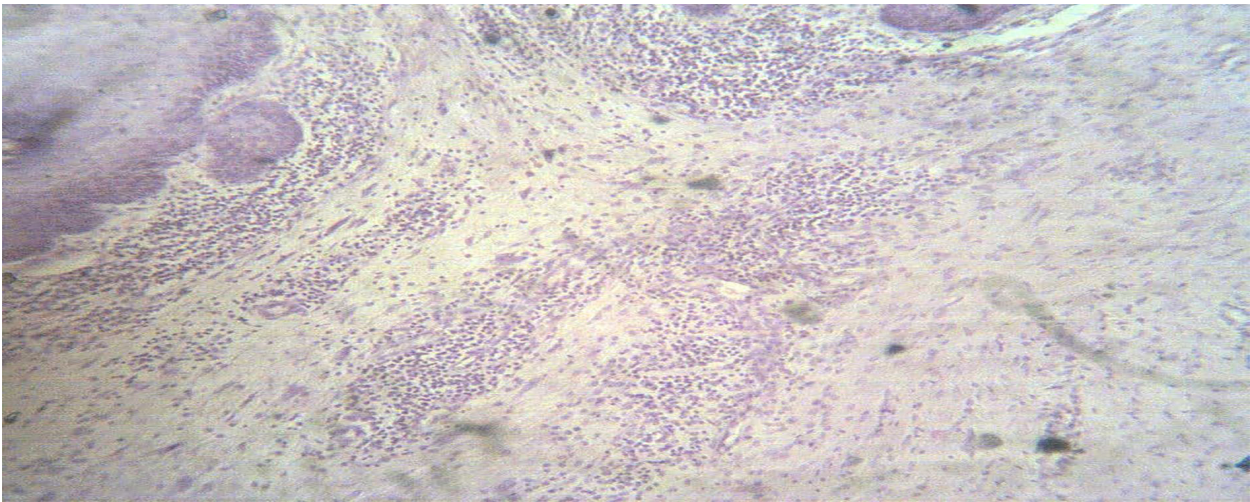


Fig. 10. Focal round cell inflammatory infiltration of stroma in the area of damage to the epithelium of the inner surface of the gums. Hematoxylin and eosin coloring. Inscr. x 4.0.

Рис.10. Очаговая круглоклеточная воспалительная инфильтрация стромы в области поражения эпителия. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x 4.0.

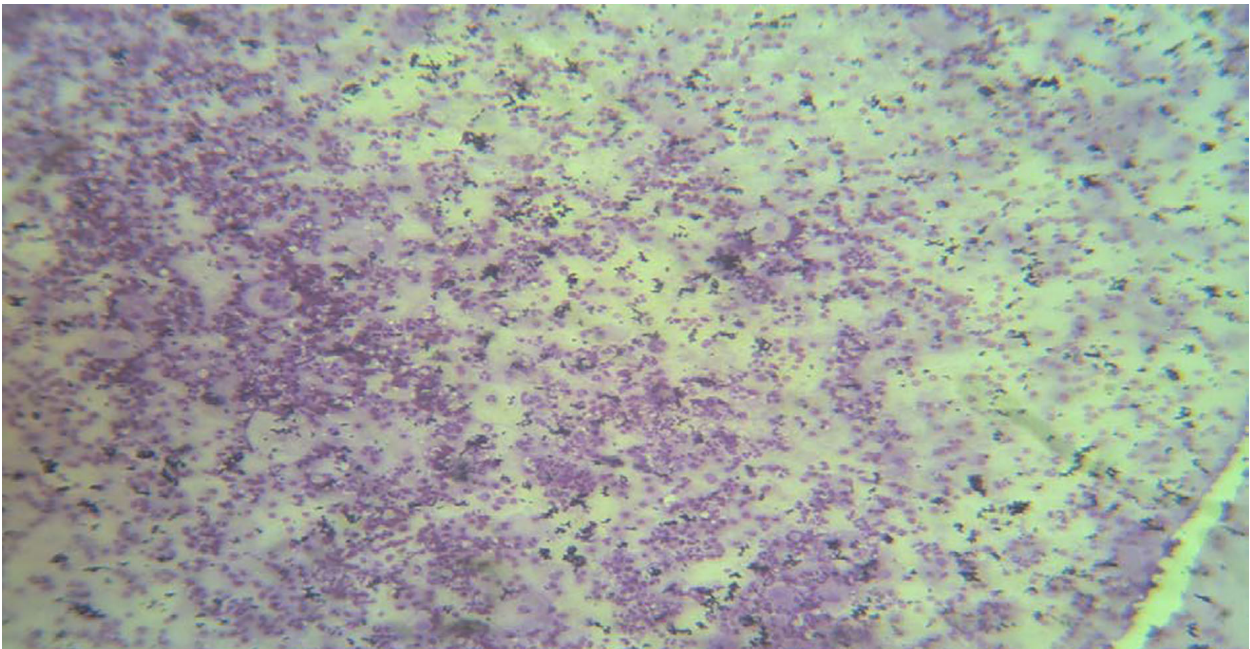


Fig. 11. Diffuse inflammatory cell infiltration with epithelial cells and desquamated cells. Hematoxylin and eosin coloring. Inscr. x 4.0.

Рис. 11. Диффузная лимфоцитарная инфильтрация с примесью единичных слущенных эпителиальных клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x 10.

During cytological studies of smears of typos from the affected OM surface, the following changes were found, presented below in microphotographs.

Conclusion. As a result of a morphological study of CRAS-related erosive-ulcerative OM lesions on the background of chronic gastroduodenitis, the most frequent manifestations were characterized by the development of the epithelium inflammation and ulceration, formation of ulcerative defects, hyperplasia of the surface squamous epithelium, and in some cases, atrophy and thinning of epithelium. The above indicated CRAS-related morphological changes in OM correlate

with the clinical data of patients with somatic pathology, namely in combination with chronic gastroduodenitis.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Daminova ShB. Prediction, treatment and prevention of diseases of the oral cavity in children with chronic hepatitis B. *J Clinical density*. 2018; 12: 63.
2. Edgar NR, Saleh D, Miller RA. Recurrent aphthous stomatitis: A review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2017; 10(3): 26-36. DOI: 10.4103/0973-029X.86669
3. Ibragimova MK. Features diagnostics of periodontal diseases in patients with chronic cholecystitis. *European research: innovation in science, education and technology*, 2023; 3: 75-77.
4. Ibragimova MKh, Kamilova SR. Tactics of diagnosis and treatment of chronic recurrent aphthous stomatitis in chronic calculous cholecystitis. *Medical Journal of Uzbekistan*. 2019; 3: 65-68.
5. Natalie Rose Edgar, Dahlia Saleh, Richard A. Miller. Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2017; 10(3): 26–36. DOI:10.4103/0973-029X.86669
6. Kamilov KhP, Ibragimova MKh. Evaluation of the effectiveness of complex treatment of patients with chronic recurrent aphthous stomatitis. *Medical Journal of Uzbekistan*. 2016; 2-4.
7. Karman B. Lankarani, Gholam Reza Sivandzadeh, Shima Hassanpour. Oral manifestation in inflammatory bowel disease: A review. 2013; 19(46): 8571 – 8579. DOI: 10.3748/wjg.v19.i46.8571
8. Hamed Mortazavi, Yaser Safi, Maryam Baharvand, Somayeh Rahmani. Diagnostic features of common oral ulcerative lesions: an updated decision tree. *Journal of Dentistry Volume*. 2016; 14. DOI: 10.1155/2016/7278925
9. Feleshtynska OY, Dyadyk OO. Substantiation of diagnosis and treatment of chronic recurrent aphthous stomatitis in crohn's disease. *J Wiadomosci Lekarskie*. 2020; 3.
10. Rabinovich OF, Abramova ES, Umarova KV, Rabinovich IM. Aspects of the etiology and pathogenesis of recurrent aphthous stomatitis. *Clinical dentistry*. 2015; 4: C.8-13; DOI: 10.1007/s00005-013-0261-y
11. Stephen Porter, Anne Hegarty, Fotini Kaliakatsou, Hodgson A, Crispian Scully. Recurrent Aphthous Stomatitis. *Clinics in Dermatology*. 2000; 18: 569 –578. DOI: 10.1016/s0738-081x(00)00147-4
12. Trukhan DI, Sulimov AF, Lebedev OI, Trukhan LYu. Changes in the skin, oral mucosa and organ of vision in diseases of the hepatobiliary system and pancreas. *Handbook of a polyclinic physician*. 2018; 2: 17-23. DOI: 10.26739/ 2181-0966-2020-2-1

ЧАСТЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ НОСА И ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

КАРИМОВ ОМИЛ МАХМУДОВИЧ, ORCID ID: 0009-0008-2269-0555, канд. мед. наук, доцент кафедры оториноларингологии «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Махтумкули, 103, e-mail: karimov_omil@mail.ru

ШАМСИЕВ ДЖАХОНГИР ФАЗЛИТДИНОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-2931-4946, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Махтумкули, 103, e-mail: dfshamsiev@mail.ru

ВОХИДОВ УЛУГБЕК НУРИДИНОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-4237-4735, докт. мед. наук, профессор кафедры оториноларингологии «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Махтумкули, 103, e-mail: dr_ulugbek@list.ru

Реферат. Введение. Современные адекватные методики гемодиализа уменьшают носовые кровотечения у пациентов с хронической почечной недостаточностью. Наиболее частыми проявлениями хронической почечной недостаточности со стороны органов дыхания - сухость слизистой оболочки носа и бледность нижних носовых раковин и, в меньшей степени, корки как на носовой перегородке, так и на нижних носовых раковинах. **Целью** данного исследования явилось оценка частоты развития различных назальных проявлений среди пациентов с хронической почечной недостаточностью на гемодиализе. **Материалы и методы.** В исследование включены 68 пациентов с хронической почечной недостаточностью, получающих регулярный гемодиализ более 6 месяцев. **Результаты.** Слизистая оболочка носа была нормальной у 45,6% пациентов, сухой - у 44,1%, гиперемия слизистой отмечалась у 10,3%. Нижние носовые раковины у 44,1% пациентов были бледными, у 35,3% - нормальными, у 13,2% - гипертрофированными. Корки обнаружены у 7,4% больных в нижних носовых раковинах, у 14,7% - в носовой перегородке. Частота носовых кровотечений была снижена у пациентов с хронической почечной недостаточностью на регулярном гемодиализе. **Заключение.** Анализ проведенных исследований показывает, что частота носовых кровотечений была снижена у пациентов с хронической почечной недостаточностью на регулярном гемодиализе. Изъязвление и перфорация носовой перегородки являются наименее частыми ЛОР-признаками. В нашем исследовании не было зарегистрировано ни одного случая обонятельной нейропатии.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, заболевания носа, носовые кровотечения, патогенез, диагностика.

Для ссылки: Каримов О.М., Шамсиев Д.Ф., Вохидов У.Н. Частые клинические признаки заболеваний носа и околоносовых пазух у больных хронической почечной недостаточностью // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, Прил.2. – С.37-42. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(suppl.2).37-42.

COMMON CLINICAL SIGNS OF SINONASAL DISEASES IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY

KARIMOV OMIL M., ORCID ID: 0009-0008-2269-0555, PhD, Associate Professor at the Department of Otorhinolaryngology, Tashkent State Dental Institute, 103 Maxtumlili str., Yashnabad District, 100047 Tashkent, Uzbekistan; e-mail: karimov_omil@mail.ru

SHAMSIEV DJAHONGIR F., ORCID ID: 0000-0003-2931-4946, Dr. sc. med., Prof., Head of the Department of Otorhinolaryngology, Tashkent State Dental Institute, 103 Maxtumlili str., Yashnabad District, 100047 Tashkent, Uzbekistan; e-mail: dfshamsiev@mail.ru

VOHIDOV ULUGBEK N., ORCID ID: 0000-0002-4237-4735, Dr. sc. med., Professor at the of Department Otorhinolaryngology, Tashkent State Dental Institute, 103 Maxtumlili str., Yashnabad District, 100047 Tashkent, Uzbekistan; e-mail: dr_ulugbek@list.ru

Abstract. Introduction. Adequate advanced hemodialysis techniques reduce nosebleeds in patients with chronic renal failure. The most common otorhinolaryngological manifestations were nasal mucosa dryness, lower nasal concha pallor, and, to a lesser extent, crusts on both the nasal septum and the lower nasal concha. **Aim of the study** was to assess the frequency of various initial manifestations in hemodialysis patients with chronic renal failure. **Materials and Methods.** A crossover study was conducted in 2020-2022. It included 68 patients with chronic renal failure, receiving regular hemodialysis for 6 months and longer. **Results and Discussion.** Nasal mucosae were normal in 45.6% of patients, dry in 44.1%, and hyperemic in 10.3%. Inferior nasal conchae were pallor in 44.1% of patients, normal in 35.3%, and hypertrophic in 13.2%. Crusts were found in inferior nasal conchae in 7.4% of patients and in nasal septum in 14.7% of patients. Frequency of nosebleeds was lower in regularly hemodialyzed patients with chronic renal failure. **Conclusions.** Analysis of the studies conducted shows that the frequency of nosebleeds was reduced in regularly hemodialyzed patients with chronic renal failure. Ulceration and perforation of the nasal septum are the least frequent otorhinolaryngological signs. No cases of olfactory neuropathy were reported in our study.

Keywords: chronic renal failure, nasal diseases, nosebleeds, pathogenesis, diagnosis.

For reference: Karimov OM, Shamsiev DF, Vohidov UN. Frequent clinical signs of diseases of the nose and paranasal sinuses in patients with chronic renal insufficiency. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16 (Suppl.2): 37-42. DOI:10.20969/VSKM.2023.16(suppl.2).37-42.

Введение. Заболевания околоносовых пазух относятся к наиболее часто встречающейся патологии в оториноларингологии, чему способствует современная экологическая обстановка, широкая распространенность аллергических и вирусных респираторных заболеваний, снижение местного и общего иммунитета [1,2]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что за последние годы в мире отмечается тенденция к увеличению заболеваемости хроническим синуситом. Повышение эффективности лечения хронических риносинуситов является приоритетной задачей современной оториноларингологии не только отечественной, но и зарубежной [3,4,5]. Такой интерес к проблеме обусловлен широкой распространённостью данной патологии [6,7,8]. В разных странах критерии учета заболеваемости, алгоритмы диагностики и лечения риносинусита существенно различаются, причем для хронических риносинуситов эти различия выражены в большей степени, чем для острых [9]. Ретроспективный анализ структуры и распространенности заболеваний ЛОР-органов по данным стационарных наблюдений за 5 лет показал, что приоритетное место среди госпитализированных больных занимали хронические заболевания носа и околоносовых пазух (соответственно $45,8 \pm 0,9\%$ и $55,5 \pm 1,0\%$) [10,11]. В структуре основных заболеваний околоносовых пазух наибольшую долю у взрослого населения занимают воспаления верхнечелюстной пазухи, при котором отмечается ежегодный прирост заболеваемости на 1-1,5%, на втором месте по частоте занимает воспаление клеток решетчатого лабиринта, далее лобные и клиновидные пазухи [12,13,14].

Хроническая почечная недостаточность влияет на гемостаз несколькими путями, приводя либо к антикоагулянтному состоянию, характеризующемуся эпизодами кровотечения, либо к прокоагуляционному состоянию, характеризующемуся частыми тромбозами [15]. Согласно международному рекомендательному документу (EPOS) при хронических риносинуситах как правило не встречается в форме изолированного поражения околоносовых пазух, в патологический процесс вовлечена и слизистая оболочка полости носа [16]. Показанием к хирургическому лечению является неэффективность консервативной терапии более 12 недель. При поражении верхнечелюстной пазухи длительное консервативное лечение обычно нецелесообразно, а хирургическое лечение нередко требует коррекции внутриносовых структур помимо вмешательства в пределах одной пораженной пазухи [17,18,19].

Развитие новых технологий в диагностике и хирургических подходов при хронических риносинуситах позволяет иначе подойти к вопросу ведения пациентов с данной патологией [20]. Хроническая почечная недостаточность влияет на гемостаз несколькими путями, приводя либо к антикоагулянтному состоянию, характеризующемуся эпизодами кровотечения, либо к прокоагуляционному состоянию, характеризующемуся частыми тромбозами [21]. Нарушения свертываемости крови обусловлены неадекватной функцией тромбоцитов, коагуляционным каскадом и/или активацией фибринолитической

системы, тогда как гиперкоагуляция является продуктом регуляторных нарушений свертывания крови и гиперактивности тромбоцитов [22].

У больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на регулярном гемодиализе, наблюдаются различные отоларингологические проявления, обусловленные уремическими токсинами и электролитным дисбалансом. В предыдущих исследованиях сообщалось об носовых кровотечениях как о наиболее частых ЛОР-проявлениях терминальной почечной недостаточности, что объяснялось тенденцией к кровотечениям, связанной с уремией. Носовые корки, перфорация перегородки и обонятельная дисфункция также наблюдались у пациентов с гемодиализом [23, 24]. Повышенная склонность к кровотечениям у пациентов с почечной недостаточностью может клинически проявляться желудочно-кишечными кровотечениями, кровоизлияниями в сетчатку, субдуральной гематомой, носовым кровотечением, гематурией, экхимозами, пурпурой, кровотечением из десен, кровотечением из десен, генитальным кровотечением, кровохарканием, телеангиэктазиями, гемартрозом и петехиями [25,26].

Интересно, что сам гемодиализ может predispose к нарушениям свертываемости крови не только из-за вводимого гепарина, но и из-за постоянной активации тромбоцитов на мембране диализатора с последующим снижением активности диализатора. Напротив, было показано, что гемодиализ уменьшает нарушения тромбоцитов, что приводит к снижению риска кровотечения из-за удаления уремического токсина. У больных с почечной недостаточностью анемия напрямую влияет на время кровотечения. Эритроциты приводят к накоплению тромбоцитов вдоль стенок сосудов в кровотоке вместе со стимуляцией высвобождения тромбоцитарного аденозиндифосфата и инактивации простаглицина (PGI₂), тем самым активируя функцию тромбоцитов [27]. Перфорация носовой перегородки у пациентов с уремией может произойти из-за травмы носовыми катетерами и нарушения пролиферации клеток слизистой оболочки. Кроме того, определенную роль могут играть нарушения иннервации сосудов носовой перегородки вследствие нейропатии вегетативной нервной системы и ишемии, вторичной по отношению к сужению артериол. Инфекция распространена среди пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, перенесших гемодиализ, что приводит к госпитализации, с высоким уровнем заболеваемости и смертности [28,29].

Целью данного исследования явилось оценка частоты выявления различных назальных проявлений среди пациентов с хронической почечной недостаточностью на гемодиализе.

Материал и методы исследования. Перекрестное исследование проводилось с 2020 года по 2022 год. В него были включены 68 пациентов с хронической почечной недостаточностью, получающих регулярное гемодиализ более 6 месяцев. Критерии включения: возраст старше или равный 18 годам, пациентам были назначены регулярные

4-часовые сеансы обычного гемодиализа трижды в неделю и адекватные сеансы ГД более чем за 6 месяцев до исследования со стандартным бикарбонатсодержащим диализатом, с использованием биосовместимого полисульфона для гемодиализа. диализатор с низким потоком и гепарин в качестве антикоагулянта. Мы исключили всех пациентов с сахарным диабетом, активным аутоиммунным заболеванием, прогрессирующим заболеванием печени или злокачественными новообразованиями. Кроме того, были исключены пациенты с предшествующими заболеваниями носа или околоносовых пазух. Компьютерная томография носа и придаточных пазух выполнялась только по показаниям. Был проведен общий анализ крови и рутинная биохимия (азот мочевины крови, креатинин сыворотки, коэффициент восстановления мочевины, кальций, фосфор, паратиреоидный гормон и профиль железа).

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом центра. От каждого участника получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы SPSS Statistics. Рассчитывали средние арифметические анализируемых параметров и стандартную ошибку. Статистическую значимость наблюдаемых изменений оценивали с помощью критерия Стьюдента. Различия рассматривались как значимые при $p < 0.05$. Данные представлены в виде среднего арифметического \pm стандартной ошибки среднего значения.

Результаты и их обсуждение. В общей сложности в исследование включили 68 пациентов с хронической почечной недостаточностью (35 мужчин и 33 женщины) со средним возрастом $52,1 \pm 13,3$ года и средней продолжительностью заболевания $7,9 \pm 5,58$ лет. Причинами почечной недостаточности явились артериальная гипертензия у 21 (30,9%) больного, хронический пиелонефрит у 11 (16,17%), амилоидоз у 2 (2,9%), анальгетическая нефропатия у 7 (10,3%), волчаночный нефрит у 2 (2,9%), хроническая обструктивная уропатия у 7 (10,3%), поликистоз почек у 3 (4,4%) и 15 (22,1%) больных неизвестной этиологии (рис. 1).

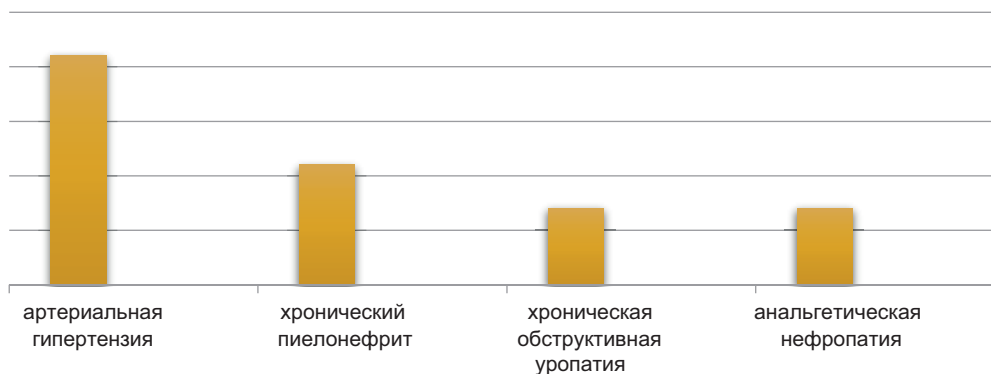


Рисунок 1. Наиболее частые причины почечной недостаточности, проявляющиеся частыми клиническими признаками заболеваний носа и околоносовых пазух
Picture 1. The most common causes of renal failure, manifested by frequent clinical signs of diseases of the nose and paranasal sinuses



Рисунок 2. Состояние слизистой оболочки носа у пациентов с почечной недостаточностью
Picture 2. The condition of the nasal mucosa in patients with renal insufficiency

Слизистая оболочка носа была нормальной у 45,6% пациентов, тогда как у 44,1% пациентов слизистая носа была сухой. Только у 10,3% больных отмечалась гиперемия слизистой оболочки носа. Нижние носовые раковины у большинства наших пациентов (44,1%) были бледными, тогда как нормальные у 35,3% и гипертрофированные у 13,2%. Корки были обнаружены только у 7,4% больных в нижних носовых раковинах, хотя в носовой перегородке они встречались почти в двойном процентном соотношении (14,7%) (рис. 2).

Большинство исследованных пациентов (77,9%) имели нормальную носовую перегородку, тогда как наиболее значимым наблюдаемым признаком были корки на носовой перегородке примерно у 14,7% пациентов и, в меньшей степени, искривление носовой перегородки и изъязвления, по 2,9% каждого. Только у одного (1,5%) пациента была перфорация носовой перегородки.

Большинство пациентов не сообщали об истории носовых кровотечений (94,1%). Средний уровень гемоглобина у пациентов без выраженного носового кровотечения составил $10,5 \pm 1,7$ г/дл против $9,2 \pm 1,6$ г/дл у пациентов с носовым кровотечением при значении P более 0,05. Корреляция между носовым кровотечением и всеми параметрами была статистически незначимой, за исключением пола, поскольку ни у одного из наших пациентов мужского пола не

было носового кровотечения во время нашего исследования ($P = 0,034$). Средний уровень концентрации гемоглобина (г/дл) составил 10,4 (диапазон 6,8–15 г/дл).

Обсуждение. У пациентов с уреимией наблюдается кровотокающий диатез, который в первую очередь обусловлен нарушениями гемостаза, в частности дисфункцией тромбоцитов и нарушением взаимодействия тромбоцитов со стенками сосудов. Однако у этих пациентов высока распространенность сердечно-сосудистых и тромботических осложнений, несмотря на сниженную функцию тромбоцитов [2]. Сообщалось о кровотечениях у 40-50% пациентов с ХПН или находящихся на гемодиализе [3]. Исследование, проведенное в больнице, показало, что риск приступов кровотечения увеличивается в два раза у пациентов с почечной недостаточностью [4]. Луцкая И.К. [9] сообщили о длительном в их исследовании время кровотечения составляло более 8 мин, и они объяснили это аномальной агрегацией тромбоцитов и образованием тромбосана В2 и упомянули, что эти изменения частично корректируются после диализа. Постникова Г.А. [10], упомянула, что наиболее распространенным ЛОР-проявлением у пациентов с ХПН, находящихся на диализе, является носовое кровотечение, составляющее около 30%, и у большинства из этих пациентов носовое кровотечение прекратилось сразу после коррекции уровня мочевины в крови. Склонность к кровотечениям можно уменьшить с помощью современных методов диализа и применения эритропоэтина для коррекции анемии [17]. Более того, было показано, что удаление уремических токсинов после гемодиализа улучшает аномалии тромбоцитов, что приводит к снижению риска кровотечения [5]. Эти результаты могут совпадать с нашими выводами, поскольку у наших пациентов наблюдалось носовое кровотечение. У пациентов с прогрессирующей почечной недостаточностью могут наблюдаться клинические проявления, которые поражают как твердые, так и мягкие ткани. Иногда эти проявления могут быть вызваны терапевтическими мерами, которые включают следующее: ограничение жидкости; изменения в рационе питания; побочные эффекты некоторых лекарств, включая гипотензивные, обезболивающие, диуретики, антидепрессанты и противовоспалительные препараты, которые обычно используются у этих пациентов; а также у пациентов, находящихся на диализе и/или трансплантации почки [18]. Одним из таких проявлений со стороны слизистых оболочек является сухость. Садег дехган м Эрет и др. [19] обнаружили, что среднее проявление сухости во рту наблюдается у $\approx 44,02\%$ их пациентов. Сухость во рту при гемодиализе возникает по целому ряду причин, в том числе ограниченное потребление жидкости в промежутках между двумя процедурами диализа [20]. В этом исследовании мы наблюдали, что наиболее распространенными носовыми проявлениями у пациентов с ХПН, находящихся на регулярном диализе, являются сухость слизистой оболочки носа и бледность нижних носовых раковин (по 44,1%).

Мукоцилиарная активность поверхности слизистых оболочек дыхательных путей в значительной степени влияет на ее способность удалять инородные частицы и патогенные микроорганизмы и сохранять поверхность слизистой влажной и свежей. ХПН и гемодиализ приводят к значительному увеличению времени мукоцилиарного клиренса, о чем сообщают Sedaghat A. R. [22]. Кроме того, Sharipov S. S. [23], определили эндогенную грамположительную кокковую инфекцию, в частности *S. aureus*, как наиболее частую причину госпитализации, заболеваемости и смертности среди пациентов с ХПН, находящихся на гемодиализе. Промывание носа может активировать подвижность ресничек и уменьшить бактериальную адгезию, что приводит к увеличению мукоцилиарного клиренса и уменьшению воспалений слизистой оболочки за счет вымывания медиаторов воспаления, корки и других выделений из носа [22]. Вторым распространенным носовым проявлением, обнаруженным в этом исследовании, является образование корок на носовой перегородке (14,7%), затем гипертрофированные нижние носовые раковины (13,2%), и гиперемия слизистой оболочки носа (10,3%). Корки образовались в нижних носовых раковинах у наших пациентов, также было обнаружено изъязвление носовой перегородки. Эти результаты могут быть объяснены исследованием, проведенным Khasanov S. A. и соавт. [19], которые упомянули, что высокий уровень мочевины в среднем 320 мг/100 мл, который выделялся с носовыми выделениями, расщепляется носовыми бактериями, выделяя аммиак, что приводит к химическому риниту, возможной причине от заложенности, изъязвления носа и подслизистых кровоизлияний. У большинства их пациентов слизистая оболочка возвращалась к норме через 3-5 дней после диализа.

Выводы. Современные адекватные методики гемодиализа уменьшают носовые кровотечения у пациентов с хронической почечной недостаточностью. Наиболее частыми ЛОР-проявлениями были сухость слизистой оболочки носа и бледность нижних носовых раковин и, в меньшей степени, корки как на носовой перегородке, так и на нижних носовых раковинах. Частота носовых кровотечений была снижена у пациентов с хронической почечной недостаточностью на регулярном гемодиализе. Изъязвление и перфорация носовой перегородки являются наименее частыми ЛОР-признаками. В нашем исследовании не было зарегистрировано ни одного случая обонятельной нейропатии.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Боймуратов Ш. А. Вопросы выбора подходов хирургического лечения дефектов носа //Авиценна. – 2018. – No 20. – С. 41-44. [Boymuradov ShA. Voprosy vybora podkhodov xirurgicheskogo lecheniya defektov nosa [Issues of choosing approaches for surgical treatment of nasal defects]. Avitsenna [Avicenna]. 2018; 20: 41-44. (In Russ.)].
2. Быкова В. В., Колесников В. Н., Косинова Т. В. Носовые кровотечения при хронической почечной недостаточности // Научный диалог: Вопросы медицины. – 2017. – С. 5-6. [Bykova VV, Kolesnikov VN, Kosinova TV. Nosoviy krvotecheniya pri khronicheskoy pochechnoy nedostatochnosti [Nosebleeds in chronic renal failure]. Nauchnyy dialog: Voprosy meditsiny [Scientific dialogue: Questions of medicine.]. 2017; 5-6. (In Russ.)].
3. Вохидов У.Н., Хамидов Б.Х. Послеоперационное ведение больных после ринохирургических вмешательств //Авиценна. – 2019. – No. 40. – С. 11-13. [Vohidov UN, Khmidov BX. Posleoperatsionniye vedenie bolnix posle rinoxirurgicheskix vmeshatelst [Postoperative management of patients after rhinosurgical interventions]. Avitsenna [Avicenna]. 2019;40: 11-13. (In Russ.)].
4. Джаббаров К. Д. Инородное тело в полости носа: клинические аспекты //Авиценна. – 2020. – No. 56. – С. 24-27. [Djabbarov KD. Inorodnoe telo v polosty nosa: klinicheskie aspekty[Foreign body in the nasal cavity: clinical aspects]. Avitsenna [Avicenna]. 2020;56: 24-27. (In Russ.)].
5. Исмоилов И. И., Каримов О. М., Шамсиев Д. Ф. Результаты исследования мукоцилиарного транспорта носовой полости у больных хроническими риносинуситами //Volgamedscience. – 2021. – С. 359-360. [Ismoilov II, Karimov OM, Shamsiyev DF. Rezultaty issledovaniya mukotsiliarnogo transporta nosovoy polosty u bolnix khronicheskimi rinosinusitami [Results of the study of mucociliary transport of the nasal cavity in patients with chronic rhinosinusitis]. Volgamedscience [Volgamedscience]. 2021; 359-360. (In Russ.)].
6. Каримов О.М., Шамсиев Д. Эффективность комплексной противовоспалительной терапии у больных хроническими гайморитами // Stomatologiya. – 2018. – Т. 1. – No. 3. – С. 90-92. [Karimov OM, Shamsiyev DF. Effektivnost kompleksnoy protivovospalitel'noy terapii u bolnix khronicheskimi gaymoritami [Effectiveness of complex anti-inflammatory therapy in patients with chronic sinusitis] Stomatologiya [Density]. 2018; 1(3): 90-92. (In Russ.)].
7. Карпищенко С. А., Болознева Е. В. Актуальная антибактериальная терапия при воспалительных заболеваниях носа и околоносовых пазух // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, вып.11. – С. 50-56. [Karpishenko SA, Bolozneva EV. Aktual'naya antibakterial'naya terapiya pri vospalitel'nix zabolevaniyax nosa [Topical antibacterial therapy for inflammatory diseases of the nose and paranasal sinuses]. Consilium Medicum. [Consilium Medicum]. 2019; 21(11): 50-56. (In Russ.)].
8. Куницкий В. С., Журова О. Н. Метод селективной эндоваскулярной эмболизации в лечении рецидивирующих носовых кровотечений // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации. – 2017. – С. 208-209. [Kunitskiy VS, Jurova ON. Metod selktivnoy endovaskulyarnoy embolizatsii lechenie retsidiviruyushix nosovykh krvotecheniy [The method of selective endovascular embolization in the treatment of recurrent nosebleeds]. Dostizheniya fundamentalnoy, klinicheskoy meditsiny i farmatsii. [Achievements of fundamental, clinical medicine and pharmacy]. 2017; 208-209. (In Russ.)].
9. Луцкая И. К. Профилактика и лечение заболеваний полости рта у пациентов с почечной патологией // Здравоохранение. – 2015. – No. 4. – С. 40-44. [Lutskaaya IK. Profilaktika i lecheniye zabolevaniy polosti rta u patientsov s pochechnoy patologiyey [Prevention and treatment of oral diseases in patients with renal pathology]. Zravoohraneniye [A Healthcare]. 2015; 4:40-44. (In Russ.)].
10. Постникова Г. А., Симонова О. В., Черемисинов О. В. Успешный опыт лечения терминальной почечной недостаточности у больной гранулематозом Веренера // Трудный пациент. – 2016. – Т. 14, No. 5. – С. 38-41. [Postnikova GA, Symonova OV, Chermisinov OV. Uspeshniy opyt lecheniya terminalnoy pochechnoy nedostatochnosti u bolnoy s granulematozom Vegenera [Successful experience in the treatment of terminal renal failure in a patient with Wegener's granulomatosis]. Trudniy patsient [Difficult patient]. 2016; 14(5):38-41. (In Russ.)].
11. Хасанов У., Вохидов У., Шарипов С. Оценка качества жизни пациентов с лор-патологиями на фоне ринохопатии // Проблемы биологии и медицины. – 2018. – No. 4 (104). – С. 120-122. [Xasanov U, Vohidov U, Sharipov S. Otsenka kachestva jizni patsientov s lor-patologiyami na fone ronxopatii [Assessment of the quality of life of patients with ENT pathologies on the background of ronchopathy]. Problemy biomeditsiny i biologii [Problems of Biology and Medicine]. 2018; 4(104):120-122. (In Russ.)].
12. Чакканова М., Вохидов У., Хасанов У. Современный взгляд на лечение аллергического ринита // Stomatologiya. – 2015. – Т. 1. – No. 3 (61). – С. 135-137. [Chakkanova M, Vohidov U, Xasanov U. Sovremenniy vzglyad na lechenii allergicheskogo rinita [Modern view on the treatment of allergic rhinitis] Stomatologiya [Density]. 2015; 1(3):135-137. (In Russ.)].
13. Шамсиев Д.Ф. Оценка эффективности местного аэрозольного антибиотика при лечении обострения хронического гайморита // Stomatologiya. – 2019. – Т. 1. – No. 1 (74). – С. 75-78. [Shamsiyev DF. Otsenka effektivnosti mestnogo aerezol'nogo antibiotika pri lechenii obostreniya khronicheskogo gaymorita [Evaluation of the effectiveness of a local aerosol antibiotic in the treatment of exacerbation of chronic sinusitis]. Stomatologiya [Density]. 2019; 1(74):75-78. (In Russ.)].
14. Шамсиев Д. Ф. Эффективность местной кортикостероидной терапии в комплексном лечении больных с хроническими полипозными синуситами //Авиценна. – 2021. – No. 79. – С. 4-7. [Shamsiyev DF. Effektivnost mestnoy kortikosteroidnoy terapii v kompleksnom lechenii bolnix s khronicheskimi polipoznymi sinusitami [The effectiveness of local corticosteroid therapy in the complex treatment of patients with chronic polypous sinusitis]. Avitsenna [Avicenna]. 2021; 79:4-7. (In Russ.)].
15. Шамсиев Д. Ф., Вохидов У. Н., Каримов О. М. Современный взгляд на диагностику и лечение хронических воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух // Молодой ученый. – 2018. – No. 5. – С. 84-88. [Shamsiyev DF, Vohidov UN, Karimov OM. Sovremenniy vzglyad na diagnostiku i lechenie vospalitel'nix zabolevaniy nosa i okolonosovykh pazux [A modern view on the diagnosis and treatment of chronic inflammatory diseases of the nose and paranasal sinuses]. Molodoy ucheniy [A young scientist]. 2018; 5:84-88. (In Russ.)].
16. Djuraev JA, Khasanov US. Results of Frequency Analysis Distribution of Polymorphism Rs1800895 592c> A In Il10 Gene among Patients with Chronic Polypoid

- Rhinosinusitis. International Journal Of Medical Science And Clinical Research Studies.2019:1(6);129-134. DOI: 10.5935/0946-5448.20210032
17. Fazlitdinovich SD, Nuridinovich VU, Makhmudovich KO. Functional and morphological features of wound healing process in the mucosa of the nose and maxillar sinuses in patients with chronic inflammatory diseases of paranasal sinuses. European science review. 2018:5(6); 225-228. DOI: 10.1007/BF01463560
 18. Khasanov US, Vokhidov UN, Djuraev JA. State of the nasal cavity in chronic inflammatory diseases of the nose and paranasal sinuses in patients with myocarditis. European science. 2018:9 (41);18-20. DOI:10.1016/j.mpdhp.2010.03.008
 19. Khasanov SA, Asrorov AA, Vokhidov UN. Prevalence of chronic family tonsillitis and its prevention. Vestnik otorinolaringologii. 2006; 4: 38-40. DOI:17152473
 20. Klimek L, Jutel M, Bousquet J. Management of patients with chronic rhinosinusitis during the COVID-19 pandemic- An EAACI position paper. Allergy. 2023:76(3);677-688. DOI:10.1111/all.14629
 21. Saidi T. Exhaled breath analysis using electronic nose and gas chromatography–mass spectrometry for non-invasive diagnosis of chronic kidney disease, diabetes mellitus and healthy subjects. Sensors and actuators. Journal of the chemical science. 2018:5(257);178-188. DOI:10.1016/j.snb.2017.10.178
 22. Sedaghat AR. Chronic rhinosinusitis. Journal of the infections of the ears, nose, throat, and sinuses. 2018:155-168. DOI:29094889
 23. Sharipov SS. Analysis of the Results Polysomnographic Research of Patients with Violations of Nasal Breathing. Annals of the Romanian Society for Cell Biology. 2021: 4374-4377. DOI:10.1371/journal.pone.0231262
 24. Stevens WW. Chronic rhinosinusitis pathogenesis. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2015:136(6);1442-1453. DOI:10.1016/j.jaci.2015.10.009
 25. Taylor DM. Health literacy and patient outcomes in chronic kidney disease: a systematic review. Nephrology Dialysis Transplantation. 2018;(33);1545-1558. DOI: 10.1093/ndt/gfx293
 26. Vokhidov UN. Clinical efficiency of hemostatic drugs in simultane surgical interventions in the nose cavity. International Scientific and Current Research Conferences. 2021: 41-45. DOI: 16686395
 27. Vokhidov N, Nuriddinov K, Vokhidov U. Features of surgical and postoperative medicamental treatment of chronic polypoid rhinosinusitis. International Journal of Pharmaceutical Research.2021: 12(3);4863-4865. DOI: 10.1002/14651858.CD006991.pub2
 28. Vokhidov UN, Shernazarov ON, Yakubdjanov DD, et al. Paralytic Stenosis of the Larynx: Patients Surgical Overview. International Journal of Health Science. 2020: 5(3); 386-392. DOI: 10.53955/jhcls.v2i1.25
 29. Zhang Y. Chronic rhinosinusitis in Asia. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2017:140(5); 1230-1239. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.09.009

COMPARATIVE EVALUATION OF EFFECTIVE RADIATION DOSES IN PATIENTS AND STAFF IN MEDICAL RADIOLOGY

TASTANOVA GULCHEHRA E., ORCID ID: 0000-0003-3521-0107, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Clinical Human Anatomy, Tashkent State Dental Institute, 103 Maxtumkuli Street, Yashnabad district, 100047 Tashkent, Uzbekistan; tel. +99-871-2302073; e-mail: lolita_yunusova@mail.ru, tastanovage@gmail.com

LI MARINA V., ORCID ID: 0000-0001-8533-9852, Dr. sc. med, Associate Professor at the Department of Hygiene and Radiation Safety, Head of the Research Testing Radiological Laboratory Center for Developing Medical Professionals' Vocational Qualifications at the Health Ministry of the Republic of Uzbekistan, 51 Parkent str., 100007 Tashkent, Uzbekistan; e-mail: marina.li@uzliti-en.com

YUNUSKHODJAEV P., ORCID ID: PhD, Associate Professor, Department of Clinical Human Anatomy, Tashkent State Dental Institute, Uzbekistan, 100047, Tashkent, Yashnabad district, 103 Maxtumkuli Street, tel. +99-871-2302073; e-mail: pachlavi_yunus@gmail.com

PARDAEV ANVAR M., ORCID ID: Assistant Professor Department of Medicine of the Faculty of Medicine, Termez University of Economics and Service, 4 Second Farovon Street, Borgi zaval, 190111 Termez, Uzbekistan; e-mail: anvar_pardayev@tues.uz

HAIDAROVA BARNOY I., ORCID ID: Senior Lecturer at the Department of Clinical Human Anatomy, Tashkent State Dental Institute, 103 Maxtumkuli Street, Yashnabad district, 100047 Tashkent, Uzbekistan; tel. +99-871-2302073; e-mail: xaydarova_bi@gmail.com

Abstract. Introduction. The article presents the findings of the study and comparative assessment of radiation doses in patients and personnel in diagnostic medicine using sources of ionizing radiation. Currently, over 2,373 radioactive sources are used in 903 medical institutions of the Republic of Uzbekistan. Therefore, an extremely important task is to assess the patients' and personnel risks related to medical and occupational exposure and to create ways to improve radiation protection in medical radiology at the present stage. **The aim** of the study was to perform a comparative analysis of patients' and staff radiation doses used in conducting diagnostic medical procedures involving the sources of ionizing radiation and radioactive substances. **Materials and Methods.** To achieve the goal and objectives of the research aimed at studying radiation doses, we selected protocols for scanning patients during X-ray diagnostics, nuclear medicine studies in medical institutions, and the results of the individual dosimetry monitoring of personnel. **Results and Discussion.** Our findings showed that medical and occupational exposures are within the low to very low dose range and the risks are low to very low, as well. Not only is medical exposure different from other types, but it also carries risks of "no radiation" or "underexposure" that may be greater than the risks of exposure. Limiting medical exposure to only preventive studies (1 mSv) does not solve the problem of reducing medical exposure risks. The concept of "prevention" includes all those who can be classified as "asymptomatic" patients, which is incorrect. People undergoing preliminary or ongoing professional medical examinations do not match with those at risk undergoing, for example, screening studies. The approaches to them should be different. **Conclusions.** In radiation-hazardous medical institutions, all measures must be taken to ensure radiation safety and protection of personnel, patients, the public, and the environment.

Keywords: effective dose, medical exposure, radiation risks, medical sources of ionizing radiation, radiation diagnostics.

For reference: Tastanova GE, Li MV, Yunuskhodjayev P, Pardayev AM, Khaidarova BI. Comparative evaluation of effective radiation doses in patients and staff in medical radiology. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(Suppl.2): 43-48. DOI:10.20969/VSKM.2023.16(suppl.2).43-48.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНЫХ ДОЗ ОБЛУЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ И ПЕРСОНАЛА В МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ

ТАСТАНОВА ГУЛЧЕХРА ЕШТАЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-3521-0107, PhD, доцент, заведующая кафедрой анатомии, «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Махтумкули, 103, тел. +99-871-2302073; e-mail: lolita_yunusova@mail.ru, tastanovage@gmail.com

ЛИ МАРИНА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0001-8533-9852, докт. мед. наук, доцент кафедры гигиены и радиационной безопасности, руководитель НИИРЛ «Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников МЗ РУз», Узбекистан, 100007, Ташкент, ул. Паркентская, 51; e-mail: marina.li@uzliti-en.com

ЮНУСХОДЖАЕВ ПАХЛАВИ, ORCID ID: канд. мед. наук, доцент кафедры анатомии «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Махтумкули, 103, тел. +99-871-2302073; e-mail: pachlavi_yunus@gmail.com

ПАРДАЕВ АНВАР МИСИРОВИЧ, ORCID ID: ассистент кафедры Медицины медицинского факультета «Термезский университет экономики и сервиса», Узбекистан, 190111, Термез, Борги завал, 2-я улица Фаровон, 4; e-mail: anvar_pardayev@tues.uz

ХАЙДАРОВА БАРНОЙ ИСРАИЛЖАНОВНА, ORCID ID: старш. преподаватель кафедры Анатомии «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Махтумкули, 103, тел. +99-871-2302073; e-mail: xaydarova_bi@gmail.com

Реферат. Введение. В статье представлены результаты научно-исследовательской работы по изучению и сравнительной оценке доз облучения пациентов и персонала в диагностической медицине при использовании источников ионизирующего излучения. В настоящее время в медицинских учреждениях Республики Узбекистан в 903 организациях используется более 2373 радиоактивных источников. Поэтому в современное время чрезвычайно важной задачей является оценка рисков пациентов и персонала при медицинском и профессиональном

облучении с целью создания путей совершенствования радиационной защиты в медицинской радиологии. **Целью исследования** явилось проведение сравнительной оценки доз облучения пациентов и персонала при проведении диагностических медицинских процедур с использованием источников ионизирующего излучения и радиоактивных веществ. **Материал и методы.** Для достижения цели и задач научно-исследовательской работы по изучению доз радиации были выбраны протоколы сканирования больных при общих рентгенологических исследованиях, мультисрезовой спиральной компьютерной томографии, ядерной медицины и результаты индивидуального дозиметрического контроля персонала. **Результаты.** Результаты исследования показали, что диагностическое медицинское и профессиональное облучение людей находится в диапазоне доз от малых до очень малых, а риски - от низких до очень низких. Медицинское облучение отличается от других типов радиационного воздействия не только возможностью облучения выше нормативных значений, но также несет в себе риски «недостаточного облучения», результатом которого является низкая диагностическая информативность. И данные риски по отношению к здоровью пациентов могут превышать радиационные риски. Ограничение медицинского облучения только за счёт превентивных исследований (1 мЗв) не решает проблему снижения рисков медицинского облучения. В понятие «профилактика» входят все лица, которых можно отнести к «бессимптомным» больным, что неверно. Лица, проходящие предварительный или текущий профилактический медицинский осмотр, не соответствуют лицам группы риска, проходящим, например, скрининговые исследования. **Выводы.** В радиационно-опасных медицинских учреждениях должны выполняться все меры по радиационной безопасности и радиационной защите персонала, пациентов, населения и окружающей среды.

Ключевые слова: эффективная доза, медицинское облучение, радиационные риски, медицинские источники ионизирующего излучения, лучевая диагностика.

Для ссылки: Тастанова Г.Е., Ли М.В., Юнусходжаев П., и др. Сравнительная оценка эффективных доз облучения пациентов и персонала в медицинской радиологии // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, Прил. 2. С.43-48. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(suppl.2).43-48.

Introduction. The modern understanding of radiation safety is based on 3 basic principles: standardization, justification, optimization. This triad of principles applies to all cases of human exposure to ionizing radiation (IR): artificial radiation, in normal operation of the ionizing radiation sources, emergency, natural, medical. These options differ significantly in the nature of exposure: dose levels, dose rates, duration, geometry of exposure (total, local, scattered, directional), exposure routes (external, internal). For all cases, the resulting dose is the radiation dose, and for effects below the threshold, the effective dose (ED). In turn, the effective dose is a tool for assessing the damage of radiation exposure – stochastic long-term consequences expressed in radiation-induced cases of oncological and genetic diseases. The risks are calculated and amount to approximately 5.5% per 1 Sv and are applied in accordance with the linear-threshold-free concept of the radiation impact on humans.

At present, it is believed that the concept of risk should be extended to all types of exposure. Based on this model, doses from all types of exposure should be reduced by all available means, regardless of the dose range or exposure type, including medical exposure. However, medical diagnostic radiation exposure cannot be compared to any of the types listed, i.e., neither with technogenic nor with emergency, nor with natural ones. MO is very short-term, mainly in the range of very small or small doses, with relatively high dose rates formed discretely and throughout the individual's life.

The purpose of the study is to conduct a comparative assessment of exposure doses to patients and personnel during diagnostic medical procedures using sources of ionizing radiation and radioactive substances.

Materials and Methods. To achieve the goal and objectives of the research work for studying radiation doses, protocols for scanning patients during X-ray diagnostics, nuclear medicine studies in medical institutions and the results of individual dosimetry monitoring of personnel were selected.

Computed tomographs were equipped with the following reconstruction algorithms:

- Back projection (FBR) – a summative reconstruction method traditionally used in computed tomography;
- Iterative reconstruction (iDose) to improve image quality due to high low-contrast resolution and low noise level (“Brilliance iCT 256”, “Ingeny Core 128”);
- Iterative algorithm of double spaces ClearView with three levels Slight, Standard, Ultra (“NeuViz 16 Essence”);
- Iterative model reconstruction (IMR) method for scanning the head, neck, heart, chest, abdomen, pelvis and limbs (Ingeny Core 128, Optima CT 520); and
- Iterative reconstruction algorithm ASiR-5 (“Revolution Discovery CT”).

To control individual doses of occupational exposure to category A personnel in Uzbekistan, the dosimetric thermoluminescent complex “DOZA-TLD” is used, manufactured by the Doza Research and Production Enterprise (Russian Federation) in 2003. Thermoluminescent reader and DVG software of this complex are located in the radiological laboratory of the Sanitary Service - Epidemiological Well-Being and Public Health of the Republic of Uzbekistan.

Results and Discussion. In Uzbekistan, the most common medical diagnostic research methods using IRS are fluorography, radiography, fluoroscopy, and computed tomography (CT). To date, there is no unified methodology for assessing the medical exposure risks. Various methods are used, but all of them have drawbacks, are either non-applicable for assessing individual risks or difficult to practice. According to international and national safety standards, the patient must be informed about the received radiation doses and risks.

The average effective doses of radiation per procedure were calculated, the results of which are presented in *Figure 1*.

Figure 2 shows the distribution of effective doses for multislice spiral computed tomography.

Significant differences between the samples were detected using the nonparametric Mann-Whitney U test.

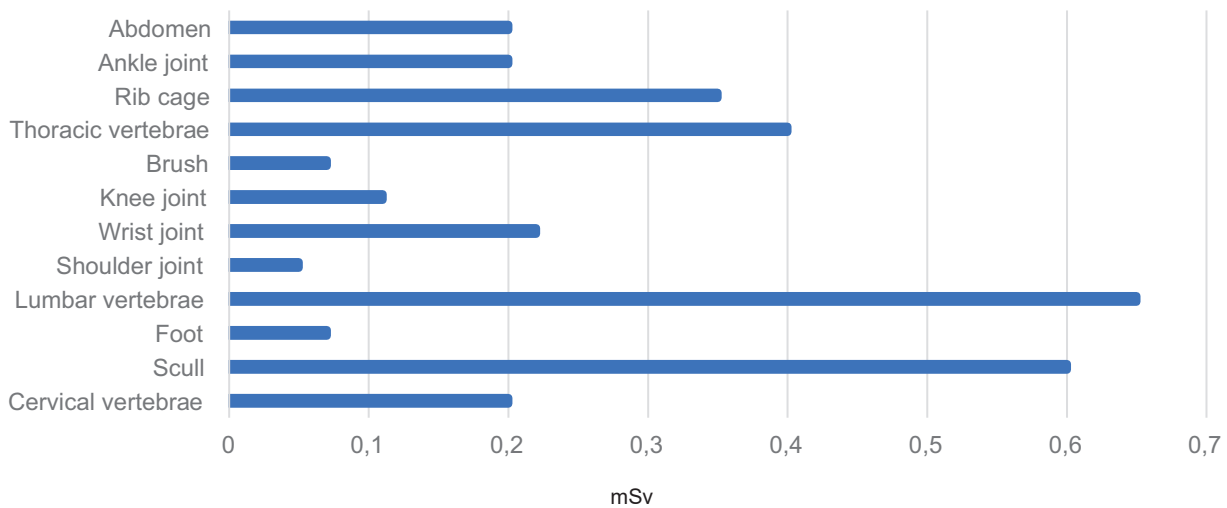


Figure 1. Results of the distribution of average values of effective doses during X-ray examinations
 Рис. 1. Результаты распределения средних значений эффективных доз при рентгенологических исследованиях

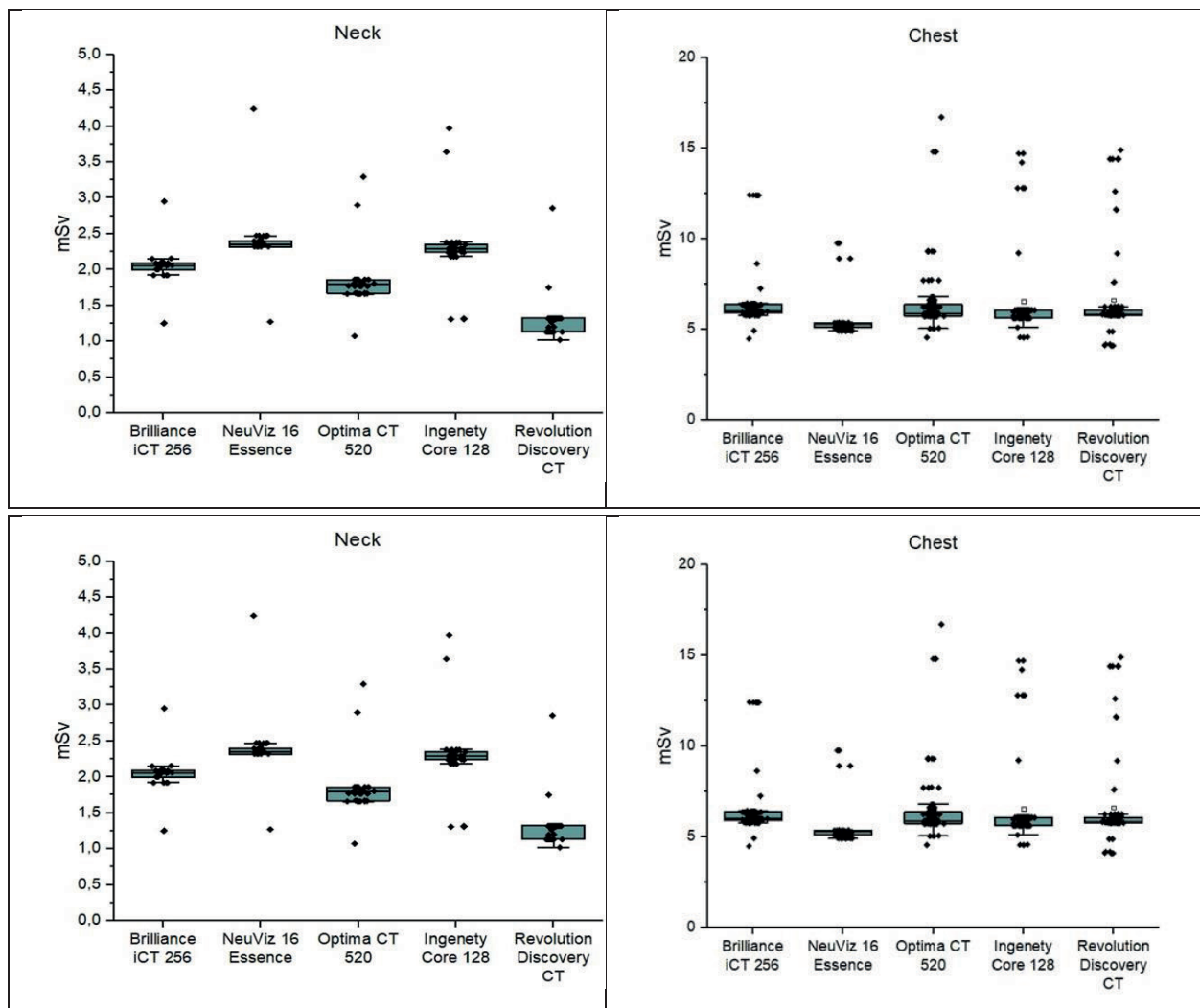


Figure 2. Values of effective doses for different areas of scanning by multislice spiral computed tomography
 Рис. 2. Значения эффективных доз облучения пациентов для различных зон сканирования методом МСКТ

The values obtained of the asymptotic significance in the samples are less than 0.05 ($p < 0.05$), which indicates significant differences between the samples.

Since 2018, 3 medical PET/CT centers have been operating in Uzbekistan, which have their own cyclotrons installed to produce short-lived radionuclide F-18 with a half-life of 109 minutes. Next, a radiopharmaceutical (RPh) labeled with F-18 is produced in the synthesis module: Fluorodeoxyglucose (FDG).

When preparing radiopharmaceutical solutions, an individual approach is used, that is, for each patient the drug is prepared individually before the examination starts, in compliance with all sanitary, hygienic, and anti-epidemic rules and regulations in accordance with the GMP standards. If even minor deviations from the synthesis technology are detected, the PET examination will be canceled and rescheduled to another day to guarantee the safety of people.

Nurses inject FDG in patients intravenously, with the required and calculated activity, and then the patients themselves become the ionizing radiation sources (IRS).

Figure 3 shows the average effective doses in patients during positron emission tomography combined with computed tomography (PET-CT).

In Uzbekistan, nuclear medicine is a priority area in oncology, and an important prerequisite for successful development is the production of radionuclides and radiopharmaceuticals by the Institute of Nuclear Physics at the Academy of Sciences. The main advantage of treatment with radiopharmaceuticals is their local selective effect, unlike chemotherapy. Table 1 presents the results of calculating the average values of effective radiation doses in patients during radioisotope diagnostics using RPh based on radioactive technetium-18.

X-ray diagnostic methods have been and remain widely used in recent decades, although many innovative research techniques have appeared currently. Modern X-ray equipment is also changing for the better; it is becoming more advanced, informative in terms of diagnosis, and safer in terms of radiation doses received by personnel and patients. The results

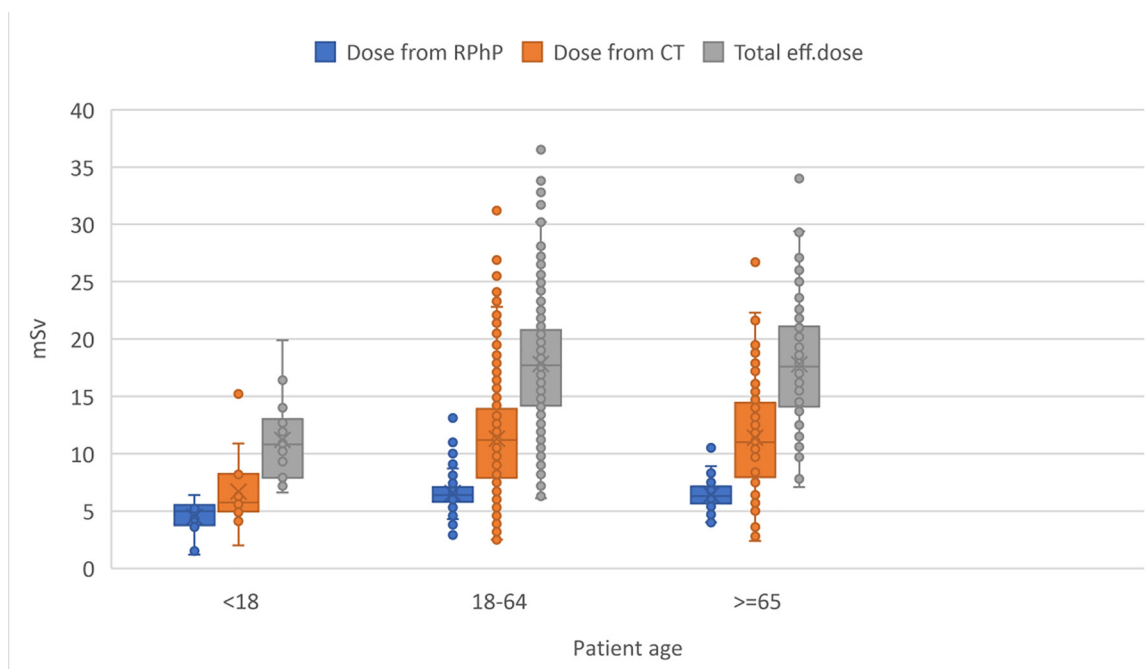


Figure 3. Radiation doses to patients during PET-CT examinations
Рис. 3. Дозы облучения пациентов при проведении ПЭТ-КТ

Average values of effective radiation doses in various organs and systems of patients during radionuclide diagnostics
Средние значения эффективных доз облучения различных органов и систем пациентов при радионуклидной диагностике

Radiopharma-ceutical	Organ/system being examined	Number of patients	Average individual effective doses (mSv)
Technefor	Skeleton	3	4.7±1.8
Pirfotech	Skeleton	973	1.99±0.01
Technetril	parathyroid gland	223	6.25±0.7
Technemag	Kidneys	116	0.7±0.08
Technetium-99 for physical. solution"	Thyroid	2,188	0.29±0.03
Total:		3,503	

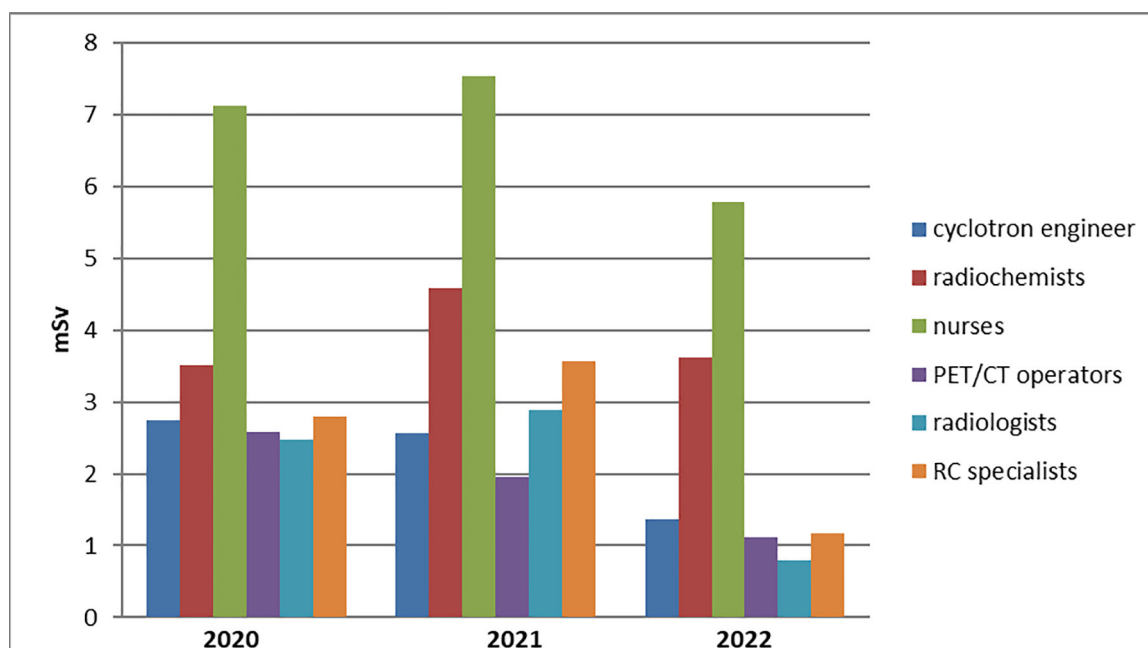


Figure 4. Average values of annual effective radiation doses for workers at nuclear medicine medical centers for 2020–2022

Рис. 4. Средние значения годовых эффективных доз облучения работников медицинских центров ядерной медицины за 2020–2022 гг.

of the study of individual radiation doses in personnel from ionizing radiation generators were within the range of 1.55–2.27 mSv per year.

Figure 4 shows the average values of annual effective radiation doses in personnel at PET/CT medical centers in 2020–2022.

The study results showed that medical and occupational exposures are in the low to very low dose range and the risks are low to very low. Not only is medical exposure different from other types, but it also carries risks of “no radiation” or “underexposure” that may be greater than the risks of exposure. Limiting medical exposure to only preventive studies (1 mSv) does not solve the problem of reducing medical exposure risks. The concept of “prevention” includes all persons who can be classified as “asymptomatic” patients, which is incorrect. Persons undergoing preliminary or ongoing professional medical examinations do not correspond to persons at risk undergoing, for example, screening studies. The approaches to them should be different.

Conclusions. When carrying out diagnostic medical procedures using sources of ionizing radiation and radioactive substances, patients receive the highest doses of radiation during multislice spiral computed tomography. Personnel receive the highest radiation doses when working in direct contact with open radiopharmaceuticals in nuclear medicine. Therefore, at radiation-hazardous medical facilities, all measures must be taken to ensure radiation safety and protection of personnel, patients, the population, and the environment.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Samei E, Pelc NJ. Computed Tomography: Approaches, Applications, and Operations. Springer. 2020;469.
2. International Atomic Energy Agency. IAEA human health series № 19: Quality Assurance Programme for Computed Tomography: Diagnostic and Therapy Applications. IAEA: Vienna. 2012; 192. DOI: 978-92-0-128910-0
3. Berkovich GV, Chipiga LA, Vodovatov AV, Trufanov GE. Comparison of different approaches to assessing the diagnostic quality of chest computed tomography. Radiation diagnostics and therapy. 2020; 11(3): 44-55. DOI: 22328/2079-5343-2020-11-3-44-55
4. Berkovich GV, Chipiga LA, Vodovatov AV, Silin AYU, Karatetsky AA, Trufanov GE. Optimization of a low-dose protocol for scanning the chest organs in the diagnosis of ground-glass lesions using iterative reconstruction algorithms. Radiation diagnostics and therapy. 2019; 10 (4): 20-32. DOI: 10.22328/2079-5343-2019-10-4-20-32
5. Kotlyarov PM, Sergeev NI, Solodkiy VA, Soldatov DG. Multislice computed tomography in the early diagnosis of pneumonia caused by SARS-CoV-2. Russian Pulmonology Journal. 2020; 30 (5): 561-568. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-561-568
6. Kotlyarov PM. Post-processing of multislice computed tomography data in the refined diagnosis of pathological changes in diffuse lung diseases. Pulmonology. 2017; 27 (4): 472–477. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-472-477
7. Kotlyarov PM, Yudin AL, Georgiadi SG. Differential X-ray diagnosis of diffuse lung diseases. Part 2: Medical Imaging. 2004; (1): 34–40.

8. Marusina MYa, Kaznacheeva AO. Modern types of tomography. Tutorial. St. Petersburg: St. Petersburg State University ITMO; 2006. 132 p.
9. European Commission. Radiation protection № 180 part, 1/2. Medical Radiation Exposure of the European Population. European Commission: Luxembourg; 2014. 181 p.
10. OECD Indicators. Health at a Glance 2019: OECD Indicators, OECD Publishing. Paris; 2019. 243 p.
11. Sources and effects of ionizing radiation. UNSCEAR Report 2008; 1: 32-34.
12. Golikov VYu, Chipiga LA, Vodovатов AV, Sarycheva SS. Additions and changes in the assessment of effective doses of external radiation to patients in medical research. Radiation hygiene. 2019; 12(43):49-64. DOI: 10.21514/1998-426X-2019-12-3-120-132
13. Kashcheev VV, Pryakhin EA. Medical diagnostic radiation: the problem of radiation safety. Radiation and risk. 2018; 27(4):49–64. DOI: 10.21870/0131-3878-2018-27-4-49-64
14. Mattson S. Need for individual cancer risk estimates in X-ray and nuclear medicine imaging. Radiation Protection Dosimetry. 2016; 169 (1): 11-16. DOI: 10.1093/rpd/ncw034
15. Golikov VYu. Assessment of the risks of medical exposure based on radiation-hygienic certification data in the constituent entities of the Russian Federation. Radiation hygiene. 2015; 8 (4): 4–6.
16. Druzhinina PS, Chipiga LA, Ryzhkov SA, Vodovатов AV, Berkovich GV. Modern approaches to ensuring the quality of diagnostics in computed tomography. Radiation hygiene. 2021; 14(1):17-33. DOI: 10.21514/1998-426X-2021-14-1-17-33
17. Chipiga L.A. Comparison of calculation methods for determining effective and organ doses in patients during computed tomography studies. Radiation hygiene. 2017; 10(1): 56-64. DOI: 10.21514/1998-426X-2017-10-1-56-64
18. American Association of Physicists in Medicine. Performance of Evaluation of Computed Tomography Systems // The report of AAPM N233. 2019. 71 p.

МРТ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ СРЕДНЕЙ ЗОНЫ ЛИЦА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

ХОДЖИБЕКОВА ЮЛДУЗ МАРАТОВНА, ORCID ID: 0000-0002-0058-5905, докт. мед. наук, профессор кафедры онкологии и медицинской радиологии, «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Таракиёт, 103, e-mail: lolita_yunusova@mail.ru

ЮНУСОВА ЛАЛИТА РИНАТОВНА, ORCID ID: 0000-0002-7807-9463, канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии и медицинской радиологии, «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Таракиёт, 103, e-mail: lolita_yunusova@mail.ru

АМОНУЛЛОВ РУСТАМ АЗИМЖОНОВИЧ, ORCID ID: 0009-0006-6501-9273, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой детской челюстно-лицевой хирургии, «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Таракиёт, 103, e-mail: lolita_yunusova@mail.ru

ИКРАМОВ ГАЙРАТ ОЛИМОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-5772-8938, канд. мед. наук, доцент кафедры детской челюстно-лицевой хирургии, «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Таракиёт, 103, e-mail: lolita_yunusova@mail.ru

Реферат. Введение. Рино-орбито-церебральный мукормикоз – это ангиоинвазивная инфекция, вызывается нитевидными грибами семейства Mucoraceae. Были предложены многочисленные факторы, определяющие развитие мукормикоза на фоне COVID-19. Предрасполагающие факторы включают неконтролируемый диабет, гематологические злокачественные новообразования, трансплантацию солидных органов и стволовых клеток, прием кортикостероидов и ослабленный иммунитет. **Целью исследования** явилось изучение признаков томографической визуализации рино-офтальмо-церебрального мукормикоза. **Материал и методы.** Проведено ретроспективное исследование результатов компьютерной и/или магнитно-резонансной томографии 120 пациентов, у которых был диагностирован мукормикоз, ассоциированный с COVID-19. **Результаты и обсуждение.** Результаты визуализации рино-офтальмо-церебрального мукормикоза, связанные с COVID-19, используя адаптированную упрощенную (трехэтапную) систему стадирования, которую можно легко применять в повседневной практике и которая помогает стандартизировать и улучшить коммуникацию между радиологами и клиницистами. Тяжесть заболевания варьирует от изолированного поражения придаточных пазух носа до обширного поражения головного мозга. Клинические исходы у пациентов с COVID-19 с рино-офтальмо-церебральным мукормикозом постепенно увеличиваются в зависимости от степени тяжести при визуализации. **Выводы.** Ранняя диагностика мукормикоза имеет решающее значение, поскольку визуализация играет ключевую роль в стадировании процесса заболевания и оценке вовлечения более глубоких структур, которые могут быть неочевидны клинически. Хотя полезны как компьютерная томография, так и магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томография с контрастным усилением является предпочтительным исследованием, так как помогает определить степень распространенности заболевания, особенно в отношении глубокого распространения в челюстно-лицевую область и головной мозг.

Ключевые слова: мукормикоз, КТ, МРТ, COVID-19, остеомиелит.

Для ссылки: Ходжибекова Ю.М., Юнусова Л.Р., Амонуллоев Р.А., Икрамов Г.А. МРТ визуализация осложнений средней зоны лица у пациентов перенесших COVID-19 // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, Прил.2. – С.49-54. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(suppl.2).49-54.

MRI IMAGING OF MIDFACE COMPLICATIONS IN POST-COVID-19 PATIENTS

KHODJIBEKOVA YULDUZ M., ORCID ID: 0000-0002-0058-5905, Dr. sc. med., Professor at the Department of Oncology and Medical Radiology, Tashkent State Dental Institute, 103 Maxtumkuli Street, Yashnabad District, 100047 Tashkent, Uzbekistan; tel.: +99-871-2302073

YUNUSOVA LALITA R., ORCID ID: 0000-0002-7807-9463, PhD, Associate Professor at the Department of Oncology and Medical Radiology, Tashkent State Dental Institute, 103 Maxtumkuli Street, Yashnabad District, 100047 Tashkent, Uzbekistan; tel.: +99-871-2302073; e-mail: lolita_yunusova@mail.ru

AMONULLOEV RUSTAM A., ORCID ID: 0009-0006-6501-9273, Dr. sc. med., Professor, Head of the Department of Pediatric Maxillofacial Surgery, Tashkent State Dental Institute, 103 Maxtumkuli Street, Yashnabad District, 100047 Tashkent, Uzbekistan; tel.: +99-871-2302073

IKRAMOV GAYRAT O., ORCID ID: 0000-0002-5772-8938, Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Pediatric Maxillofacial Surgery, 103 Maxtumkuli Street, Yashnabad District, 100047 Tashkent, Uzbekistan; tel.: +99-871-2302073

Abstract. Introduction. Rhino-orbito-cerebral mucormycosis is an angio-invasive infection caused by filamentous fungi of the Mucoraceae family. Numerous factors were proposed determining mucormycosis against the COVID-19 background. Predisposing factors include uncontrolled diabetes, hematological malignancies, transplantation of solid organs and stem cells, corticosteroids, and weakened immunity. **Aim** of the study was to investigate the tomographic signs of rhino-cerebral mucormycosis. **Materials and Methods.** A retrospective study of CT and/or MRI images of 120 patients was conducted, who have been diagnosed with COVID-19 associated with mucormycosis, based on histopathology and/or seeding. **Results and Discussion.** Imaging findings of rhino-orbito-cerebral mucormycosis associated with COVID-19 using an adapted simplified (three-stage) staging system that can be easily applied to everyday practice and helps standardize and improve communication between radiologists and clinicians. The severity

of the disease varies from isolated lesions of the paranasal sinuses to extensive brain damage. Clinical outcomes in patients with COVID-19 with rhino-orbito-cerebral mucormycosis gradually increase depending on the severity of imaging. **Conclusions.** Early diagnosis of mucormycosis is crucial because visualization is essential at staging the disease and assessing the involvement of deeper structures that may be clinically unmanifest. Although both CT and MRI are useful, contrast-enhanced MRI is the method of choice and helps determine the extent of the disease, especially with respect to the deep spread in the maxillofacial region and brain.

Keywords: COVID-19, MRI, CT, osteomyelitis, mucormycosis.

For reference: Khodjibekova YuM, Yunusova LR, Ammonulloev RA, Ikramov GA. MRI imaging of midface complications in post-COVID-19 patients. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2023; 16(Suppl.2):49-54. DOI:10.20969/VSKM.2023.16(suppl.2).49-54.

Введение. COVID-19 имеет различные признаки и симптомы, но часто включает лихорадку, кашель, головную боль, гипоксию, тромбоэмболические нарушения, утомляемость, одышку, диарею, аносмию и агевзию [1,2].

Рино-орбито-церебральный мукормикоз (РОЦМ) приобрел масштабы эпидемии, вызвав новую проблему для здравоохранения Средней Азии. Рино-орбито-церебральный мукормикоз – это ангиоинвазивная инфекция, вызывается нитевидными грибами семейства *Mucogaseae*. Были предложены многочисленные факторы, определяющие рино-орбито-церебральный мукормикоз на фоне COVID-19. Предрасполагающие факторы включают неконтролируемый диабет, гематологические злокачественные новообразования, трансплантацию солидных органов и стволовых клеток, прием кортикостероидов и ослабленный иммунитет [3,4,5]. Во время пандемии COVID-19 в Центральной Азии значительно возросло число пациентов с мукормикозом. Сочетание нового тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом 2, наряду с ранним и чрезмерным использованием стероидов/моноклональных антител и антибиотиков широкого спектра действия может быть основными факторами состояний, приводящих к нарушению иммунной регуляции [6,7]. Рино-орбито-церебральный мукормикоз преимущественно наблюдается у пациентов с диабетом/преддиабетом, у которых инфекция COVID-19 увеличивает риск осложнений и летальности. Патогенез развития мукормикоза при инфекции COVID-19 многофакторный. Клинические признаки включают заложенность носа, носовое кровотечение, выделения из носа, отек лица, лицевую и/или орбитальную боль, усиливающуюся головную боль, проптоз, внезапную потерю зрения, парестезию лица, внезапный птоз, диплопию, паралич лицевого нерва, лихорадку, паралич и очаговые судороги [8]. Раннее выявление и лечение имеют решающее значение для улучшения исхода, что подтверждается худшими клиническими исходами у пациентов с более высокими стадиями визуализации. Компьютерная томография (КТ) при рино-орбито-церебральном мукормикозе играет относительно меньшую роль по сравнению с магнитно-резонансной томографией (МРТ), которая в целом обладает лучшим разрешением мягких тканей для оценки распространения заболевания [9].

МРТ с контрастным усилением играет жизненно важную роль как в диагностике, так и в прогнозировании. Из-за превосходного пространственного

разрешения и контрастности мягких тканей МРТ является предпочтительным методом визуализации для оценки внутриорбитального расширения, расширения основания черепа, поражения менингеальной области, паренхимы головного мозга, периневральной и ангиоинвазивной инвазии [10,11]. Mazza и соавт. разработали наглядный обзор мукормикоза от начала до сосудистых осложнений, предложив трехступенчатую систему оценки степени поражения [4]. Таким образом, 3 стадии прогрессирующего вовлечения включают в себя: синоназальное, орбитальное и внутричерепное вовлечение [12]. В рамках этого межведомственного исследования мы намерены выделить признаки томографической визуализации рино-офтальмо-церебрального мукормикоза, которые связаны с COVID-19. В качестве вторичной конечной точки мы стремимся найти возможные ассоциации с другими клинико-демографическими переменными.

Целью исследования явилось изучение признаков томографической визуализации рино-офтальмо-церебрального мукормикоза.

Материал и методы. Мы провели ретроспективное исследование изображений компьютерной томографии и/или магнитно-резонансной томографии 120 пациентов, у которых был диагностирован COVID-19, ассоциированный с мукормикозом на основании гистопатологии и/или посева. Было получено разрешение учреждения на сбор изображений и основных клинических данных. Всем пациентам проведена компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография с контрастированием или без него, в зависимости от клинического состояния пациента и консенсусного решения команды лечащих врачей. Визуализация оценена и проведена опытными нейрорадиологами независимо друг от друга.

Пациенты либо имели активную инфекцию COVID-19, либо недавно вылечились от инфекции COVID-19 с интервалом в 3-30 дней. Случаи заболевания были объединены из 4 различных центров медицинской помощи в городе Ташкент (Узбекистан), во время второй волны COVID-19 в мае 2021 года. Помимо визуализации также были собраны другие важные клинические данные, включая статус диабета, прием стероидов или других иммуномодуляторов, дополнительный кислород, интервал между COVID-19 и диагностикой мукормикоза, лечение и исход. Была принята простая трехступенчатая система классификации, которая легла в основу нашей работы. Протокол исследования был одобрен

локальным этическим комитетом центра. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Нами была использована трехступенчатая система классификации, предложенная Mazzali et al., для анализа лучевой визуализации при рино-офтальмо-церебральном мукормикозе (таблица 1).

Данные были собраны в электронной таблице Excel (Microsoft, Redmond, Washington, USA). Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения R (version 3.1.3; The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Непараметрический критерий Краскела–Уоллиса был использован для группового сравнения непрерывных переменных. Тест С2 использовался для порядковых переменных.

Результаты и обсуждение. В исследование было включено 120 случаев (средний возраст =55,1 года; соотношение мужчин и женщин: 67:53; стадия 1, n = 37; стадия 2, n =39; стадия 3, n = 44). В 71% случаев у пациентов был выявлен диабет (n = 85). Системные стероиды были назначены 59,1%

(n=71), в то время как 50% (n=60) пациентов получали дополнительный кислород. Большинство из них подверглись хирургическому вмешательству. Шестьдесят два испытуемых (51%) показали клиническое улучшение после терапии, в то время как 58 в конечном итоге скончались от болезни.

Не было отмечено статистически значимой разницы в средней продолжительности (в днях) между диагнозом COVID-19 и РОЦМ в 3 подгруппах пациентов, прошедших визуализацию (P=0,86). Непараметрический Критерий Краскела – Уоллиса не выявил значимой связи между употреблением стероидов (P=0,53), диабетом (P=0,74) или приемом кислородных добавок (P=0,12) с более высокими стадиями визуализации, также не было заметной связи между вышеупомянутыми переменными и клиническими исходами. Как и предполагалось, наблюдалась значительная корреляция более высоких стадий визуализации с плохими клиническими исходами (P=0,0003). В таблице 2 представлены результаты визуализации, а на рисунках 1,2 важные результаты визуализации соответственно.

Таблица 1

Стадии рино-офтальмо-церебрального мукормикоза

Table 1

Proposed Staging of rhino-orbital-cerebral mucormycosis

СТАДИИ РИНО-ОФТАЛЬМО-ЦЕРЕБРАЛЬНОГО МУКОРМИКОЗА	
Стадия 1: Вовлечение придаточных пазух носа.	1A: Поражение одной пазухи носа и прилегающей средней носовой раковины. 1B: Поражение >1 прилегающей пазухи и/или носовой раковины 1C: Двухстороннее поражение придаточных пазух носа
Стадия 2: Вовлечение орбиты	2A: Вовлечение только медиального и/или нижнего отделов орбиты. 2B: Диффузное одностороннее поражение орбиты со зрительным нервом или/без него, носослезным протоком и поражением сосудов. 2C: Двустороннее вовлечение орбиты.
Стадия 3: Поражение центральной нервной системы	3A: Вовлечение пахименингеальных оболочек, решетчатой пластинки, кавернозного синуса/пещеры Меккеля. 3B: Поражение сосудов (инфаркт/ кровотечение)/ периневральное распространение и поражение основания черепа. 3C: Лептоменингит, церебрит или образование абсцесса - очаговое или диффузное поражение - рино-офтальмо-церебральный мукормикоз

Таблица 2

Результаты визуализации рино-офтальмо-церебрального мукормикоза

Table 2

Results of visualization of rhino-orbital-cerebral mucormycosis

Ключевые признаки визуализации на МРТ при рино-офтальмо-церебральном мукормикозе	
Признак/Вовлеченная структура	Распространенность
Признак "черной носовой раковины"	120 (100%)
Воспаление придаточных пазух носа	120 (100%)
Вовлечение верхушки орбиты	48 (40%)
Ишемическая оптическая нейропатия	12 (10%)
Поражение основания черепа	25 (20.8%)
Поражение кавернозного синуса/пахименингеальной области	32 (26.6%)
Вовлечение пещеры Меккеля	26 (21.6%)
Лептоменингит	17 (14.1%)
Неинкапсулированный очаг инфекционного поражения мозга (церебрит)	12 (10%)
Внутричерепной абсцесс	5 (4.1%)
Периневральное распространение	29 (24.1%)
Ишемический инсульт	10 (8.3%)
Субарахноидальное кровоизлияние, разрыв аневризмы	28 (23.3%)
Распространение инфекционного процесса в ствол головного мозга	5 (4.1%)

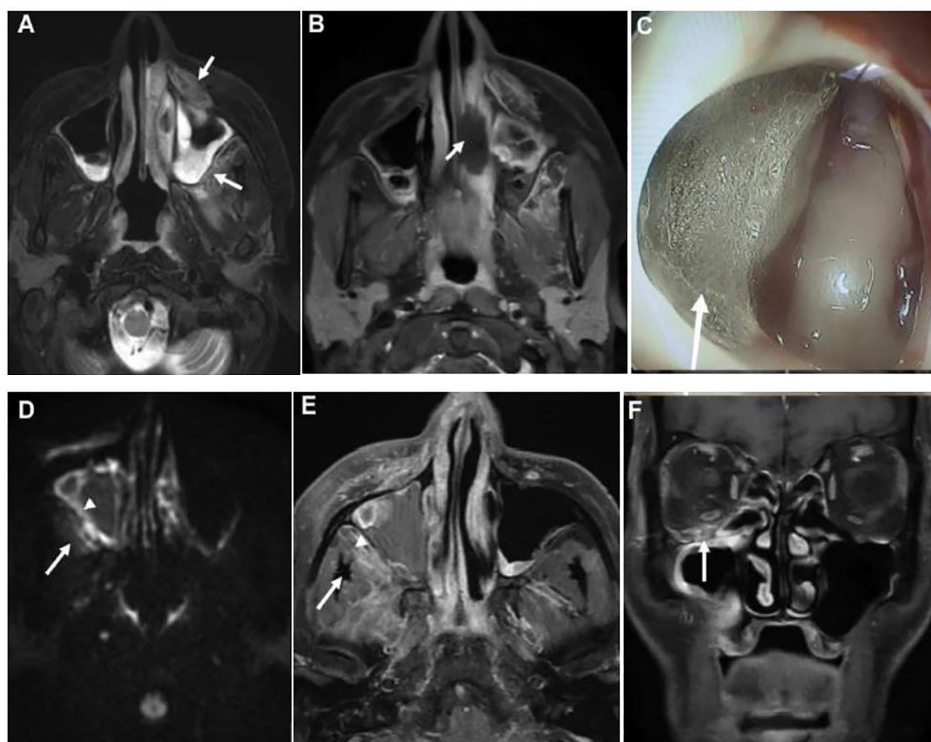


Рисунок 1. Ключевые особенности визуализации заболевания 1-й стадии.

- (А) Аксиальное Т2-взвешенное изображение с подавлением жира, показывающее ранние признаки 1-й стадии РОЦМ.
 (Б) Аксиальное Т1-взвешенное (fat-saturated) постконтрастное изображение - признак "черной носовой раковины".
 (С) Изображение при эндоскопии носа. (D) Диффузно взвешенное изображение. (E) Аксиальное Т1W (fat-saturated) постконтрастное изображение. (F) Коронарное Т1W (fat-saturated) постконтрастное изображение.

Figure 1. Key imaging features of stage 1 disease.

- (A) Axial T2-weighted fat-suppressed image showing early signs of stage 1 rhino-orbital-cerebral mucormycosis. (B) Axial T1-weighted (T1W) fat-saturated postcontrast image - "black turbinate" sign. (C) Nasal endoscopy image. (D) Axial diffusion-weighted image. (E) Axial T1W fat-saturated postcontrast image. (F) Coronal T1W fat-saturated postcontrast image.

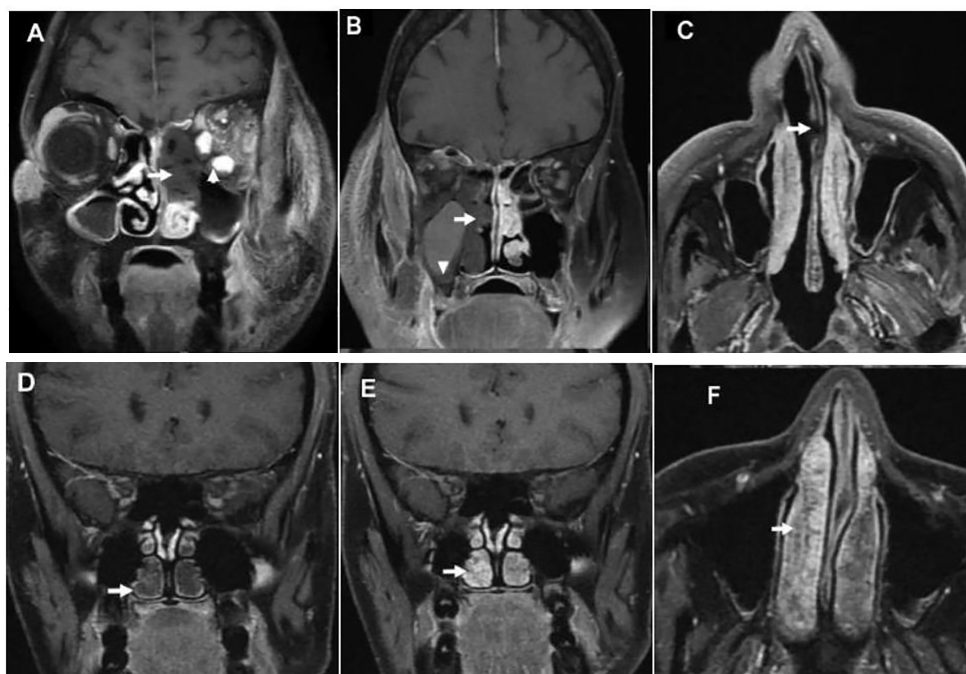


Рисунок 2. Основные особенности визуализации у 3 разных пациентов, демонстрирующие различную степень поражения носовой раковины и носовой перегородки. В верхнем ряду показано 3 типичные случаи проявления признака "черной носовой раковины" (А, В) и поражения носовой перегородки (С), а нижний ряд представляет гипертрофию носовой раковины у контрольных пациентов, не входящих в исследуемую когорту (D, E, F).

- Figure 2. Key imaging features in from 3 different patients showing varying degree of nasal turbinate and nasal septum involvement. The top row is showing 3 representative cases of the "black turbinate" sign (A, B) and nasal septal involvement (C), and the bottom row is representing benign turbinate hypertrophy from control patients outside the study cohort (D, E, F).

Обсуждение. В нашем исследовании развитию мукормикоза во всех случаях предшествовала коронавирусная инфекция. Результаты исследования можно резюмировать следующим образом: тяжесть заболевания варьировалась от изолированного поражения придаточных пазух носа до обширного поражения головного мозга. Тяжесть заболевания при визуализации показала корреляцию с клиническими исходами. Предполагаемые переменные, модифицирующие заболевание, такие как диабет и использование стероидов, которые были выявлены в предыдущих работах, были отмечены с аналогичным преобладанием в нашем исследовании [1,2]. Средний возраст пациентов был относительно высоким, с преобладанием мужчин. Демографические характеристики, о которых мы сообщаем с точки зрения возрастной группы и распределения по полу населения, участвующего в нашем исследовании, аналогичны тем, которые были отмечены в недавнем прошлом на индийском субконтиненте [3]. Не было отмечено никакой другой значимой связи между какими-либо клиническими переменными, стадиями визуализации и клиническими исходами. У 62 (51%) пациентов было проведено хирургическое лечение, 58 (49%) пациентов в конечном итоге скончались от своей болезни. Особенности визуализации, которые коррелируют с клиническими исходами, могут быть выяснены с помощью трехэтапной системы, адаптированной в исследовании для принятия взвешенных клинических решений. Следует отметить, что эта система также учитывает патогенетические механизмы, участвующие в прогрессировании [4]. На первой стадии заболевание характеризуется поражением полости носа и околоносовых пазух (таблица 1). Ранними признаками инвазивного синусита являются потеря жировых отложений в периантральной области и отсутствие гипертрофии носовых раковин, носовой перегородки и неба [5]. Отсутствие гипертрофии носовых раковин при контрастировании исследование называется признаком “черной носовой раковины” и указывает на инфаркт ткани [6]. Его следует отличать от доброкачественной гипертрофии носовой раковины, при которой наблюдается увеличение слизистой оболочки при немедленном сканировании с последующим постепенным полным увеличением на отсроченных изображениях [7]. Грибковые элементы в придаточных пазухах носа рассматриваются как гипоинтенсивность на T2 взвешанном изображении из-за железа и других минералов, в отличие от сигнала гиперинтенсивности о незначительном утолщении слизистой оболочки [8]. Крыловидно-небная ямка имеет обширные связи с глубокими отделами лица и придаточными пазухами носа, и ее вовлечение облегчает распространение на глубокие ткани шеи, глазницу и головной мозг. Вторичный кожный мукормикоз проявляется воспалительными изменениями в мягких тканях лица, которые наблюдаются в большинстве наших случаев. Едва заметные признаки костной эрозии могут быть видны на компьютерной томографии, но на ранней стадии заболевания это может быть совершенно нормально. При второй стадии вовлекается орбита, что приводит к рас-

пространению заболевания на глазничные мышцы и инфраорбитальную жировую клетчатку с образованием поднадкостничного абсцесса у некоторых пациентов. По мере прогрессирования заболевания появляются другие признаки, такие как утолщение оболочки зрительного нерва, может быть отмечено вовлечение верхушки орбиты и увеличенной верхней глазничной вены с тромбозом/без него. В случае потери зрения может наблюдаться ограничение диффузии зрительного нерва, что указывает на ишемию зрительного нерва, и это еще один показатель неблагоприятного исхода. Поражение основания черепа и центральной нервной системы указывает на третью стадию заболевания. Очаговое утолщение и увеличение пахименингеальной области, в основном затрагивающее переднюю и среднюю черепные ямки вдоль передне-нижней височной выпуклости и боковой стенки кавернозного синуса. Остеомиелит основания черепа проявляется отеком костного мозга и эрозиями костей. Периневральная инвазия, наблюдаемая в значительном количестве случаев в нашей исследуемой когорте, может быть недооцененной. Возможно распространение на нервы через *vasa nervorum*, и более позднее исследование показали высокое сродство тисог к рецептору эпителиального фактора роста и внеклеточным матриксам в базальных мембранах, в частности к специфическому ламинину и коллагену 4-го типа, которые в избытке содержатся в периферических нервах [9,10]. Периневральное распространение рассматривается как увеличение и переменное усиление черепно-мозговых нервов, особенно тройничного нерва, либо в цистернальной части, либо внутри отверстия или канала [11]. Заболевание также может распространяться непосредственно в переднюю черепную ямку через решетчатую пластинку. Поражение пещеры Меккеля отчетливо проявляется на T2-взвешенной визуализации в виде гипоинтенсивного или нечеткого сигнала. Изолированный паралич шестого черепного нерва при отсутствии других невропатий указывает на преобладающий инфекционный процесс основания черепа [12]. Большая вероятность неблагоприятных исходов, связанных с внутричерепным поражением, подразумевает, что необходимы тщательные усилия для выявления едва заметных признаков внутричерепного распространения на ранних стадиях заболевания, что может позволить своевременно начать соответствующее лечение.

Выводы. Результаты визуализации рино-офтальмо-церебрального мукормикоза, связанные с COVID-19, используя адаптированную упрощенную (трехэтапную) систему стадирования, которую можно легко применять в повседневной практике и которая помогает стандартизировать и улучшить коммуникацию между радиологами и клиницистами. Тяжесть заболевания варьирует от изолированного поражения придаточных пазух носа до обширного поражения головного мозга. Клинические исходы у пациентов с COVID-19 с РОЦМ постепенно увеличиваются в зависимости от степени тяжести при визуализации. Это быстро развивающаяся инфекция с высокой заболеваемостью и смертностью;

следовательно, ранняя диагностика РОЦМ имеет решающее значение, поскольку визуализация играет ключевую роль в стадировании процесса заболевания и оценке вовлечения более глубоких структур, которые могут быть неочевидны клинически. Хотя полезны как КТ, так и МРТ, МРТ с контрастным усилением является предпочтительным исследованием и помогает определить степень распространенности заболевания, особенно в отношении глубокого распространения челюстно-лицевую область, головной мозг.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Юнусова Л.Р., Икрамов Г.О., Халманов Б.А., Суванов К.Ж. МСКТ диагностика остеомиелита верхней челюсти у пациентов перенесших COVID-19 // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т.15, вып.5. – С.81-85. [Yunusova LR, Ikramov GO, Halmanov BA, Suvonov KJ. MSKT diagnostika osteomielifita verhnej chelyusti u pacientov perenessih COVID-19 [MSCT diagnosis of osteomyelitis of the upper jaw, in patients who underwent COVID-19]. Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny [Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2022; (15)5:81-85. DOI:10.20969/VSKM.2022.15(5).81-85
2. Yunusova LR, Khodjibekova YuM. Visualization of complications of the middle zone of the person who underwent Covid-19. Pediatrics scientific and practical journal. 2021; 6: 25-31.
3. Mehta S, Pandey A. Rhino-orbital mucormycosis associated with COVID-19. Cureus. 2020;12. DOI: 10.7759/cureus.10726
4. Mazzai L, Anglani M, Giraudo C, et al. Imaging features of rhinocerebral mucormycosis: from onset to vascular complications. Acta Radiol. 2022;63:232-244. DOI: 10.1177/0284185120988828
5. Sarkar S, Gokhale T, Choudhury SS, Deb AK. COVID-19 and orbital mucormycosis. Indian J Ophthalmol. 2021;69:1002-1004. DOI: 10.4103/ijo.IJO_3763_20
6. Singh AK, Singh R, Joshi SR, Misra A. Mucormycosis in COVID-19: a systematic review of cases reported worldwide and in India. Diabetes Metab Syndr. 2021;15:102146. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.05.019
7. Safder S, Carpenter JS, Roberts TD, Bailey N. The "black turbinate" sign: an early MR imaging finding of nasal mucormycosis. Am J Neuroradiol. 2010;31:771-774. DOI: https://doi.org/10.3174/ajnr.A1808
8. Han Q, Escott EJ. The Black Turbinate Sign, A potential diagnostic pitfall: evaluation of the normal enhancement patterns of the nasal turbinates. Am J Neuroradiol. 2019;40:855-861. DOI: 10.3174/ajnr.A6037
9. Indiran V. "Guitar pick sign" on MRI. Indian J Ophthalmol. 2019;67:1737. DOI: 10.4103/ijo.IJO_404_19
10. Hassan MIA, Voigt K. Pathogenicity patterns of mucormycosis: epidemiology, interaction with immune cells and virulence factors. Med Mycol. 2019;57(suppl_2):S245-S256. DOI: 10.1093/mmy/myz011
11. Parsi K, Itgampalli RK, Vittal R, Kumar A. Perineural spread of rhino-orbitocerebral mucormycosis caused by Apophysomyces elegans. Ann Indian Acad Neurol. 2013;16:414-417. DOI: 10.4103/0972-2327.116921
12. Shen G, Shen X, Pu W, et al. Imaging of cerebrovascular complications of infection. Quant Imaging Med Surg. 2018;8: 1039-1051. DOI: 10.21037/qims.2018.11.08

КОМПЛЕКС ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЭКСТРАКЦИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ ИЗ ТРАВЫ ТИМЬЯНА МАРШАЛЛА: ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МЕТОДОМ IN SILICO

ХИМОЧКО ТАТЬЯНА ГРИГОРЬЕВНА, ORCID ID: 0009-0004-4923-2379; канд. мед. наук, заведующая отделением пульмонологии клинического госпиталя, Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Медико-санитарная часть МВД России по городу Москве», г. Москва, Россия, 127299, ул. Новая Ипатовка, 3а, e-mail: domaxim@mail.ru

ПЕНЗИНА ТАМАРА НИКОЛАЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-0582-4730, Scopus Author ID: 7801655892, RSCI Author ID: 660282; канд. биол. наук, доцент, доцент кафедры фармации, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, 40, e-mail: penzina.tamara@yandex.ru

КУТАТЕЛАДЗЕ ГЕОРГИЙ РОДИОНОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-0705-7435, Scopus Author ID: 57200538029, Researcher ID: Y-4800-2018, RSCI Author ID: 911517; канд. фарм. наук, старший преподаватель кафедры фармации, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, 40, e-mail: goha-kut@mail.ru

КУДРИКОВА ЛЮДМИЛА ЕВДОКИМОВНА, ORCID ID: 0009-0001-4759-1528, Scopus Author ID: 6508246169, RSCI Author ID: 450815; канд. фарм. наук, доцент, доцент кафедры фармации, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, 40, e-mail: lek212@mail.ru

Реферат. Введение. Трава тимьяна Маршалла в настоящее время не является официально применяемым лекарственным растительным сырьем, однако в народной медицине широко используется как болеутоляющее, ранозаживляющее, отхаркивающее и спазмолитическое средство. В ходе фитохимических исследований было установлено, что трава содержит фенольные соединения, представленные агликонами флавоноидов (лютеолин, апигенин), их 7-О-гликозидами, а также гидроксикоричными кислотами (кофейная и розмариновая кислоты).

Цель исследования - прогнозирование спектра биологической активности и связанных с ними механизмов действия соединений полифенольного комплекса экстракционных препаратов из травы тимьяна Маршалла.

Материалы и методы. Объектом исследования являются соединения полифенольного комплекса настоя и настойки из травы тимьяна Маршалла, заготовленной на территории Алтайского края. Для компьютерного прогнозирования биологической активности фенольных соединений применяли метод PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), позволяющий предсказать спектр активности соединений по структурной формуле на основе анализа взаимосвязей «структура – активность».

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования обнаружено, что у всех соединений с высокой вероятностью предполагается антиоксидантная и мембранопротекторная активность, что может быть связано с подавлением процессов окисления путем связывания свободного кислорода, свободных радикалов и ингибирования ферментов, отвечающих за образование свободных радикалов. Для кофейной кислоты, апигенина, лютеолина и их гликозидов спрогнозированы виды активности и механизмы действия, направленные на подавление воспалительного процесса. Для суммы флавоноидов ожидается проявление цитостатической и антинеопластической активности. **Выводы.** Полифенольный комплекс настоя и настойки из травы тимьяна Маршалла потенциально может угнетать окислительные процессы, стабилизировать клеточный цикл и подавлять патологические экссудативные и пролиферативные процессы. Для оценки достоверности прогноза, полученные результаты необходимо проверить в реальных исследованиях *in vitro* и *in vivo*.

Ключевые слова: тимьяна Маршалла, экстракционные препараты, настой, настойка, флавоноиды, гидроксикоричные кислоты, фармакологическая активность, компьютерное прогнозирование.

Для ссылки. Химочко Т. Г., Пензина Т. Н., Кутателадзе Г. Р., Кудрикова Л. Е. Комплекс фенольных соединений экстракционных препаратов из травы тимьяна Маршалла: прогнозирование биологической активности методом *in silico* // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, Прил.2. – С. 55-60. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(suppl.2).55-60.

COMPLEX OF PHENOLIC COMPOUNDS OF EXTRACTIVE THYMUS MARSCHALLIANUS PREPARATIONS: IN SILICO PREDICTION OF BIOLOGICAL ACTIVITY

ХИМОЧКО ТАТЬЯНА Г., ORCID ID: 0009-0004-4923-2379; Cand. sc. med., Head of the Pulmonology Department, Clinical Hospital of the Federal State Healthcare Institution – Medical and Healthcare Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russian Federation in Moscow, 3a Novaya Ipatovka str., 127299 Moscow, Russia; e-mail: domaxim@mail.ru

ПЕНЗИНА ТАМАРА Н., ORCID ID: 0000-0003-0582-4730, Scopus Author ID: 7801655892, RSCI Author ID: 660282; Cand. sc. biol., Associate Professor at the Department of Pharmacy, Altai State Medical University, 40 Lenin Ave., 656038 Barnaul, Altai Krai, Russia; e-mail: penzina.tamara@yandex.ru

КУТАТЕЛАДЗЕ ГЕОРГИЙ Р., ORCID ID: 0000-0002-0705-7435, Scopus Author ID: 57200538029, Researcher ID: Y-4800-2018, RSCI Author ID: 911517; Cand. sc. pharm., Senior Lecturer at the Department of Pharmacy, Altai State Medical University, 40 Lenin Ave., 656038 Barnaul, Altai Krai, Russia; e-mail: goha-kut@mail.ru

Abstract. Introduction. Currently, Marschall thyme herb (*Thymus marschallianus*) is currently not an officially used medicinal herbal raw material; however, it is widely used in folk medicine as an analgesic, wound healing, expectorant, and antispasmodic remedy. During phytochemical studies, it was found that the herb contains phenolic compounds represented by the aglycones of flavonoids, such as luteolin or apigenin, their 7-O-glycosides, and hydroxycinnamic acids, such as caffeic and rosmarinic acid. **Aim.** To predict the biological activity profile and related mechanisms of action of the complex of polyphenol compounds of extractive Marschall thyme herb preparations. **Materials and Methods.** The research focused on the polyphenolic complex compounds of infusion and tincture from Marschall thyme collected in Altai Krai. For computer-aided prediction of the biological activity of phenolic compounds, the PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) method was used, which allows predicting the activity profile of compounds from the structural formula based on the analysis of the structure–activity relationships. **Results and Discussion.** The study found that for all compounds, it can be assumed with a high probability to be antioxidant and membrane-protective activity, which may be associated with the suppression of oxidation processes by binding free oxygen, free radicals, and inhibition of free radical formation-responsible enzymes. For caffeic acid, apigenin, luteolin and their glycosides, the predicted types of activity and mechanisms of action aimed at suppressing the inflammatory process. For the sum of flavonoids, the manifestation of cytostatic and antineoplastic activities is expected. **Conclusions.** Polyphenolic complex of the infusion and tincture of Marschall thyme herb can potentially inhibit oxidative processes, stabilize cell cycle and suppress pathological exudative and proliferative processes. To assess the credibility of the prognosis, the results should be tested in real *in vitro* and *in vivo* studies.

Keywords: *Thymus marschallianus*, extractive preparations, infusion, tincture, flavonoids, hydroxycinnamic acids, pharmacological activity, computer-based prediction

For reference: Khimochko TG, Penzina TN, Kutateladze GR, Kudrikova LE. Complex of phenolic compounds of extractive *Thymus marschallianus* preparations: *In silico* prediction of biological activity. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023;16(Suppl.2):55-60. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(suppl.2).55-60.

Введение. Трава тимьяна Маршалла в настоящее время не является официально применяемым лекарственным растительным сырьем, однако в народной медицине широко используются экстракционные препараты, получаемые из данного сырья как болеутоляющее, ранозаживляющее, отхаркивающее и спазмолитическое средство [1].

В результате предварительно проведенного фитохимического анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии со спектрофотометрическим детектированием в ультрафиолетовой области спектра установлен состав соединений полифенольного комплекса настоя и настойки травы тимьяна Маршалла. В настое обнаружены лютеолин-7-гликозид, апигенин-7-гликозид, розмариновая кислота; в настойке, в дополнение ранее упомянутым соединениям – агликоны лютеолин и апигенин, кофейная кислота [2].

Следующим этапом при изучении перспективных экстракционных препаратов, как правило является определение фармакологической активности. Однако, проведение базовых биомедицинских исследований для определения специфической фармакологической активности *in vitro* с применением биохимических тест-систем или на культуре клеток и тканей, а в дальнейшем *in vivo* на животных достаточно сложная, время- и ресурсозатратная задача. Поэтому, для оптимизации проведения подобных исследований в последнее время применяются различные методы компьютерного моделирования (*in silico*), которые позволяют провести прогнозирование возможных видов активности, и в дальнейшем – рационально спланировать, сократить время и сэкономить ресурсы при проведении экспериментов *in vitro* и *in vivo* [3, 4].

Цель исследования. Прогнозирование спектра биологической активности и связанных с ними

механизмов действия соединения полифенольного комплекса экстракционных препаратов из травы тимьяна Маршалла.

Материалы и методы.

Объектом исследования являются соединения полифенольного комплекса настоя и настойки (экстрагент - спирт этиловый 40%), изготовленных из травы тимьяна Маршалла, заготовленной на территории Алтайского края.

Для компьютерного прогнозирования биологической активности индивидуальных фенольных соединений применяли метод PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), разработанный сотрудниками научно-исследовательского института биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича [5].

Метод основан на виртуальном анализе структурной формулы потенциального «лекарствоподобного» (drug-like) соединения, выделении функциональных групп и сравнении с данными обучающей выборки базы PASS.

Обучающая выборка базы данных PASS содержит в себе информацию о более 5000 видов активностей, молекулярных механизмов действия, а также зависимости «структура-активность» более 260000 соединений с известной биологической активностью, электронном строении их фармакофорных функциональных группах и комбинаций таких групп [5].

В настоящее время метод реализован в виде программного продукта, размещенного на веб-сервисе PASS Online (www.way2drug.com).

Структурные формулы прогнозируемых соединений предоставляли в виде MOL-файла, являющегося стандартом для компьютерного представления структурных формул химических соединений. MOL-файлы создавали и экспортировали с использованием химического редакто-

ра «ACD/ChemSketch 2.5» (Advanced Chemistry Development, Inc).

Результаты прогноза PASS представлен в виде упорядоченного списка наименований активностей, и вероятностей наличия (P_a - probability to be active) и отсутствия (P_i - probability to be inactive) каждого вида активности. Каждый показатель активности рассчитывается программой самостоятельно, независимо друг от друга, и их величина варьируется от 0 до 1.

Из всего спектра спрогнозированных видов активностей, только виды активности с $0,5 < P_a > P_i$ считаются перспективными для дальнейших фармакологических исследований.

Результаты и их обсуждение.

Как видно из данных *таблицы 1* у всех соединений с высокой вероятностью проявления предполагается наличие антиоксидантной и мембранопротекторной (агонист целостности мембран, ингибитор проницаемости мембран) активности, что может быть связано с подавлением процессов окисления путем связывания свободного кислорода, свободных радикалов и ингибирования ферментов, отвечающих за образование свободных радикалов - линолеатдиол-синтазы (катализирует синтез молекул окислительного стресса - оксипинонов из линолевой кислоты), липид-пероксидазы (участвует в перекисном окислении липидов с образованием свободных радикалов) и убихинол-цитохром С редуктазы (отвечает за перенос электронов к диффузно растворенному цитохрому С, через окисление мембранного убихинола с последующим образованием свободных радикалов) [6, 7, 8].

Кроме того, для кофейной кислоты, апигенина, лютеолина и их гликозидов спрогнозированы виды биологической активности и связанные с ними механизмы действия, направленные на подавление воспалительного процесса. Данные виды актив-

ностей могут быть опосредованы способностью ингибировать высвобождение гистамина всеми вышеуказанными соединениями, ингибировать лейкотриен-С4 синтазу (отвечает за синтез медиатора воспаления - лейкотриена С4 из лейкотриена А4 и восстановленного глутатиона) для кофейной кислоты и апигенина, ингибировать NO-образующую нитритредуктазу (катализирует превращение нитрит-иона в оксид азота) для кофейной кислоты и лютеолина, а также вступать в антагонизм с оксидом азота (вызывает расслабление гладкомышечных клеток сосудов и увеличение сосудистой проницаемости, способствуя экссудации жидкости, стимулирует синтез и высвобождение провоспалительных цитокинов, которые запускают миграцию макрофагов в очаг воспаления) для лютеолина, лютеолин-7-О-гликозида и апигенин-7-О-гликозида (*таблица 2*) [9, 10, 11].

Оксидативный стресс и острое воспаление могут повысить вероятность возникновения патологической пролиферативной активности клеток и развития неопластического процесса, поэтому особое внимание было обращено на виды активности, указывающие на способность стабилизировать клеточный цикл (в частности процесс «программированной клеточной гибели» - апоптоз) и подавлять процессы опухолевого роста.

Согласно данным *таблицы 3*, для суммы флавоноидов экстракционных препаратов тимьяна Маршалла ожидается проявление цитостатической и антинеопластической активности. Анализ предсказанных механизмов действия позволяет предположить, что флавоноиды тимьяна Маршалла способны угнетать матриксную металлопротеиназу-9 (фермент связанный с ремоделированием тканей путем влияния на матрикс-ассоциированные факторы роста, при повышенной экспрессии способен вызвать

Таблица 1

Влияние полифенольного комплекса на окислительные процессы

Table 1

The effects of the polyphenol complex on oxidative processes

Соединение Вид биологической активности	Гидроксикоричные кислоты		Флавоноиды			
	Кофейная кислота P_a/P_i	Розмариновая кислота P_a/P_i	Лютеолин P_a/P_i	Лютеолин-7-О-гликозид (цинарозид) P_a/P_i	Апигенин P_a/P_i	Апигенин-7-О-гликозид (космосин) P_a/P_i
Агонист целостности мембран	0,955/0,003	0,956/0,003	0,965/0,003	0,981/0,001	0,539/0,036	0,983/0,001
Ингибитор проницаемости мембран	0,809/0,009	0,785/0,012	0,953/0,002	0,976/0,001	0,946/0,002	0,974/0,001
Антиоксидантная	0,603/0,005	0,539/0,005	0,775/0,004	0,841/0,003	0,732/0,004	0,831/0,003
Связывание активного кислорода	0,672/0,010	0,433/0,078	0,530/0,041	-	0,557/0,033	-
Связывание свободных радикалов	0,647/0,005	0,745/0,003	0,755/0,003	0,951/0,001	0,719/0,004	0,949/0,001
Ингибитор линолеатдиол-синтазы	0,839/0,005	0,757/0,008	0,526/0,032	-	0,530/0,031	-
Ингибитор липидпероксидазы	0,570/0,011	0,719/0,005	0,740/0,004	0,933/0,002	0,695/0,005	0,926/0,002
Ингибитор убихинол-цитохром С редуктазы	0,843/0,019	0,752/0,049	0,873/0,011	0,464/0,168	0,902/0,005	0,523/0,140

Влияние полифенольного комплекса на воспалительные процессы

Table 2

The effects of the polyphenol complex on inflammatory processes

Соединение Вид биологической активности	Гидроксикоричные кислоты		Флавоноиды			
	Кофейная кислота P_a/P_i	Розмариновая кислота P_a/P_i	Лютеолин P_a/P_i	Лютеолин-7-О-гликозид (цинарозид) P_a/P_i	Апигенин P_a/P_i	Апигенин-7-О-гликозид (космосин) P_a/P_i
Противовоспалительная	0,651/0,023	0,453/0,072	0,661/0,021	0,718/0,014	0,644/0,024	0,707/0,015
Ингибитор нитритредуктазы (NO-образующая)	0,655/0,006	0,388/0,042	0,720/0,004	-	-	-
Антагонист оксида азота	0,338/0,010	0,249/0,022	0,551/0,004	0,582/0,004	0,444/0,006	0,564/0,004
Ингибитор лейкотриен-С4 синтазы	0,520/0,007	0,449/0,020	0,423/0,028	-	0,438/0,024	-
Ингибитор высвобождения гистамина	0,584/0,013	0,389/0,097	0,830/0,003	0,719/0,004	0,791/0,003	0,693/0,005

Таблица 3

Влияние полифенольного комплекса на пролиферативную активность клеток и неопластический процесс

Table 3

The effect of the polyphenol complex on the proliferative activity of cells and the neoplastic process

Соединение Вид биологической активности	Гидроксикоричные кислоты		Флавоноиды			
	Кофейная кислота P_a/P_i	Розмариновая кислота P_a/P_i	Лютеолин P_a/P_i	Лютеолин-7-О-гликозид (цинарозид) P_a/P_i	Апигенин P_a/P_i	Апигенин-7-О-гликозид (космосин) P_a/P_i
Антиканцерогенная	-	0,398/0,031	0,690/0,009	0,935/0,002	0,641/0,011	0,926/0,002
Цитостатическая	0,293/0,071	-	0,551/0,018	0,832/0,006	0,540/0,020	0,822/0,006
Антинеопластическая	0,530/0,063	-	0,783/0,014	0,830/0,009	0,774/0,015	0,828/0,009
Агонист апоптоза	0,711/0,014	0,476/0,045	0,866/0,005	0,778/0,009	0,847/0,005	0,754/0,011
Ингибитор теломеразы	0,221/0,006	0,101/0,047	0,542/0,003	0,318/0,004	0,462/0,003	0,260/0,005
Ингибитор экспрессии HIF1 α	0,841/0,009	0,686/0,022	0,964/0,003	0,904/0,005	0,911/0,005	0,900/0,005
Ингибитор экспрессии MMP9	0,831/0,003	0,730/0,005	0,777/0,004	0,421/0,045	0,780/0,004	0,455/0,037
Ингибитор NADH-зависимой фумаратредуктазы	0,806/0,002	0,480/0,005	-	-	0,370/0,015	-
Усилитель экспрессии гена TP53	0,776/0,014	0,632/0,041	0,916/0,004	0,951/0,003	0,873/0,006	0,951/0,003
Ингибирование ядерного фактора транскрипции каппа В	0,343/0,009	0,182/0,033	0,503/0,005	0,373/0,008	0,458/0,005	0,356/0,009
Ингибитор экспрессии фактора некроза опухоли (TNF)	0,765/0,004	0,744/0,005	0,635/0,010	0,264/0,130	0,609/0,012	0,258/0,134
Ингибитор экспрессии гена BRAF	0,644/0,004	0,338/0,018	0,138/0,064	-	0,179/0,045	-

дегенеративные заболевания), а также уменьшать экспрессию ряда белковых факторов, запускающих неконтролируемую клеточную пролиферацию и адаптацию опухолевых клеток к гипоксии - фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа (белковый фактор, запускающий многоплановые механизмы адаптации к гипоксии и повышения способности тканей к

переживанию неблагоприятных воздействий; играет ведущую роль в механизмах адаптации при гипоксии (опухолевых клеток), фактор некроза опухоли (обуславливает некроз опухолевых клеток, стимулирует синтез провоспалительных медиаторов, активизирует пролиферацию и дифференцировку иммунокомпетентных клеток) [12, 13].

В то же время все исследуемые соединения способны усиливать экспрессию гена-супрессора опухолевого роста TP53 (кодирует транскрипционный белок p53, регулирующий экспрессию других генов и опосредующий остановку клеточного цикла, репарацию ДНК и апоптоз) [14].

Кроме того, уникальными для кофейной кислоты можно считать возможность подавлять фермент NADH-зависимую фумаратредуктазу (позволяет поддерживать митохондриальный энергетический метаболизм в микроокружении опухоли при анаэробных условиях) и экспрессию гена BRAF (кодирует цитозольную серин/треониновую протеинкиназу, участвующую в передаче пролиферативного сигнала с мембранных тирозинкиназных рецепторов к ядру), а для лютеолина - ингибировать ядерный фактор транскрипции каппа В, ингибировать теломеразу (фермент, отвечающий за добавление особых повторяющихся последовательностей нуклеотидов к 3'-концу ДНК на участках теломер с использованием матрицы РНК, при опухолевом росте наблюдается повышенная экспрессия данного фермента, что приводит к неограниченному клеточному росту) [15, 16].

Выводы.

Полученные при проведении компьютерного моделирования данные позволяют предположить, что полифенольный комплекс настоя и настойки из травы тимьяна Маршалла потенциально может угнетать окислительные процессы, влияя на процессы возникновения окислительных молекул путем изменения активности ферментных систем, а также стабилизировать клеточный цикл, подавлять патологические экссудативные и пролиферативные процессы, в том числе опухолевый рост, влияя на экспрессию ряда ферментов и генов.

В дальнейшем, для оценки достоверности прогноза, полученные результаты необходимо проверить в реальных исследованиях *in vitro* и *in vivo*.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nabavi SM, Marchese A, Izadi M, Curti V et al. Plants belonging to the genus *Thymus* as antibacterial agents: From farm to pharmacy. *Food Chem.* 2015;173: 339–347. DOI: 10.1016/j.foodchem.2014.10.042
2. Химочко Т. Г., Пензина Т. Н., Кудрикова Л. Е. Состав фенольных соединений тимьяна Маршалла, произрастающего на территории Алтайского края, их сравнительная оценка в экстракционных препаратах // Медицинский вестник МВД. – 2023. – Т. 122, № 1. – С. 75-79. [Khimochko TG, Penzina TN, Kudrikova LE. Sostav fenol'nykh soedineniy tim'yana Marshalla, proizrastayushchego na territorii Altayskogo kraja, ikh sravnitel'naya otsenka v ekstraktsionnykh preparatakh [The composition of phenolic compounds of Marshall thyme, growing in the Altai Krai, their comparative assessment in extraction preparations]. *Meditinskiy vestnik MVD [MIA Medical Bulletin]*. 2023; 1 (122): 75-79. (In Russ.). https://мвд.рф/upload/site1/document_journal/MV-1-2023.pdf
3. Wagner JA, Dahlem AM, Hudson LD, et al. Application of a Dynamic Map for Learning, Communicating, Navigating, and Improving Therapeutic Development. *Clin Transl Sci.* 2018; 11(2):166-174. DOI: 10.1111/cts.12531
4. Chang Y, Hawkins BA, Du JJ, et al. A Guide to In Silico Drug Design. *Pharmaceutics.* 2023; 15(1): 49. DOI: 10.3390/pharmaceutics15010049
5. Filimonov DA, Lagunin AA, Glorizova TA et al. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource. *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* 2014; 50(3): 444-457. DOI: 10.1007/s10593-014-1496-1
6. Gabbs M, Leng S, Devassy JG, et al. Advances in Our Understanding of Oxylipins Derived from Dietary PUFAs. *Adv Nutr.* 2015; 6(5): 513-540. DOI: 10.3945/an.114.007732
7. Chukwuebuka NB, Elias DTM, Ijega AE et al. Changes in Antioxidant Enzymes Activities and Lipid Peroxidase Level in Tissues of Stress-induced Rats. *Biomed Pharmacol J.* 2021; 14(2): 583-596. DOI: 10.13005/bpj/2161
8. Genova ML, Pich MM, Biondi A et al. Mitochondrial Production of Oxygen Radical Species and the Role of Coenzyme Q as an Antioxidant. *Experimental Biology and Medicine.* 2003; 228(5): 506-513. DOI:10.1177/15353702-0322805-14
9. Lam BK, Austen KF. Leukotriene C4 synthase: a pivotal enzyme in cellular biosynthesis of the cysteinyl leukotrienes. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2002; 68-69: 511-520. DOI:10.1016/s0090-6980(02)00052-7
10. Кыткова О.Ю., Гвозденко Т.А., Антонюк М.В., Новгородцева Т.П. Роль оксида азота в патофизиологии и лечении хронической обструктивной болезни легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2019. – №71. – С. 105-111. [Kytikova OYu, Gvozdenko TA, Antonyuk MV, Novgorodtseva TP. Rol' oksida azota v patofiziologii i lechenii khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [The role of nitric oxide in the pathophysiology and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya [Bulletin of physiology and pathology of respiration]*. 2019; 71: 105-111. (In Russ.). DOI: 10.12737/article_5c89ab4f8523c5.66345570
11. Papi S, Ahmadizar F, Hasanvand A. The role of nitric oxide in inflammation and oxidative stress. *Immunopathol Persa.* 2019; 5(1): e08. DOI:10.15171/ipp.2019.08.
12. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С. Роль гипоксического сигнального пути в адаптации клеток к гипоксии // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2020. – Т.4, №4. – С. 207-213. [Titova ON, Kuzubova NA, Lebedeva ES. Rol' gipoksiynogo signal'nogo puti v adaptatsii kletok k gipoksii [The role of the hypoxia signaling pathway in cellular adaptation to hypoxia]. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie [Russian Medical Inquiry]*. 2020; 4(4):207–213. (In Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-207-213

13. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C et al. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(24): 9739. DOI: 10.3390/ijms21249739
14. Marei HE, Althani A, Afifi N et al. p53 signaling in cancer progression and therapy. *Cancer Cell Int.* 2021; 21: 703. DOI: 10.1186/s12935-021-02396-8
15. Tomitsuka E, Kita K, Esumi H. The NADH-fumarate reductase system, a novel mitochondrial energy metabolism, is a new target for anticancer therapy in tumor microenvironments. *Ann NY Acad Sci.* 2010; 1201: 44-49. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05620.x
16. Клаан Н.К., Пронина Т.А., Акиньшина Л.П., Решетникова В.В. Ядерный фактор каппа В (NF-кВ) в качестве мишени для действия природных противоопухолевых соединений // Российский биотерапевтический журнал. – 2014. – Т. 13, №1. – С. 3-8. [Klaan NK, Pronina TA, Akin'shina LP, Reshetnikova VV. Yadernyy faktor kappa B (NF-kB) v kachestve misheni dlya deystviya prirodnykh protivopukholevykh soedineniy [Nuclear factor kappa B (NF-kB) as a target for natural anticancer compounds]. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal [Russian Journal of Biotherapy]*. 2014; 1(13): 3-8. (In Russ.)]. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_21280097_85567757.pdf

CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY IN POST-COVID-19 PATIENTS

YUNUSOVA LALITA R., ORCID ID: 0000-0002-7807-9463, PhD, Associate Professor at the Department of Oncology and Medical Radiology, Tashkent State Dental Institute, 103 Taraqqiyot Street, Yashnabad District, 100047 Tashkent, Uzbekistan, tel. +99-871-2302073; e-mail: lolita_yunusova@mail.ru

KHALMANOV BAHODIR A., ORCID ID: 0000-0003-4282-7308, Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Implantology, Tashkent State Dental Institute, 103 Taraqqiyot Street, Yashnabad District, 100047 Tashkent, Uzbekistan, tel. +99-871-2302073

ALLANAZAROV ORIFJON T., ORCID ID:0009-0007-9404-4942, Assistant Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, Tashkent Pharmaceutical Institute, 45 Oybek Street, 100015 Tashkent, Uzbekistan, tel. +99-871-2564504

RUZMETOVA ZUKHRA B., ORCID ID:0009-0005-1914-6610, Assistant Professor at the Department of Oncology and Medical Radiology, Tashkent State Dental Institute, 103 Taraqqiyot Street, Yashnabad District, 100047 Tashkent, Uzbekistan, tel. +99-871-2302073

Abstract. Introduction. Contrast-induced nephropathy is a serious cause of acute kidney injury and represents an urgent problem in clinical practice. Until recently, there are contradictions in the understanding of many aspects of contrast-induced nephropathy. However, the current situation with using CAs in patients with COVID-19, thus causing contrast-induced nephropathy, has become an urgent issue for clinical physicians and radiologists. **Aim** of this study is to review some up-to-date information on the use of newer and less nephrotoxic drugs among post-COVID-19 patients with a previous renal impairment. **Material and Methods.** Topical studies published on studying contrast-induced nephropathies in post-COVID-19 patients have been reviewed herein. **Results and Discussion.** In case of developing the acute renal failure syndrome caused by using CAs in past-COVID-19 patients, first it is necessary to exclude alternative (non-contrast-induced) causes of its occurrence, such as thromboembolism syndrome that may develop upon angiography, ischemic nephropathy, nephrotoxic effects. Upon administration of the X-ray ca, a short-term increase in creatinine levels is possible after 24 hours, but this does not mean the development of contrast-induced nephropathy. **Conclusions.** To prevent the development of contrast-induced nephropathies, patients must be adequately hydrated. Nephrotoxic drugs should be discontinued at least 24 hours before ca administration. Moreover, the choice of a suitable ca is important.

Keywords: contrast-induced nephropathy, contrast media, COVID-19.

For reference: Yunusova LR, Khalmanov BA, Allanazarov OT, Ruzmetova ZB. Pharmacology of radiopaque agents contrast-induced nephropathy in post COVID-19 patients. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(Suppl.2):61-67. DOI:10.20969/VSKM.2023.16(suppl.2).61-67.

КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННЫЕ НЕФРОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

ЮНУСОВА ЛАЛИТА РИНАТОВНА, ORCID ID: 0000-0002-7807-9463, PhD, доцент кафедры онкологии и медицинской радиологии, Ташкентский государственный стоматологический институт, Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Тараққийёт, 103, тел. +99-871-2302073; e-mail: lolita_yunusova@mail.ru

ХАЛМАНОВ БАХОДИР АБДУРАШИДОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-4282-7308, канд. мед. наук, доцент кафедры имплантологии, Ташкентский государственный стоматологический институт, Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Тараққийёт, 103, тел. +99-871-2302073

АЛЛАНАЗАРОВ ОРИФЖОН ТУРДИЕВИЧ, ORCID ID:0009-0007-9404-4942, ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Ташкентский фармацевтический институт, Узбекистан, 100015, Ташкент, улица Ойбека, 45, тел. +99-871-2564504

РУЗМЕТОВА ЗУХРА БАРДИБАЕВНА, ORCID ID:0009-0005-1914-6610, ассистент кафедры онкологии и медицинской радиологии, Ташкентский государственный стоматологический институт, Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Тараққийёт, 103, тел. +99-871-2302073

Реферат. Введение. Контраст-индуцированная нефропатия является серьезной причиной острого поражения почек и представляет собой актуальную проблему в клинической практике. До настоящего времени остаются противоречия в понимании многих аспектов контраст-индуцированной нефропатии. Однако нынешняя ситуация при применении контрастных веществ у пациентов с COVID-19, вызывая контраст-индуцированную нефропатию, стала актуальным вопросом у клиницистов и радиологов. **Целью** текущего исследования является обзор актуальной информации об использовании более новых и менее нефротоксичных препаратов среди пациентов с предшествующим нарушением функции почек, перенесших коронавирусную инфекцию. **Материал и методы.** Проведен обзор актуальных опубликованных исследований, посвященных изучению контраст-индуцированных нефропатий у пациентов, перенесших COVID-19. **Результаты.** При развитии синдрома острой почечной недостаточности вследствие применения контраста у пациентов, перенесших COVID-19, прежде всего необходимо исключить альтернативные причины его возникновения – синдром тромбоемболии, который может развиваться после ангиографии, ишемическую нефропатию, нефротоксические эффекты, не связанные с введением контраста. Через 24 часа после введения рентгенконтрастного препарата возможно кратковременное повышение уровня креатинина, однако это еще не означает развития контраст-индуцированной нефропатии. **Выводы.** Чтобы предотвратить развитие контраст-индуцированной нефропатии у пациентов, перенесших COVID-19, они должны получать достаточное количество жидкости. Прием нефротоксичных препаратов следует прекра-

титель по крайней мере за 24 часа до введения контрастного вещества. Кроме того, важен выбор подходящего контрастного вещества.

Ключевые слова: контраст-индуцированная нефропатия, рентген-контрастные средства, COVID-19.

Для ссылки: Юнусова Л.Р., Халманов Б.А., Алланазаров О.Т., Рузметова З.Б. Контраст-индуцированные нефропатии у пациентов, перенесших COVID-19 // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, Прил. 2. – С.61-67. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(suppl.2).61-67.

Introduction. Contrast-induced nephropathy is an acute renal failure that occurs within 48–72 hours after intravenous administration of a ca. In the absence of other possible CAs, contrast-induced nephropathy manifests itself in an increase in blood creatinine by 44 mmol/l (by 0.5 mg/dl) or more, or an increase in creatinine levels by more than 25% compared to the initial level. Acute kidney injury is a sudden and sustained decrease in glomerular filtration, or urine volume, or both. In this context, the renal dysfunction existing for more than 1 month upon administration of the ca shall be considered as acute. Usually, the development of acute renal failure occurs within 1-7 days. The criterion for the sustainability of dysfunction is its being registered for 24 hours or more [1].

The aim of the current study is to review some up-to-date information on using newer and less nephrotoxic drugs among post-COVID-19 patients with previous renal impairment.

Material and methods. We used literature found in databases, such as PubMed, Scopus, Embase, Web of Science, and ProQuest by keywords: contrast-induced nephropathy, contrast media, COVID-19. The analysis included literature reviews, meta-analyses, systematic reviews, and clinical studies. The most informative and relevant publications were selected. The search was not limited by depth, since the absolute number of the works found was published within the last 2 years.

Results. Contrast-induced nephropathy is an acute renal failure that occurs within 48–72 hours after intravenous administration of a ca. In the absence of other possible CAs, contrast-induced nephropathies manifest themselves in an increase in blood creatinine by 44 mmol/l (by 0.5 mg/dl) or more, or an increase in creatinine levels by more than 25% compared to the initial level. Acute kidney injury is a sudden and sustained decrease in glomerular filtration, or urine volume, or both. In this case, renal dysfunction existing even for more than 1 month can be considered as acute. Usually, the development of acute renal failure occurs within 1-7 days. The criterion for the sustainability of dysfunction is its being registered for 24 hours or more [1].

Epidemiology. The prevalence of contrast-induced nephropathies in the population is 2–8%. The likelihood of this phenomenon may increase up to 50% among patients with underlying renal pathology or exposed to some risk factors. The likelihood of developing contrast-induced nephropathies depends on both the patient's somatic status and the examination technique and the type and volume of the ca administered. It was found that in patients with normal renal function, contrast-induced nephropathies developed rarely, in 0 to 5% of cases. When analyzing the results of a study of more than 16,000 patients (Computer tomography of the head and internal organs, cardiac and peripheral

angiography), contrast-induced nephropathies was detected in 1% of patients ($n=174$). In another large epidemiological study, contrast-induced nephropathies was diagnosed on average in 14.5% of patients, but its frequency varied significantly from 0 to 90% depending on the presence of risk factors, especially previous renal impairment, diabetes mellitus, class and volume of CSW (Cerebral salt wasting) [6]. So, if in patients with diabetes mellitus (DM) with a slight decrease in kidney function, the frequency of nephropathy was 9–40%, then with a significant violation, it increases to 50–90%. In-hospital mortality in acute renal failure among patients undergoing coronary angiography is 35.7%, and two-year survival these patients - 18.8%. An increased risk of death, however, was due to both pre-existing non-renal disease and association with conditions such as sepsis, bleeding, coma, or respiratory failure.

Pathogenesis. The mechanisms underlying the development of acute kidney injury associated with the use of radiocontrast agents are not fully understood, but most likely they include several pathogenetic links. There are five most important pathogenetic mechanisms that provoke the development of nephropathy [9]. 1. Direct toxic effect of the ca on the epithelium of tubular cells. Since the ca is freely filtered and not reabsorbed, it increases the osmolarity in the tubules, as contrast-induced nephropathies occurs in patients who have had COVID-19 in 18% of cases. 2. Contrast-induced change in renal microvascular hemodynamics. Studies investigating changes in blood flow in renal arteries exposed to a contrast medium have shown an initial increase in blood flow (increased activity of renal vasoconstrictors - vasopressin, angiotensin II, endothelin, adenosine) followed by a steady decline. The toxic effects of reactive oxygen species released during reperfusion also contribute to kidney damage. 4. Toxicity due to inflammation. As in other tissues, renal parenchymal lesions can be exacerbated by contrast-mediated activation of the complement cascade and release of inflammatory cytokines. 5. Activation of the tubuloglomerular feedback mechanism: due to an increase in hydrostatic pressure in the renal tubules, a spasm of the vessels of the glomerular substance of the kidneys occurs, which leads to a decrease in renal filtration and an increase in vascular resistance [10]. It is assumed that contrast-induced nephropathies arises as a result of a synergistic combination of the direct toxic effect of radiocontrast agents on tubular epithelial cells,

Intrarenal mechanisms for the occurrence of contrast-induced nephropathies include: 1) an increase in pressure inside the tubules due to osmotic diuresis; 2) increased viscosity of urine; 3) direct toxic effect on tubular epithelial cells; 4) tubular obstruction; 5) increased activity of renal vasoconstrictors (vasopressin, Angiotensin II, dopamine-1, endothelin,

adenosine); 6) reduction of vasodilation mediated by local prostaglandins and nitric oxide; 7) increased oxygen consumption; 8) ischemia of the renal medulla. Radiocontrast agents studies have shown that the osmolarity of RCC (Red Blood Cell Counting) plays an important role in the development of nephropathy. CAs are freely filtered in the renal glomeruli and are not reabsorbed by the tubules, and therefore their concentration in the urine is 50-100 times higher than the concentration in the blood plasma. Experimental studies have shown that hyperosmolar radiocontrast agents cause changes in renal hemodynamics and have direct toxic effects on renal epithelial cells. Similarly, non-contrasting hyperosmolar solutions (eg, mannitol) can cause vasoconstriction, resulting in a decrease in renal blood flow and glomerular filtration rate (GFR), although to a lesser extent than with radiocontrast agents [6]. The main hemodynamic effect caused by radiocontrast agents is vasoconstriction with decreased renal blood flow and GFR (glomerular filtration rate). These shifts are accompanied by some other non-specific mechanisms - activation of the tubular-glomerular feedback mechanism due to osmotic diuresis, stimulation of the renin-angiotensin system (RAS), increased hydrostatic pressure in the tubules, causing compression of the intrarenal microcirculation. Prolonged vasoconstriction of afferent arterioles with a decrease in filtration pressure in the glomeruli is inevitably accompanied by subsequent ischemia of the medulla. It was found that radiocontrast agents, even iso-osmolar, despite moderate diuresis and natriuresis, also cause greater vacuolization of proximal tubular cells and promote erythrocyte aggregation compared to other classes of contrasts. From this, it was concluded that not only the osmolarity of the contrast medium, but also the increased viscosity of iso-osmolar agents and erythrocyte aggregation induced by PKC (protein kinase C) are critical determinants of the degree of cellular damage. At the same time, no correlation was found between the degree of vacuolization of tubular cells and a decrease in kidney function [7]. A certain role in the pathogenesis of acute renal failure is assigned to the ability of radiocontrast agents to have a direct cytotoxic effect, proven at the level of tubular epithelial cells (vacuolization of epithelial cells of the proximal tubules, cell necrosis and interstitial inflammation) and independent of hypoxia. Structural damage to the cell surface is mainly due to dysregulation and damage to the actin cytoskeleton, loss of cell polarity. In addition, active transport of the Ca increases metabolic activity with increased energy expenditure by the tubular epithelium due to osmotic loading, causing oxygen depletion, which in turn leads to increased renal hemodynamic effects. Ischemic damage to the structure and function of the surface membrane of the epithelium of the proximal tubules is the main mechanism of acute cell and organ dysfunction. When the plasma membranes of tubular cells are damaged, their permeability to calcium increases, its intracellular concentration changes, which leads to an increase in constrictive stimuli on the vessels of the kidneys. But first of all, the nephrotoxicity of a Ca is determined by its osmolarity. According to chemical and pharmacological

properties, radiopaque preparations can be divided into high-osmolar, low-osmolar and iso-osmolar; ionic and non-ionic, as well as monomers and dimers. which leads to increased constrictive stimuli on the vessels of the kidneys. But first of all, the nephrotoxicity of a Ca is determined by its osmolarity. According to chemical and pharmacological properties, radiopaque preparations can be divided into high-osmolar, low-osmolar and iso-osmolar; ionic and non-ionic, as well as monomers and dimers, which leads to increased constrictive stimuli on the vessels of the kidneys. But first of all, the nephrotoxicity of a Ca is determined by its osmolarity. According to chemical and pharmacological properties, radiopaque preparations can be divided into high-osmolar, low-osmolar and iso-osmolar; ionic and non-ionic, as well as monomers and dimers.

A meta-analysis of several randomized trials showed that the use of high-osmolar CAs increases the risk of complications more than the use of hypo- or iso-osmolar agents, especially among patients with severe comorbidities. Currently, the iso-osmolar non-ionic dimer iodixanol (vasipak) is considered the safest Ca. The use of gadolinium-containing CAs used in MRI, in X-ray studies as an alternative is not advisable since they have a greater nephrotoxic effect than equivalent doses of iodine-containing CAs.

Toxicology of radiopaque agents in post-COVID-19 patients. The toxicity of radiocontrast agents is determined by the structure of their molecule and its ability to dissociate into ions in an aqueous solution [2]. Until recently, only ionic or dissociating radiopaque agents (sodium amidotrizoate (urographin, verografin, etc.), which consist of salts that dissociate into cations and anions. They have a high osmolarity (5 times that of plasma) and are therefore also called high osmolar CAs and can cause local ion imbalance. When using them, side effects often develop, up to the most severe. Safer are non-ionic or non-dissociating, low-osmolar radiopaque agents (iohexol (omnipak), iopromide (ultravist), iodixanol (visipak)). They do not dissociate into ions, are characterized by a higher ratio of the number of iodine atoms to the number of drug particles per unit volume of the solution (that is, good contrast is provided by a lower osmotic pressure), iodine atoms are protected by hydroxyl groups, which reduces chemotoxicity. At the same time, the cost of low-osmolar radiopaque agents is several times higher than that of high-osmolar ones. In addition, radiopaque agents are divided according to their structure into monomeric and dimeric depending on the number of benzene rings with embedded iodine atoms [3]. When using dimeric preparations containing six instead of three iodine atoms in one molecule, a smaller dose of the drug is required, thereby reducing contrast-induced nephropathy and osmotoxicity. According to the mechanism of development, side effects are divided into: anaphylactoid, or unpredictable (anaphylactic shock, angioedema, urticaria, bronchospasm, hypotension); direct toxic (nephrotoxicity, neurotoxicity, cardiotoxicity, etc.); local (phlebitis, soft tissue necrosis at the injection site).

Clinical characteristics of contrast-induced nephropathy, in post-COVID-19 patients. With the

development of the contrast-induced acute renal failure syndrome, first it is necessary to exclude alternative causes of its occurrence - atheroembolism syndrome, which can develop after angiography, ischemic nephropathy, nephrotoxic effects not associated with the administration of contrast, etc. After the introduction of radiocontrast agents, a short-term increase in creatinine levels is possible after 24 h, however, this does not yet mean the development of contrast-induced nephropathy. With the development of the latter, the serum creatinine level increases by 0.5 mg / dl or more. In most cases, contrast-induced nephropathy manifests as a non-oliguric and asymptomatic transient acute decrease in kidney function. The maximum peak of serum creatinine concentration is noted on the 3-5th day, and it usually lowers to the initial level within 10-14 days but can last up to 3 weeks. In some cases, oliguric acute renal failure occurs, and hemodialysis may be required. The peak serum creatinine concentration in oliguric acute kidney injury usually persists for 5–10 days and returns to the baseline after 14–21 days. Mortality in this group of patients is significantly higher than in non-oliguric acute renal failure. It must be emphasized that the degree of increase in serum creatinine has prognostic value for both short-term and long-term prediction of adverse outcomes (*diagram 1*).

Changes in urinalysis in contrast-induced nephropathy are nonspecific. In some observations, these are: Turbidity of urine, its dirty brown color, minimal proteinuria in the absence of hematuria, granular casts, epithelial cells of the renal tubules, amorphous sediment, and urate and oxalate crystals. In most patients, the excreted sodium fraction is less than 1%.

Representatives of three nephrological associations (American Society of Nephrology, International Society of Nephrology and National Kidney Foundation) and the European Society of Intensive Care Medicine discussed contrast-induced nephropathy at a meeting in Vicenza (Italy) and proposed the concept of *acute kidney injury* (AKI) [11]. The first results of the work of

this group were published in 2007 and touched upon the issues of clarifying diagnostic criteria and stratifying the severity of acute kidney injury. Risk factors for contrast-induced nephropathy may be related to RCD and/or directly to the patient [4,5]. With radiocontrast agents: Their osmolarity, large volume, route of administration, re-application after 72 hours, and complications from the previous application. Directly with the patient: 1) Previous renal failure; 2) diabetes mellitus with renal insufficiency; 3) decrease in effective intravascular volume (heart failure (NYHA – New York Heart Association, class III and IV), myocardial infarction, liver cirrhosis, nephrotic syndrome, diuretics (especially furosemide), abdominal fluid loss, dehydration); 4) prolonged hypotension (concomitant use of a diuretic and Angiotensin-Converting Enzyme inhibitors); 5) metabolic disorders (diabetes mellitus, hyperuricemia, hypercalcemia, hypercholesterolemia); 6) multiple myeloma; 7) nephrotoxic drugs (non-steroidal anti-inflammatory drugs, aminoglycosides, amphoteric contrast-induced nephropathy B, cyclosporine A, platinum-based drugs, sulfonamides); 8) older age; 9) arterial hypertension; 10) anemia; 11) proteinuria; 12) sepsis; and 13) atopic allergy. The standard critical level of normal kidney function has long been considered a serum creatinine concentration of 1.5 mg/dL (132.8 μmol/L) or an estimated GFR (glomerular filtration rate) of 60 mL/min [8]. The European Society for Urogenital Radiology (ESUR, ESUR) recommends slightly different indicators: serum creatinine - more than 120 μmol / l, GFR (glomerular filtration rate)- less than 50 ml / min / 1.73 m² of body surface area. The acute kidney injury Consensus Working Panel agreed that the risk of acute kidney injury becomes clinically significant at serum creatinine ≥ 115 μmol/L in men and ≥ 88.4 μmol/L in women [9], serum creatinine - more than 120 μmol/l, GFR (glomerular filtration rate) - less than 50 ml/min/1.73 m² of body surface area. The acute kidney injury Consensus Working Panel agreed that the risk of acute kidney injury becomes clinically significant

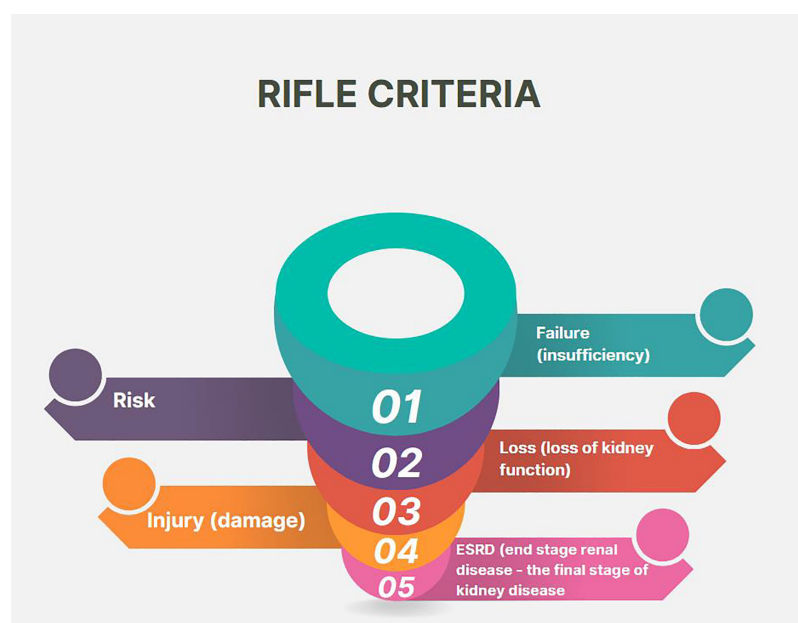


Diagram 1. **RIFLE CRITERIA.** The system of such criteria, proposed by ADQI experts, was abbreviated as RIFLE (English acronym for “Risk, Injury, and Failure; and Loss; and End-stage kidney disease”).

Диаграмма 1. **КРИТЕРИИ RIFLE.** Система таких критериев, предложенная специалистами ADQI, получила название RIFLE (аббревиатура от англ. «risk» (риск), «injury» (повреждение), «failure» (недостаточность), «loss» (утрата), «end-stage» (терминальная стадия) заболевания почек).

at serum creatinine $\geq 115 \mu\text{mol/L}$ in men and $\geq 88.4 \mu\text{mol/L}$ in women [9], serum creatinine - more than $120 \mu\text{mol/L}$, GFR (glomerular filtration rate) - less than $50 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2$ of body surface area. The acute kidney injury Consensus Working Panel agreed that the risk of acute kidney injury becomes clinically significant at serum creatinine $\geq 115 \mu\text{mol/L}$ in men and $\geq 88.4 \mu\text{mol/L}$ in women [9].

Risk factors associated with radiopaque drugs.

Among the risk factors associated with radiopaque preparations, the following can be distinguished: 1) the type of ca (its osmolarity) and 2) the technology of application - volume (dose), route of administration, repeated use of the drug for a short period of time, the presence of complications in the previous application. The CA is not reabsorbed in the renal tubules. The half-life of its intravascular use in patients with normal renal function is about 2 hours and 75% is excreted within 4 hours, and 98% of the prescribed dose is excreted within 24 hours. After approximately 150 minutes, the concentration of radiocontrast agents rapidly decreases in patients with normal renal function, but in patients with severe renal impairment, this phase is prolonged. Radiocontrast agents are classified into ionic and non-ionic, monomers and dimers. First-generation or high-osmolar ionic contrast media (osmolarity $> 2000 \text{ mosm/kg H}_2\text{O}$), such as diatrizoate, have the highest percentage of various adverse reactions (10–12% in patients with an uncomplicated anamnesis and up to 50% in patients at risk). Second generation CAs or nonionic, low osmolar, high viscosity (osmolarity 600–1000 mosm/kg H₂O), such as iohexol and iopromide, have fewer adverse reactions, less acute toxicity, and are widely used in clinical practice. Various adverse reactions were noted in 1-3% of patients with an uncomplicated anamnesis and in 16% of patients at risk.

In a large randomized trial including 1196 patients, there was no difference in nephrotoxicity between high and low osmolar radiocontrast agents in patients with intact kidney function (with and without diabetes mellitus). However, in patients with one or two risk factors, the use of low-osmolar monomeric Radiocontrast agents reduced the risk of contrast-induced nephropathy by 3.3 times. A meta-analysis of 31 randomized controlled trials including 5146 patients confirmed that low-osmolar Radiocontrast agents are less nephrotoxic than high-osmolar ones, especially in patients with pre-existing renal impairment, especially diabetic nephropathy.

Third-generation CAs or non-ionic iso-osmolar (osmolarity 290 mosm/kg – iso-osmolar blood at all concentrations) are the most modern class of radiocontrast agents (iodixanol – vizipak). Visipak causes less osmotic diuresis, natriuresis and, accordingly, a smaller decrease in effective intravascular volume. When it is used, the level of blood pressure does not decrease, cardiac arrhythmias do not occur, and allergic reactions are rare [10]. The risk of nephrotoxicity associated with the administration of iodixanol has been studied in patients with varying degrees of risk of nephropathy. When comparing iodixanol with low-osmolar radiocontrast agents in individuals with normal

renal function, there was no difference in the incidence of nephropathy. The nephric multicentre study found that that in patients at risk (with renal failure in combination with diabetes and without diabetes) with the introduction of iodixanol, the likelihood of developing nephropathy was 11 times lower, and the incidence of serious cardiovascular complications was 45% less without additional preventive measures compared with low osmolar radiocontrast agents. This study demonstrated that iodixanol has a more favorable safety profile in at-risk patients.

Risk Factors Associated with Post-COVID-19

Patients. Factors that increase the risk of kidney damage to radiocontrast agents include: previous renal dysfunction, diabetic nephropathy with renal failure, a decrease in effective intravascular volume, competitive use of nephrotoxic drugs, advanced age, and some others [8].

Other risk factors for the development of contrast-induced nephropathies.

Despite a significant body of research, controversy and disagreement remain regarding risk factors for contrast-induced nephropathy, the use of CAs, and the nephrotoxic effects of radiopaque agents on the kidneys. In an attempt to document the current understanding of contrast-induced nephropathy and develop strategies to prevent this condition, the ECSD (end stage renal disease) established the Committee on the Safe Use of Cas to focus on the effects of CAs on kidney function [4]. Based on the results of a questionnaire sent to ESUR (European Society for Urogenital Radiology) members and experts in the field, predisposing and procedure-related risk factors were identified and simple guidelines for the use of CAs were published and can be found on the Internet at the ESUR website (www.esur.org).

Dose of CAs. Large volumes of CAs are associated with an increase in the prevalence of contrast-induced nephropathy. Experts in the field believe that smaller volumes of CAs needed for imaging should be used, since the risk of contrast-induced nephropathy increases with increasing doses of CAs, in particular, as was shown in the RECOVER study, with a volume of CAs $\geq 140 \text{ ml}$, the risk of developing contrast-induced nephropathy increases [five]. Contrast volume has been confirmed to be an independent risk factor for contrast-induced nephropathy. To date, there is no consensus on the optimal minimum dose of contrast volume [4]. With intra-arterial administration of ca, calculations of possible limits were proposed based on the fact that the dose of ca in grams of iodine should be equal in digital terms to GFR (glomerular filtration rate (ml / min)). For example, in a patient with a GFR (glomerular filtration rate) of 60 ml/min , the estimated dose of contrast volume at an iodine concentration of 320 is 187.5 ml.

Osmolarity of CAs. In patients with existing renal dysfunction, the risk of developing contrast-induced nephropathy was higher when high osmolar CAs were used compared to low osmolar CAs. To prevent the development of contrast-induced nephropathy, the ECSD (end stage renal disease) recommends the use of low- or iso-osmolar CAs. Several studies have shown that in high-risk patients, iso-osmolar CAs are

less nephrotoxic than low-osmolar CAs, but along with this, there are some studies where there was no significant difference between the iso-osmolar drug and comparator drugs [10,11]. Further work is needed to confirm this position.

CA type. Data from several studies indicate that the incidence of contrast-induced nephropathy with the use of low-osmolar CAs is lower than with the use of high-osmolar CAs in patients at risk for contrast-induced nephropathy. For example, in one large randomized trial, patients with kidney disease developed acute renal failure 3.3 times more often when they were injected with high-osmolar CAs (diatrizoate) rather than low-osmolar CAs (iohexol) [12,13]. We also compared the nephrotoxic effects of CAs with an osmolality equal to blood osmolality (iodixanol) with the effects of a low-osmolar ca (iohexol) in patients with diabetes mellitus and impaired renal function who underwent coronary or aorto-femoral angiography ($p=0.002$) [9]. Moreover, the incidence of the most severe cases of contrast-induced nephropathies (increased SCr > 1 mg/dL, or > 88 μ mol/L) was 0% in patients treated with iso-osmolar ca compared with 15% in patients treated with low osmolar ca. After this study, many studies have been conducted to research in the role of osmolality in the development of contrast-induced nephropathy. One of them is the RECOVER study [5]. This study was designed to compare the nephrotoxicity of the iso-osmolar non-ionic dimer of iodixanol and the ionic dimer of ioxaglate. Patients received iodixanol or ioxaglate for coronary angiography. The primary point was to determine the frequency of contrast-induced

nephropathy (an increase in [SCr] $\geq 25\%$ or ≥ 0.5 mg / dL (44.2 mmol/L). The frequency of contrast-induced nephropathy in various groups of patients was also determined: with severe renal impairment (GFR < 30 ml / min), with diabetes, in patients who received large doses of ca (≥ 140 ml). According to the results of the study, the frequency of contrast-induced nephropathy was statistically significantly lower in the iodixanol group (7.9%) than in the ioxaglate group (17.0%; $p=0.021$). In addition, the incidence of contrast-induced nephropathy was statistically significantly lower in patients with impaired renal function ($p=0.023$) with concomitant diabetes ($p=0.041$). In the study «Comparison of the safety and efficacy of iodixanol and iopromide in patients with chronic renal failure: a randomized controlled trial» post-Covid-19 patients [7], the tasks were set to evaluate several endpoints when comparing iso-osmolar iodixanol and low osmolar iopromide (table 1).

Based on the results of the study, the following conclusions were made.

The frequency of contrast-induced nephropathy was significantly lower in the iodixanol group compared to the iopromide group (5.7 vs. 16.7%; $p=0.011$).

Prevention of contrast-induced nephropathies

includes: 1) conducting a radiopaque procedure only for strict indications; 2) identification and stratification of risk factors for RCI (Revised Cardiac Index); 3) an adequate choice of volume and type of contrast substance (it is better to use iso- or low-osmolar contrasts); 4) if possible, refusal of repeated and multiple X-ray contrast studies; 5) cancellation of nephrotoxic drugs before X-ray contrast examination; 6) if possible,

Table 1

Comparison of the safety and efficacy of iodixanol and iopromide in patients with chronic renal failure: A randomized controlled trial in post-Covid-19 patients

Таблица 1

Сравнение безопасности и эффективности йодиксанола и йопромида у пациентов с хронической почечной недостаточностью: рандомизированное контролируемое исследование у пациентов, перенесших Covid-19

Primary:	Secondary:
Determine CIN frequency (SC ≥ 0.5 mg/dl or $\geq 25\%$ above baseline up to 3 days).	Average peak of contrast agents:
	determination of independent risk factors for CIN;
	frequency of serious cardiovascular adverse events (MACE) at the hospital stage and up to the 30th day after discharge;
	the quality of the obtained diagnostic information.
	Responsibility for all business tasks

the use of alternative imaging methods or alternative contrasts; 7) adequate hydration. Since the risk factors for the occurrence of contrast-induced nephropathy are very diverse, and the consequences are serious or even life-threatening, doctors need to take measures to prevent it. Although the optimal strategy to prevent contrast-induced nephropathy has not yet been fully defined, it is important to first identify high-risk patients. The most common ways to identify high-risk patients are a survey, a study of the medical history, measurement of serum creatinine before the administration of a ca.

Conclusion. To prevent the development of contrast-induced nephropathy, patients must be adequately hydrated. Nephrotoxic drugs should be discontinued at least 24 hours before ca administration. Since the nephrotoxic effect of the CA is dose-dependent, it is recommended to use the lowest possible dose. Moreover, the choice of a suitable ca is important. It has been shown that the frequency of contrast-induced nephropathy in patients with renal insufficiency and diabetes mellitus is lower when using iso-osmolar CAs than when using low-osmolar ones (Iohexol). Some studies have shown that the administration of drugs from different pharmacological groups, i. e., calcium channel blockers, dopamine, and N-acetylcysteine, reduces the incidence of contrast-induced nephropathy.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Г.О. Исаев, О.Ю. Миронова, В.В. Фомин. Оценка влияния различных факторов на риск развития новой коронавирусной инфекции у пациентов, перенесших контрастиндуцированное острое повреждение почек. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (6): 667–671. [Isaev GO, Mironova OYu, Fomin VV. Otsenka vliyaniya razlichnykh faktorov na risk razvitiya novoy koronavirusnoy infekcii u pacientov, perenesshih kontrastinducirovannoe ostroe povrezhdenie pochk [Assessment of the influence of various factors on the risk of developing a new coronavirus infection in patients who have undergone contrast-induced acute kidney injury]. *Terapevticheskij arhiv* [Therapeutic Archive]. 2021; 93(6): 667–671. (in Russ.)].
2. Юнусова Л.Р., Икрамов Г.О., Халманов Б.А., Суванов К.Ж. МСКТ диагностика остеомиелита верхней челюсти, у пациентов перенесших COVID-19 // *Вестник современной клинической медицины*. – 2022. –15(5).– С.81-85. [Yunusova LR, Ikramov GO, Halmanov BA, Suvonov KJ. MSKT diagnostika osteomielita verhnjej chelyusti, u pacientov perenesshih COVID-19 [MSCT diagnosis of osteomyelitis of the upper jaw, in patients who underwent COVID-19]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny* [Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2022; (15)5: 81-85. (in Russ.)]. DOI:10.20969/VSKM.2022.15(5).81-85
3. Williams B, Mancia G, De Backer G, et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2018;25(6):1105-87. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
4. Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD. Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *New Engl J Med*. 2019;380(22):2146-55. DOI:10.1056/nejmra1805256
5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42. DOI:10.1001/jama.2020.2648
6. Zhao L, Zhang Y, Yang X, Liu X. Eosinopenia is associated with greater severity in patients with coronavirus disease 2019. *Allergy*. 2020;6: 15-18. DOI:10.1111/all.14455
7. Ng JH, Hirsch JS, Wanchoo R, et al. Outcomes of patients with end-stage kidney disease hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;98(6):1530-9. DOI:10.1016/j.kint.2020.07.030
8. Pranata R, Supriyadi R, Huang I, et al. The association between chronic kidney disease and new onset renal replacement therapy on the outcome of COVID-19 patients: a meta-analysis. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2020;14:11-65. DOI:10.1177/1179548420959165
9. Tadic M, Cuspidi C, Grassi G, Mancia GM. COVID-19 and arterial hypertension: Hypothesis or evidence? *J Clin Hypertens*.2020;22(7):1120-6. DOI:10.1111/jch.13925
10. Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G, et al. Arterial hypertension and risk of death in patients with COVID-19 infection: systematic review and metaanalysis. *J Infect*. 2020;81(1):84-86. DOI:10.1016/j.jinf.2020.03.059
11. Roncon L, Zuin M, Zuliani G, Rigatelli G. Patients with arterial hypertension and COVID-19 are at higher risk of ICU admission. *Br J Anaesth*.2020; 125 (2):P.254-5. DOI:10.1016/j.bja.2020.04.056
12. Harjai KJ, Raizada A, Shenoy C, et al. A comparison of contemporary definitions of contrast nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention and a proposal for a novel nephropathy grading system. *Am J Cardiol*. 2008;101(6):812-9. DOI:10.1016/j.amjcard.2007.10.051
13. Mitchell AM, Jones AE, Tumlin JA, Kline JA. Incidence of contrast-induced nephropathy after contrast-enhanced computed tomography in the outpatient setting. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(1):4-9. DOI:10.2215/CJN.05200709

КОМОРБИДНОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЛОСТИ РТА И ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

АБДУЛЛАЕВ ДИЛМУРОД ШАРИФОВИЧ, ORCID ID: 0009-0002-4464-7212, канд. мед. наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Тараккиёт, 103, e-mail: d.abdullaev.85@mail.ru

РИЗАЕВ ЖАСУР АЛИМДЖАНОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-5468-9403, докт. мед. наук, профессор кафедры общественного здоровья и управления здравоохранением «Самаркандский государственный медицинский институт», Узбекистан, 100047, Самарканд, улица Амира Темура, 18, e-mail: lolita_yunusova@mail.ru

АБДУЛЛАЕВ ШАРИФ ЮЛДАШЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-5507-6163, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой заболеваний челюстно-лицевой области и травматологии «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Тараккиёт, 103, e-mail: sharif1952uzb@gmail.com

МУХАММАДИЕВ РАХМОН ОМОНОВИЧ, ORCID ID: 0009-0002-7480-3968, докт. мед. наук, профессор кафедры офтальмологии и стоматологии «Термезский филиал Ташкентской медицинской академии», Узбекистан, 100047, Термез, Сурхандарьинская область, улица Ислама Каримова, 64, e-mail: Rakhman.Mukhamadiyev@mail.ru

Реферат. Введение. Представлен анализ литературы, демонстрирующей существование не только филогенетической, но и функциональной взаимосвязи заболеваний внутренних органов и органов полости рта. Наличие коморбидности заболеваний способствует увеличению сроков госпитализации, снижает качество проводимых мер профилактики инвалидизации, увеличивает число осложнений после хирургических вмешательств. **Целью исследования** является обзор актуальной информации функциональной взаимосвязи заболеваний внутренних органов и органов полости рта. **Материал и методы.** Выполнен обзор опубликованных актуальных исследований, посвященных изучению механизмов взаимосвязи оральной инфекции и вторичных системных проявлений в базах PubMed, Web of Science по ключевым словам: коморбидность, заболевания полости рта, внутренние органы, comorbidity, diseases of the oral cavity, internal organs. Глубина поиска не ограничивалась, абсолютное число найденных работ были опубликованы за последние 10 лет. **Результаты.** Приведены данные о патогенетическом единстве возникновения соматических и стоматологических заболеваний. Обоснованы причинно-следственные взаимоотношения между ними, которые возникают в результате нарушения иммунологического равновесия, интерлейкиновой регуляции и неспецифической резистентности организма. Отмечена негативная коморбидность заболеваний внутренних органов и полости рта, а именно зависимость стоматологических заболеваний от общего состояния организма и влияние очагов хронической инфекции в ротовой полости на развитие общих заболеваний. Доказано наличие одонтогенной транзиторной бактериемии на стоматологическом приеме, а также отражены условия для ее трансформации в любое заболевание инфекционной этиологии. Выявлена необходимость в единых системных подходах к лечению полиморбидной патологии. **Выводы.** Влияние коморбидной патологии на клинические проявления, диагностику, прогноз и лечение многих заболеваний многогранно и индивидуально.

Ключевые слова: коморбидность, заболевания полости рта, внутренние органы.

Для ссылки: Абдуллаев Д. Ш., Ризаев Ж. А., Абдуллаев Ш. Ю., Мухаммадиев Р. О. Коморбидность заболеваний полости рта и внутренних органов // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, Прил. 2. – С.68-74. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(suppl.2).68-74.

COMORBIDITY OF ORAL-CAVITY AND INTERNAL DISEASES

ABDULLAEV DILMUROD SH., ORCID ID: 0009-0002-4464-7212, PhD, Associate Professor at the Department of Therapeutic Dentistry, Tashkent State Dental Institute, 103 Tarakkiet str., Yashnabad District, 100047 Tashkent, Uzbekistan; e-mail: d.abdullaev.85@mail.ru

RIZAEV JASUR A., ORCID ID: 0000-0001-5468-9403, Dr. sc. med., Professor at the Department of Public Health and Health Management, Samarkand State Medical Institute, 18 Amir Temur Street, 100047 Samarkand, Uzbekistan; e-mail: lolita_yunusova@mail.ru

ABDULLAEV SHARIF YU., ORCID ID: 0000-0002-5507-6163, Dr. sc. med., Professor, Head of the Department of Maxillofacial Diseases and Traumatology, Tashkent State Dental Institute, 103 Tarakkiet str., Yashnabad District, 100047 Tashkent, Uzbekistan; e-mail: sharif1952uzb@gmail.com

MUKHAMMADIEV RAHMON O., ORCID ID: 0009-0002-7480-3968, Dr. sc. med., Professor at the Department of Ophthalmology and Dentistry, Termez Branch of Tashkent Medical Academy, 64 Islam Karimov str., Surkhandarya Region, 100047 Termez, Uzbekistan; e-mail: Rakhman.Mukhamadiyev@mail.ru

Abstract. Introduction. Literature analysis is presented showing the existence of both phylogenetic and functional interrelation of internal diseases and oral-cavity diseases. Comorbidities contribute to the patients' longer stay in hospital, reduce the quality of measures taken to prevent disabilities, and increase the number of post-surgical complications.

Aim of the study is a review of the current information on the functional relationship between internal diseases and oral-cavity diseases. **Material and Methods.** Published topical studies were studied that deal with investigating the mechanisms of the relationship between oral infections and secondary systemic manifestations. **Results and Discussion.** Data are presented on the pathogenetic unity of the occurrences of somatic and dental diseases. Causal relationships are substantiated between them, arising from the impaired immunologic balance, interleukin regulation, and nonspecific resistance in human body. We noticed the negative comorbidity of internal and oral-cavity diseases, namely, the dependence of dental diseases on the general body condition and the influence of chronic infection foci in the oral cavity on the development of common diseases. Odontogenic transient bacteremia was proven at the dentist's office, and conditions are shown for its transformation into any infectious disease. We identified the need for unified systemic approaches to the treatment of polymorbid pathology. **Conclusions.** Influence of comorbid pathology on clinical manifestations, diagnoses, prognoses, and treatment of many diseases is multifaceted and individual.

Keywords: comorbidity, diseases of the oral cavity, internal disease.

For reference: Abdullayev DSh, Rizaev GA, Abdullayev ShYu, Muhammadiyev RO. Comorbidity of oral-cavity and internal diseases. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023;16(Suppl.2):68-74. DOI:10.20969/VSKM.2023.16(suppl.2).68-74.

Введение. Традиционно среди широких масс населения бытует мнение, что стоматологические заболевания имеют лишь местный характер, ограничивающиеся в пределах лишь ротовой полости. Однако, последними исследованиями доказано, что имеется прямая связь между состоянием ротовой полости и организма в целом [1]. Конечно, нельзя упускать из виду, что полость рта в принципе является местом формирования патогенных штаммов микроорганизмов, что еще более усугубляет течение основного заболевания [2, 3]. С другой стороны, при лечении основной соматической патологии часты случаи ухудшения состояния полости рта, которое можно рассматривать с разных позиций. При этом важно определить, что именно вызывает данную патологию, является ли это одним из клинических проявлений соматической органной патологии, или это эффект воздействия принимаемых лекарственных препаратов, продуктов их метаболизма.

Цель исследования состояла в обзоре актуальной информации об установлении ключевых факторов патогенеза при сочетанных поражениях внутренних органов и полости рта.

Материал и методы исследования. Мы использовали литературу, найденную в базе данных PubMed, Web of Science по ключевым словам: коморбидность, заболевания полости рта, внутренние органы, comorbidity, diseases of the oral cavity, internal organs. В анализ включались обзоры литературы, метаанализы, систематические обзоры, клинические исследования. Был проведен отбор наиболее информативных и актуальных статей. Глубина поиска не ограничивалась, абсолютное число найденных работ были опубликованы за последние 10 лет.

Результаты. В клинической практике часты случаи совокупности двух или нескольких соматической патологии – так называемая коморбидность или полиморбидность состояния, что, в значительной степени ухудшает состояние здоровья, приводя к преждевременной инвалидности и смертности [4]. Данный термин прочно вошел в научную практику еще в конце прошлого века, термин был предложен А. Feinstein (1970). Также следует отметить, чаще коморбидная или полиморбидная патология имеет четко выраженный возрастной ценз, более чем в 80% случаев диагностируется у пациентов старше 65 лет. Число коморбидных заболеваний суще-

ственно повышается с возрастом. Коморбидность повышается с 10 % в возрасте до 19 лет до 80 % у лиц 80 лет и старше. Согласно данным М. Fortin [5], основанным на анализе 980 историй болезни, взятых из ежедневной практики семейного врача, распространенность коморбидности составляет от 69 % у больных молодого возраста, до 93 % среди лиц средних лет и до 98 % – у пациентов старшей возрастной группы. При этом число хронических заболеваний варьирует от 2,8 у молодых пациентов до 6,4 – у стариков.

По данным некоторых исследователей в основе коморбидности лежат патологии многих систем – пищеварительной, сердечно-сосудистой, эндокринной и т. д. [6, 7]. При этом одновременно протекающих несколько заболеваний у одного и того же больного имеют различную степень влияния друг на друга, чаще усугубляя или изменяя течение основного заболевания. Для врача данное состояние становится большой проблемой, ведь приходится корректировать общепринятые протоколы и алгоритмы лечения с учетом взаимодействия как самих лекарственных препаратов, их компонентов и конечных продуктов распада с целью профилактики развития лекарственно-индуцированных заболеваний (ЛИЗ, англ.: drug-induced disease). Само проявление лекарственно-индуцированных заболеваний врачами часто рассматривается как одно из проявлений основной имеющейся соматической патологии. И как вывод, именно лекарственно-индуцированные заболевания является основным осложнением коморбидности или полиморбидности.

Влияние коморбидной патологии на клинические проявления, диагностику, прогноз и лечение многих заболеваний многогранно и индивидуально [8]. Взаимодействие заболеваний, возраста и лекарственного патоморфоза значительно изменяет клиническую картину и течение основной нозологии, характер и тяжесть осложнений, ухудшают качество жизни больного, ограничивают или затрудняют лечебно-диагностический процесс. Коморбидность оказывает влияние на прогноз для жизни, увеличивает вероятность летального исхода. Наличие коморбидных заболеваний способствует увеличению сроков госпитализации, снижает качество проводимых мер профилактики инвалидизации, увеличивает число осложнений после хирургических вмешательств [9].

Терапевтическим отражением коморбидности является комедикация. Наличие коморбидности следует учитывать при выборе алгоритма диагностики и схемы лечения той или иной болезни. У коморбидных больных необходимо уточнить степень функциональных нарушений и морфологического статуса всех выявленных нозологических форм. При появлении каждого нового, в том числе, маловыраженного симптома следует проводить исчерпывающее обследование с целью определения его причины. Также необходимо помнить, что коморбидность приводит к полипрагмазии, то есть одновременному назначению большого количества лекарственных препаратов, что делает невозможным контроль над эффективностью терапии, увеличивает материальные затраты пациентов, а поэтому снижает их комплаенс (приверженность к лечению). Кроме того, полипрагмазия, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста, способствует резкому возрастанию вероятности развития местных и системных нежелательных побочных эффектов лекарственных препаратов. Эти побочные эффекты не всегда принимаются врачами во внимание, поскольку рассцениваются как проявление одного из факторов коморбидности и влекут за собой назначение ещё большего количества лекарственных препаратов, замыкая «порочный круг». Единовременное лечение нескольких болезней требует строгого учёта сочетаемости препаратов.

M. Fortin, L. Lapointe et al. [4], M. Harboun, J. Ankril [5] утверждают, что во время проведения опроса лечащему врачу необходимо тщательно подходить к истории имеющегося хронического заболевания/заболеваний, получить максимум информации проведенного фармацевтического анамнеза, схем проведенного лечения, результатов исследований и т.д.

Согласно, положению ВОЗ, именно здоровье полости рта является одним из основных показателей общего здоровья и качества жизни человека, оно определяется как «... состояние, характеризующееся отсутствием хронической боли в полости рта и в области лица, рака ротовой полости рта и горла, инфекций и язв полости рта, заболеваний пародонта и десны, зубного кариеса, выпадения зубов и других заболеваний и нарушений здоровья, ограничивающих способности человека кусать, жевать, улыбаться и говорить, что также говорит о его психосоциальном благополучии» (ВОЗ, 2003).

Поддержка полости рта в здоровом состоянии определяется работой всех защитных систем организма, основной движущей силой которой являются активные белковые компоненты, поступающие в ротовую полость в составе слюнной жидкости из всех слюнных желез, и именно ей обеспечивается постоянство показателей здоровья полости рта [10, 11]. Слюна в полости рта циркулирует в открытой системе, обеспечивая постоянство различных констант. Поэтому изучение её показателей позволяет достоверно оценить изменения в тканях ротовой полости, которые вызывают заболевания желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем, печени, почек и др. заболевания.

Согласно последним изысканиям, до 80% стоматологических больных имеют в анамнезе сочетанную соматическую патологию [7], все это в совокупности влияет и на состояние самого организма, увеличиваются затраты на лечение коморбидных системных заболеваний [12].

На наш взгляд, изучение состояния коморбидности у стоматологических больных необходимо придерживаться с точки зрения целостности организма, системности многих патологических процессов, учитывая степень влияния друг на друга [13, 14, 15].

По данным Е.Ю. Леонтьевой [16] между заболеваниями пародонта и сердечно-сосудистыми заболеваниями прослеживается прямая корреляционная взаимосвязь, присоединение к ним сахарного диабета 2 типа значительно усугубляет состояние всего пародонтального комплекса. Работами В.Д. Вагнер [17], Schenkein H.A [18], M.V. Furtado et al [19] и др. доказано наличие взаимосвязи эндокринными нарушениями и некариозными дефектами зубов.

Исследователями P. Yager, T. Edwards et al [20] при проведении первичного стоматологического осмотра более чем в 48,4% случаев выявили наличие одной соматической патологии, тогда как у 20% пациентов было выявлено состояние коморбидности. При анализе структуры заболеваемости в первую очередь выявлена патология сердечно-сосудистой и эндокринной системы в виде артериальной гипертензии, кардиомиопатии на фоне сахарного диабета 2-го типа. К сожалению, частота выявляемой артериальной гипертензии в стоматологической практике достигает высоких цифр, и составляет около 60% от всей соматической патологии. Достоверным признаком имеющейся патологии сосудистой системы является варикозные изменения подъязычных вен, также налицо преобразование слизистой оболочки [3, 21].

Также известна взаимосвязь между патологией органов желудочно-кишечного тракта и анатомическими образованиями ротовой полости [22]. Конечно, не последнюю роль играет анатомо-функциональная взаимосвязь отделов пищеварительного тракта между собой, обусловленная единством развития и становления его отделов. Однако, по мнению А.И. Грудянова и др [6], Dewhirst FE [23], S. Reichert, A. Schlitt et al [24] выявление клинических признаков хронического рецидивирующего афтозного стоматита, катарального стоматита, пародонтита или других стоматологических заболеваний зачастую сопровождают воспалительные заболевания органов пищеварительного тракта, в частности кишечника и рассматриваются в данной ситуации как их внекишечные проявления. Отдельного внимания заслуживает факт изучения патоморфологических преобразований гемомикроциркуляции слизистой полости рта, что дает возможность по-новому оценить вопросы патогенеза с учетом тесную взаимосвязь и взаимозависимость проксимального и дистального отделов пищеварительного тракта [25, 26].

Следовательно, та или иная патология органов желудочно-кишечного тракта может явиться причиной патологических преобразований и в полости

рта, в тоже время изменение состояние всех компонентов пародонтального комплекса будет влиять на функциональное состояние пищеварительного тракта в целом.

Одним из наиболее распространенных симптомов при коморбидности является угнетение функции слюнных желез, так называемая – ксеростомия. Ксеростомия – это термин, который применяется для характеристики субъективного ощущения сухости во рту. Этот синдром представляет собой совокупность признаков и симптомов, связанных с уменьшением секреции слюны [27]. По некоторым данным показатель ксеростомии у таких пациентов колеблется в пределах 25-30%, причем этот показатель значительно выше среди лиц женского пола. Наиболее частыми причинами сухости в ротовой полости среди стоматологических пациентов являются применение ксерогенных препаратов: антидепрессантов, диуретиков, гипотензивных средств, противосудорожных, анальгетиков, нестероидных противовоспалительных, антигистаминных. Эффект от применения лекарственных средств, вызывающих сухость в полости рта, наиболее выражен у людей пожилого возраста. Общеизвестно, что ксеростомия приводит к снижению качества жизни пациентов [28].

Часто больным с артериальной гипертензией назначают ингибиторы АПФ в виде препаратов - дилорон, эналаприл, лизиноприл и каптоен; блокаторы Ca^{2+} каналов - леркамен, амлодипин, нормодипин; диуретики - арифон. Все они в значительной степени вызывают дисфункцию слюнных желез. В отличие от них ингибиторы АПФ (нолипрел), антагонисты рецепторов ангиотензина II (лориста, атаканд, юперо, микардис, валсартон) приводят к гиперсаливации [29].

Наличие дисфункции слюнных желез приводит к изменениям и в микробном ландшафте полости рта. По данным Алимова А.С. (2004) возрастает число колоний аэробных бактерий и снижается число лактобактерий, пептострептококков. Некоторым исследователям утверждается о наличии прямой корреляции между хроническим обструктивным бронхитом и состоянием пародонта, это можно объяснить мощным подавлением местного иммунитета в тканевых структурах полости рта [30,31].

Развивающиеся при сахарном диабете сосудистые нарушения, приводящие к нарушению трофических, репаративных функций могут явиться причиной патологической реорганизации костной основы челюстных костей. И первыми симптомами будут жалобы на признаки ксеростомии. Помимо этого, продукты гликирования связываясь с белковыми фракциями и липидами, нарушают глюкозный гомеостаз, что негативно отражается на состоянии тканевых структур пародонта, процессах остеосинтеза в целом [32,33,34].

Изучая особенности фармакокинетики применяемых лекарственных препаратов приходим к выводу, что имеется еще ряд стоматологической патологии ротовой полости, патогенез которых еще не ясен. Это и лекарственно-индуцированная гиперплазия десны, дисгевзии (нарушение вкусовой чувствительности), дисколориты твердых тканей зубов и т.д. Появление в слюне большого количества ле-

карственных препаратов имеет сложный механизм, это и процесс «рециркуляции» слюны, пассивный транспорт из плазмы крови, прежде всего водорастворимых препаратов. В своих исследованиях [7,12,35,36] на крысах установили влияние блокатора рецептора ангиотензина II («Лозартан») и антагониста В-адренорецептора (препарат изопротеренол) на морфологию и секрецию слюнных желез. Было установлено, что лозартан, влияя на мРНК ренин-ангиотензиновой системы, снижал секреторную активность ацинарных клеток, блокировал работу Na^{+}/K^{+} насоса, без изменения морфологической структуры железистых клеток. Способность лекарственных веществ оказывать специфическое воздействие на клетки-мишени зависит от их транспорта через биологические барьеры, препятствием для которых может являться большая молекулярная масса, отсутствие белков-транспортёров, связывание с белками плазмы крови, в частности с альбумином [21,33,34].

Исходя из вышеизложенного, можно прийти к выводу, что изучение различными современными методами элементного состава слюны у коморбидных больных дает возможность точно определить динамику течения различных системных заболеваний, контроль дозирования назначаемых лекарственных средств [32,37,38,39]. Преимуществами использования слюны в качестве образца являются атравматичность сбора, безопасность биологического материала. Все это в совокупности даст возможность определить основную причину стоматологической патологии: сопутствующие заболевания или прием лекарственных веществ различных фармакологических групп [40,41,42,43].

Слюна как многокомпонентная биологическая жидкость имеет большой потенциал как диагностический маркер выявления различных заболеваний. Слюна, как и кровь, содержит большое количество белков и молекул нуклеиновых кислот, что отражает физиологический статус; однако, в отличие от других биологических жидкостей, диагностика слюны предлагает простой, недорогой, безопасный и неинвазивный подход к выявлению заболеваний и обладает высоким потенциалом, чтобы произвести революцию в диагностике заболеваний, одним словом, формируя новую перспективную отрасль в медицине – слюнную диагностику [44, 45, 46, 47].

По мнению зарубежных авторов, это возможно лишь при решении основной глобальной задачи – выявление специфических молекулярных биомаркеров различного вида патологий на фоне повышения их чувствительности среди компонентов слюнной жидкости, это уже новая эра внедрения нанотехнологий в стоматологию, создания нового направления молекулярной медицины [48, 49, 50].

Выводы. Знание действия системных лекарственных средств на ткани полости рта открывает возможность для целесообразного и дифференцированного выбора их использования, а также позволяет предложить различные методы диагностики, профилактики и коррекции негативного воздействия лекарственных препаратов на ткани ротовой полости. Поэтому изучение вопроса взаимосвязи

распространенности и тяжести течения патологий зубочелюстной системы на фоне сопутствующих заболеваний и приема лекарственных препаратов является актуальным, все это в совокупности позволяет улучшить качество оказываемой медицинской помощи, в частности стоматологической, что несомненно отразится на качестве жизни пациентов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Некоторые аспекты коморбидности пародонтита и сердечно-сосудистых заболеваний. Медицинский совет. – 2015. – №17. – С.12-16. [Trukhan DI, Trukhan LYu. Nekotorye aspekty komorbidnosti parodontita i serdechno-sosudistyh zabolevanij [Some aspects of comorbidity periodontitis and cardiovascular diseases]. Meditsinskij sovet [Medical advice]. 2015; 17:12-16. (In Russ.)].
2. Трухан Л.Ю., Трухан Д.И. Стоматологические проблемы гастроэнтерологических пациентов. Стоматологическая трибуна России. – 2015. – №2–С.12. [Trukhan LYu, Trukhan DI. Stomatologicheskie problemy gastroenterologicheskikh pacientov [Dental problems of gastroenterological patients]. Stomatologicheskaya tribuna Rossii [Dental Tribune Russia]. 2015; 2:12. (In Russ.)].
3. Цимбалистов А.В., Робакидзе Н.С., Тютюк С.Ю. и др. Клинико-иммунологические аспекты развития стоматологической патологии у больных с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – Т. 15, № 16-1(111). – С. 114-118. [Tsimbalistov AV, Robakidze NS, Tytyuk SYu et al. Kliniko-immunologicheskie aspekty razvitiya stomatologicheskoy patologii u bol'nyh s hronicheskimi vospalitel'nymi zabolevaniyami kishhechnika [Clinical and immunological aspects of the development of dental pathology in patients with chronic inflammatory bowel diseases]. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmaciya [Scientific bulletins of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy]. 2011; 15(16-1(111)):114-118. (In Russ.)].
4. Fortin M, Lapointe L, Hudon C, Vanasse A. Multimorbidity is common to family practice Is it commonly researched? Canadian Family Physician. 2007; 5: 245-251. ID: 37349290
5. Harboun M, Ankri J. Comorbidity indexes: review of the literature and application to studies of elderly population. Rev Epidemiol Sante Publique. 2001; 49(3):287-98. PMID: 11427831
6. Алимов А.С. Особенности морфологии и состояние пристеночных микроорганизмов слизистой оболочки полости рта у больных, страдающих гипертонической болезнью. Российский стоматологический журнал. – 2004. – № 2. – С. 17-19. [Alimov AS. Osobennosti morfologii i sostoyaniye pristenochnyh mikroorganizmov slizистой obolochki polosti rta u bol'nyh, stradayushchih gipertonicheskoy boleznyu [Features of the morphology and state of parietal microorganisms of the oral mucosa in patients suffering from hypertension]. Rossijskij stomatologicheskij zhurnal [Russian Dental Journal]. 2004; 2: 17-19. (In Russ.)].
7. Иорданишвили А.К., Лобейко В.В., Заборовский К.А., Подберезкина Л.А. Лечение реактивно-дистрофических заболеваний слюнных желез у людей старших возрастных групп. Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2015. – № 1 (49). – С. 43-47. [Iordanishvili AK, Lobejko VV, Zaborovskij KA, Podberyozkina LA. Lechenie reaktivno-distroficheskikh zabolevanij slyunnyh zhelyoz u lyudej starshih vozrastnyh grupp [Treatment of reactive-dystrophic diseases of the salivary glands in older age groups]. Vestnik Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii [Bulletin of the Russian Military Medical Academy]. 2015; 6:775-779. (In Russ.)].
8. Леонтьева Е. Ю., Быковская Т. Ю., Молчанова А. В. Коморбидность в стоматологической патологии. Главный врач. – 2017. – 5(55). – С. 22-24. [Leontyeva EYu, Bykovskaya TYu, Molchanova AV. Komorbidnost' v stomatologicheskoy patologii [Comorbidity in dental pathology]. Glavnij vrach [Chief physician]. 2017; 5(55): 22-24. (In Russ.)].
9. Михальченко Д.В., Маслак Е.Е., Наумова В.Н. Взаимосвязь сахарного диабета с заболеваниями полости рта: что знают об этом врачи-стоматологи и их пациенты? // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2013. – №2(38). – С.51-53. [Mikhalchenko DV, Maslak EE, Naumova VN. Vzaimosvyaz' saharnogo diabeta s zabolevaniyami polosti rta: chto znayut ob etom vrachi-stomatologi i ih pacienty? [The relationship between diabetes mellitus and oral diseases: what do dentists and their patients know about this?]. Volgogradskij nauchno-meditsinskij zhurnal [Volgograd scientific and medical journal]. 2013; 2(38): 51-53. (In Russ.)].
10. Kimura K, Takase B. Significant association between periodontitis and cardiovascular risk. Circ J 2014; 78 (4): 837–8. DOI: 10.1253/circj.cj-14-0199
11. Е.Ф. Гайсина, Н.В. Изможерова, Е.В. Мандра. Побочные реакции в полости рта, индуцированные приемом лекарственных препаратов, применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях // Уральский медицинский журнал. – 2018. – №7(162). – С.5-9. [Gaisina EF, Izmozherova NV, Mandra EV. Pobochnye reakcii v polosti rta, inducirovannye priemom lekarstvennyh preparatov, primenyaemyh pri serdechno-sosudistyh zabolevaniyah [Adverse reactions in the oral cavity induced by taking medications used for cardiovascular diseases]. Ural'skij meditsinskij zhurnal. [Ural Medical Journal]. 2018; 7 (162): 5-9. (In Russ.)].
12. Lee YuH, Wong DT. Saliva: An emerging biofluid for early detection of diseases. American Journal of Dentistry. 2009; 22(4):241-8. PMID: PMC2860957
13. Грудянов А.И. и др. Вопрос взаимосвязи воспалительных заболеваний пародонта и сердечно-сосудистой патологии. Стоматология. – 2015. – №3. – С.50-55. [Grudyanov AI, i dr Vopros vzaimosvyazi vospalitel'nyh zabolevanij parodonta i serdechno-sosudistoy patologii [The issue of the relationship between inflammatory periodontal diseases and cardiovascular pathology]. Stomatologiya [Dentistry]. 2015; 3: 50-55. (In Russ.)].
14. Цепов Л. М., Цепова Е. Л., Михеева Е. А. и др. Полипатии у стоматологических больных (по данным ретроспективного анализа медицинских карт стоматологических больных) // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2010. – №2. – С. 153–158. [Tsepov LM, Tsepova EL, Mikheeva EA et al. Polipatii u stomatologicheskikh bol'nyh (po dannym retrospektivnogo analiza meditsinskih kart stomatologicheskikh bol'nyh) [Polypathies in dental patients (according to a retrospective analysis of medical records of dental patients)]. Vestnik Smolenskoj

- medicinskoj akademii [Bulletin of the Smolensk Medical Academy]. 2010; 2: 153-158. (In Russ.).
15. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, et al. The human oral microbiome. *J Bacteriol.* 2010;192:5002–5017. DOI: 10.1128/JB.00542-10
 16. Изможерова Н.В., Мандра Е.В., Гайсина Е.Ф. Побочные реакции в полости рта, индуцированные приемом лекарственных препаратов, применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях // Уральский медицинский журнал. – 2018. – №7(162). – С.5-9. [Izmozherova NV, Mandra EV, Gaisina EF. Pobochnye reakcii v polosti rta, inducirovannye priemom lekarstvennyh preparatov, primenyaemyh pri serdechno-sosudistyh zabolovaniyah [Adverse reactions in the oral cavity induced by taking medications used for cardiovascular diseases]. *Ural'skij medicinskij zhurnal [Ural Medical Journal].* 2018; 7 (162): P.5-9. (In Russ.).]
 17. Вагнер В.Д. Влияние соматических заболеваний на качество жизни стоматологических пациентов с коморбидностью, нуждающихся в оперативном лечении // Институт стоматологии. – 2018. – №79. – С.26-27. [Vagner VD. Vliyanie somaticheskikh zabolovaniy na kachestvo zhizni stomatologicheskikh pacientov s komorbidnost'yu, nuzhdayushchihhsya v operativnom lechenii [The influence of somatic diseases on the quality of life of dental patients with comorbidity who require surgical treatment]. *Institut stomatologii [Institute of Dentistry].* 2018; 79: 26-27. (In Russ.).]
 18. Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol.* 2013;40 (Suppl 14): S51–S69. DOI: 10.1111/jcpe.12060
 19. Furtado MV, Hong B-Y, Fava PL. End stage renal disease as a modifier of the periodontal microbiome. *BMC Nephrol.* 2013; 16: 80-88. DOI: 10.1186/s12882-015-0081-x
 20. Papapanou PN, Lindhe J, Sterrett JD, et al. Considerations on the contribution of ageing to loss of periodontal tissue support. *J Clin Periodontol.* 1991;18:611–615. DOI: 10.1111/j.1600-051x.1991.tb00098.x
 21. Абдуллаев Д.Ш., Ризаев Ж.А., Абдуллаев Ш.Ю., Рустамова С.М. Исследование показателей смешанной слюны у пациентов с патологиями желудочно-кишечного тракта. // *Journal of medicine and innovations.* – 2022. – Т.4, вып.8. – С. 191-199. [Abdullaev DSh, Rizaev JA, Abdullaev ShYu, Rustamova SM. Issledovanie pokazatelej smeshannoj slyuny u pacientov s patologiyami zheludочно-kishechnogo trakta. // *Journal of medicine and innovations.* – 2022. – Т.4, вып.8. – С. 191-199. [Abdullaev DSh, Rizaev JA, Abdullaev ShYu, Rustamova SM. Issledovanie pokazatelej smeshannoj slyuny u pacientov s patologiyami zheludочно-kishechnogo trakta. [Study of mixed saliva parameters in patients with gastrointestinal pathologies]. *Journal of medicine and innovations [Journal of medicine and innovations].* 2022;4(8):191-199. (In Russ.).]
 22. Bartold PM, Van Dyke TE. Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. *Unlearning learned concepts.* *Periodontol.* 2000 2013;62:1–13. DOI: 10.1111/j.1600-0757.2012.00450.x
 23. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, et al. The human oral microbiome. *J Bacteriol.* 2010;192:5002–5017. DOI: 10.1128/JB.00542-10
 24. Reichert S, Schlitt A, Beschow V. et al. Use of floss/ interdental brushes is associated with lower risk for new cardiovascular events among patients with coronary heart disease. *J Periodontol Res* 2015; 50 (2): 180–8. DOI: 10.1111/jre.12191
 25. Libby P, Hansson GK. Inflammation and immunity in diseases of the arterial tree: players and layers. *Circ Res.* 2015;116:307–311. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.116.301313
 26. Rafferty B, Jonsson D, Kalachikov S, et al. Impact of monocytic cells on recovery of uncultivable bacteria from atherosclerotic lesions. *J Intern Med.* 2011;270:273–280. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2011.02373.x
 27. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, et al. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol.* 2005;43:5721–5732. DOI: 10.1128/JCM.43.11.5721-5732.2005
 28. Гажва С.И. Взаимосвязь заболеваний внутренних органов и состояния полости рта // *Терапевтический архив.* – 2012. – Том 85, №10. – С.116-118. [Gazhva SI. Vzaimosvyaz' zabolovaniy vnutrennih organov i sostoyaniya polosti rta [The relationship between diseases of internal organs and the condition of the oral cavity]. *Tera-pevticheskij arhiv [Therapeutic archive].* 2012; 85(10):116-118. (In Russ.).]
 29. Kozarov EV, Dorn BR, Shelburne CE, et al. Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:e17–e18. DOI: 10.1161/01.ATV.0000155018.67835.1a
 30. Gamonal J, Acevedo A, Bascones A, et al. Levels of interleukin-1 beta, -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *J Periodontol.* 2000; 71: 1535–1545. DOI: 10.1902/jop.2000.71.10.1535
 31. Teeuw WJ, Laine ML, Bizzarro S, et al. ANRIL polymorphism is associated with elevated CRP levels in periodontitis: a pilot case-control study. *Plos One.* 2015;10:e0137335 DOI:10.1371/journal.pone.0137335
 32. Aarabi G, Eberhard J, Reissmann DR, et al. Interaction between periodontal disease and atherosclerotic vascular disease—Fact or fiction? *Atherosclerosis.* 2015;241:555–560. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.819
 33. Houcken W, Teeuw WJ, Bizzarro S, et al. Arterial stiffness in periodontitis patients and controls. A case-control and pilot intervention study. *J Hum Hypertens.* 2016;30:24–29. DOI: 10.1038/jhh.2015.41
 34. Teeuw WJ, Slot DE, Susanto H, et al. Treatment of periodontitis improves the atherosclerotic profile: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2014;41:70–79. DOI: 10.1111/jcpe.12171
 35. Трухан Д.И., Голошубина В.В., Трухан Л.Ю. Изменения со стороны органов и тканей полости рта при гастроэнтерологических заболеваниях // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2015. – №3. – С.88–91. [Trukhan DI, Goloshubina VV, Trukhan LYu. Izmeneniya so storony organov i tkanej polosti rta pri gastroenterologicheskikh zabolovaniyah [Changes in organs and tissues of the oral cavity in gastroenterological diseases]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya [Experimental and clinical gastroenterology].* 2015; 3:88–91. (In Russ.).]
 36. Forner L, Larsen T, Kilian M, et al. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol.* 2006;33:401–407. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2006.00924.x
 37. Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol.* 2013; 40(Suppl 14): S51–S69. DOI: 10.1111/jcpe.12060
 38. Stewart R, West M. Increasing evidence for an association between periodontitis and cardiovascular disease. *Circulation.* 2016;133:549–551. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020869
 39. Lee YuH, Wong DT. Saliva: An emerging biofluid for early detection of diseases. *American Journal of Dentistry.* 2019; 22(4):241-8. PMID: PMC2860957
 40. Belstrom D, Paster BJ, Fiehn NE, et al. Salivary bacterial fingerprints of established oral disease revealed by the Human Oral Microbe Identification using Next Generation Sequencing (HOMINGS) technique. *J Oral Microbiol.* 2016;8:30170. DOI: 10.3402/jom.v8.30170

41. Venkataramani A, Santo-Domingo NE, Main DM. Actinobacillus actinomycetemcomitans pneumonia with possible septic embolization. *Chest*. 1994;105:645–646. DOI: 10.1378/chest.105.2.645
42. Libby P, Hansson GK. Inflammation and immunity in diseases of the arterial tree: players and layers. *Circ Res*. 2015;116:307–311. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.301313
43. Ryden L, Buhlin K, Ekstrand E, et al. Periodontitis increases the risk of a first myocardial infarction: a report from the PAROKRANK study. *Circulation*. 2016;133:576–583. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020324
44. Rosenfeld ME, Campbell LA. Pathogens and atherosclerosis: update on the potential contribution of multiple infectious organisms to the pathogenesis of atherosclerosis. *Thromb Haemost*. 2011;106:858–867. DOI: 10.1160/TH11-06-0392
45. Fiehn NE, Larsen T, Christiansen N, et al. Identification of periodontal pathogens in atherosclerotic vessels. *J Periodontol*. 2005;76:731–736. DOI: 10.1902/jop.2005.76.5.731
46. Rafferty B, Jonsson D, Kalachikov S, et al. Impact of monocytic cells on recovery of uncultivable bacteria from atherosclerotic lesions. *J Intern Med*. 2011;270:273–280. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2011.02373.x
47. Gamonal J, Acevedo A, Bascones A, et al. Levels of interleukin-1 beta, -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *J Periodontol*. 2000;71:1535–1545. DOI: 10.1902/jop.2000.71.10.1535
48. Nicu EA, Van der Velden U, Nieuwland R, et al. Elevated platelet and leukocyte response to oral bacteria in periodontitis. *J Thromb Haemost*. 2009;7:162–170. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.03219.x
49. Di Fede, Di Liberto, G. Occhipinti et al. Oral manifestations in patients with gastro-oesophageal reflux disease: a single-center case-control study. *Oral Pathol. Med*. 2008; 37(6): 336–340. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2008.00646.x
50. Orosz M., Sonkodi I. Oral manifestations in Crohn's disease and dental management. *Fogorv. Sz*. 2004; 97(3):113-117. PMID: 15282976

INTRAORAL ULTRASONOGRAPHY FOR PERIODONTAL TISSUE EXPLORATION: WHAT IS REVIEW TALKING ABOUT TODAY?

AZIMOV AZIZ M., ORCID ID:0009-0002-5638-3138, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Surgical Dentistry and Dental Implantology, Tashkent State Dental Institute, 103 Maxtunkuli Street, Yashnabad District, 100047 Tashkent, Uzbekistan, tel. +99-871-2302073, e-mail: Ziza97.aa@gmail.com

KULMATOV TIMUR M., ORCID ID: 0009-0009-9103-1382, basic doctoral student at the Department of Pediatric Maxillofacial Surgery, Tashkent State Dental Institute, 103 Maxtunkuli Street, Yashnabad District, 100047 Tashkent, Uzbekistan, tel. +99-871-2302073, e-mail: Timurilmuratov199665@gmail.com

YUNUSOVA LALITA R., ORCID ID: 0000-0002-7807-9463, PhD, Associate Professor at the Department of Oncology and Medical Radiology, Tashkent State Dental Institute, 103 Maxtunkuli Street, Yashnabad District, 100047 Tashkent, Uzbekistan, tel. +99-871-2302073, e-mail: lolita_yunusova@mail.ru

ABDUMANNONOV DOSTONBEK R., ORCID ID:0009-0002-5638-3138, Assistant Professor at the Department of Prevention of Dental Diseases, Tashkent State Dental Institute, 103 Maxtunkuli Street, Yashnabad District, 100047 Tashkent, Uzbekistan, tel. +99-871-2302073

KHOMIDOV MUHAMMAD A., ORCID ID:0009-0002-5638-3138, Assistant Professor at the Department of Surgical Dentistry and Dental Implantology, Tashkent State Dental Institute, 103 Maxtunkuli Street, Yashnabad District, 100047 Tashkent, Uzbekistan, tel. +99-871-2302073

KHOJAEV SADULAKHUJA B., ORCID ID:0009-0002-5638-3138, Assistant Professor at the Department of Surgical Dentistry and Dental Implantology, Tashkent State Dental Institute, 103 Maxtunkuli Street, Yashnabad District, 100047, Tashkent, Uzbekistan, tel. +99-871-2302073

Abstract. Introduction. This systematic review aims to investigate the capabilities of ultrasound imaging in periodontal tissues exploration to visualize periodontal anatomical structures and to assess reliability in clinical evaluation using the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) guidelines. **Aim** of the study is to investigate the capabilities of ultrasound imaging in periodontal tissue research. **Material and Methods.** Databases, i. e., MEDLINE, PUBMED, MEDINNOVATION, and SCIENTIST were analyzed electronically to identify studies that have explored ultrasonography periodontal imaging, published within the timeframe from 2000 to March 2022. **Results and Discussion.** Our search delivered 245 records; upon making exclusions, a total of 15 papers was included in the present review. Various publications have shown the possibility of using intraoral ultrasound for a precise exploration of intraoral tissues and to perform measurements of periodontal structures. Studies argue that ultrasounds offer a prospect of the complete paradigm shift regarding the diagnosis and follow-up of periodontal diseases. However, there is currently no devoted clinical devices for periodontal ultrasound scanning. **Conclusion.** This anatomic region is still under-studied, and studies are needed to explore the large field of applications from periodontal assessment to reassessment of treatment, including surgery.

Keywords: ultrasonography; periodontal tissue; periodontology; high frequency ultrasound imaging; periodontal imaging

For reference: Azimov AM, Kulmatov TM, Yunusova LR at al. Intraoral ultrasonography for periodontal tissue exploration: what is review talking about today? The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(Suppl.2): 75-82. DOI:10.20969/VSKM.2023.16(suppl.2). 75-82.

ИНТРАОРАЛЬНОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИ ОБСЛЕДОВАНИИ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА: О ЧЕМ СЕГОДНЯ ГОВОРИТСЯ В ОБЗОРЕ?

АЗИМОВ АЗИЗ МУХАММАДЖОНИВИЧ, ORCID ID:0009-0002-5638-3138, DSc, доцент, заведующий кафедрой хирургической стоматологии и дентальной имплантологии, Ташкентский государственный стоматологический институт, Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Махтумкули, 103, тел. +99-871-2302073, e-mail: Ziza97.aa@gmail.com

КУЛМАТОВ ТИМУР МУХИДДИНОВИЧ, ORCID ID:0009-0009-9103-1382, базовый докторант кафедры детской челюстно-лицевой хирургии, Ташкентский государственный стоматологический институт, Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Махтумкули, 103, тел. +99-871-2302073, e-mail: Timurilmuratov199665@gmail.com

ЮНУСОВА ЛАЛИТА РИНАТОВНА, ORCID ID: 0000-0002-7807-9463, PhD, доцент кафедры онкологии и медицинской радиологии, Ташкентский государственный стоматологический институт, Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Махтумкули, 103, тел. +99-871-2302073, e-mail: lolita_yunusova@mail.ru

АБДУМАННАНОВ ДОСТОНБЕК РУСТАМОВИЧ, ORCID ID:0000-0002-7807-9463, ассистент кафедры профилактики стоматологических заболеваний, Ташкентский государственный стоматологический институт, Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Тараккиёт, 103, тел. +99-871-2302073

ХОМИДОВ МУХАММАД АБДУСОБИТОВИЧ, ORCID ID:0000-0002-7807-9463, ассистент кафедры хирургической стоматологии и дентальной имплантологии, Ташкентский государственный стоматологический институт, Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Махтумкули, 103, тел. +99-871-2302073

ХОДЖАЕВ САДУЛАХУДЖА БАТЫР ОГЛЫ, ORCID ID:0000-0002-7807-9463, ассистент кафедры хирургической стоматологии и дентальной имплантологии, Ташкентский государственный стоматологический институт, Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Махтумкули, 103, тел. +99-871-2302073

Реферат. Введение. Систематический обзор изучения возможностей ультразвуковой визуализации в области исследования тканей пародонта, для визуализации анатомических структур пародонта и оценки надежности клинической оценки с использованием рекомендаций PRISMA (предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и мета-анализа). **Целью** текущего исследования является изучение возможностей ультразвуковой визуализации в области исследования тканей пародонта. **Материал и методы.** Был осуществлен электронный поиск по базам данных MEDLINE, PUBMED, MEDINNOVATION, SCIENTIST для выявления исследований, в которых изучалась ультразвуковая диагностика в области визуализации пародонта, опубликованных с 2000 по март 2022 года. **Результаты.** Результатом поиска стало 245 исследований; после исключения в настоящий обзор было включено в общей сложности 15 статей. Различные публикации показали возможность использования внутриворотного ультразвука для точного исследования внутриворотных тканей и проведения измерений структур пародонта. Исследования утверждают, что ультразвуковое исследование открывает перспективу полной смены парадигмы в диагностике и последующем наблюдении за заболеваниями пародонта. Однако в настоящее время не существует клинического устройства, предназначенного для ультразвукового исследования пародонта. **Выводы.** Данная анатомическая область все еще недостаточно изучена, и необходимы исследования для изучения широкой области применения - от оценки состояния пародонта до переоценки лечения, включая хирургию.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, ткани пародонта, пародонтология, высокочастотная ультразвуковая визуализация, визуализация пародонта

Для ссылки: Азимов А.М., Кулматов Т.М., Юнусова Л.Р. и др. Интраоральное ультразвуковое исследование при обследовании тканей пародонта: о чем сегодня говорится в обзоре? // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, Прил. 2. – С.75-82. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(suppl.2).75-82.

Introduction. Periodontitis is an inflammatory periodontium (tooth supporting tissues) disease of bacterial origin. It can be treated and controlled successfully, to avoid the progressive destruction of the tissues (the gum, the periodontal ligament, and the alveolar bone) [1]. A patient with periodontitis treated and stabilized with initial treatment nevertheless presents a risk of recurrence. Therefore, a continuous and individual assessment of patient's risks is necessary to monitor the non-evolution of the pathology [2]. Clinically, gingival health is defined by no bleeding on probing, no erythema or edema, no patient symptoms, and no attachment/bone losses [3]. The bleeding-on-probing test performed by a periodontal probe into the bottom of the sulcus is one element of monitoring the health or inflammation of the gingival tissues that is best documented in the literature [4]. This test is important because it has been shown that bleeding is an earlier sign of gingivitis than the visual signs of inflammation [5]. Bleeding on probing is an indicator of pathological phenomenon with presence of pocketing. On the other hand, it has been demonstrated that bleeding on probing provoked with pressures greater than 0.25 Newtons (N) results in false-positive readings in case of no pathology [6]. Despite this, periodontal probing has its limitations. This test is time-consuming, and operator-dependent errors are possible, such as incorrect angulation of the probe, excessive probing pressure on the gingival tissues, and incorrect reading of the measurement on the probe. An error in calculating the loss of attachment may occur. Reading errors can also result from interference from calculus, an overhanging restoration, or the crown contour. Other factors, such as the probe tip size, probe insertion angle, probe calibration accuracy, and inflammation degree in the periodontal tissues, affect the sensitivity and the reproducibility of the measurements [7]. Radiographic evaluation is an essential element of periodontal diagnosis. A radiograph of periodontal health includes a normal lamina dura, presence of bone in furcation areas, and 2 mm distance from the most coronal portion of the alveolar bone crest to the cemento-enamel junction of the tooth [8].

Alveolar bone loss has the result of bone resorption in response of inflammatory process during periodontitis development. That is why it is very difficult to evaluate clinical periodontal health using routine radiographs only [3]. In view of these limitations, it is important to consider a new type of exploration being less time-consuming and easier to use in clinical practice. Since mid-1980s, some publications have presented ultrasound imaging applied to the exploration of the oral cavity in animals [9]. Ultrasonographic of the periodontal tissues could be an alternative to visualize periodontal structures and identify periodontal diseases with the detection of periodontal pockets and deep tissue inflammation. Ultrasonography is an ultrasonic medical imaging technique widely used in medicine. Ultrasounds used in medical ultrasonography are mechanical waves propagating within a medium. A mechanical wave is a local deformation which is propagated step by step in a solid, liquid, or gaseous medium [10,11]. Wave frequency corresponds to the number of periods per second in Hertz (Hz). Ultrasound ranges between 20 kHz and 200 MHz [12]. In medical imaging, ultrasound scanners are used within the range of 1 to 15 MHz. High-frequency ultrasound is defined as above 20 MHz [13]. This non-ionizing technique allows the soft-tissue investigation of human body through ultrasonic waves, which makes it possible to have resolutions ranging 0.4 to 2 mm. High-frequency techniques were used for medical applications, such as obstetric, cardiology, abdominal and muscular explorations [14–16]. Optimization in B-mode ultrasound has allowed achieving the best possible image quality in medical applications and develop a wide field of applications [17]. To obtain resolutions better than 0.1 mm, it is necessary to use ultrasound frequencies above 20 MHz. This field of ultra-high resolution ultrasound imaging has allowed exploring the skin [18] and the eye [19] for small animal imaging or angiology by the submillimeter resolution of smaller structures [16,20]. Ultrasound imaging has the potential to complement routine radiographic imaging in periodontology and provides instantaneous images of anatomical structures

during the same examination. The practitioner can directly modify the incidence of the probe according to the tissue anatomy. It can be used without risk in all patients because it is not ionizing. Overcoming the phenomenon of superposition is possible with this type of imaging, unlike with 2D imaging [21]. For application in oral and dental imaging, its qualities depend on its ability to accurately capture these complex structures in a simple and rapid manner. These complementary methods are attractive because they are non-irradiating, non-invasive and patient-friendly since they allow direct reading of the images.

In these perspectives, studies showed the validity and reliability of ultrasonography in the measurement not only of gingival thickness but also of other periodontal structures which cannot be assessed through inspection and palpation [22,23]. A 25 MHz high-frequency resolution ultrasound probe, specially designed for intraoral applications, provides additional morphological information that is not accessible by conventional dental X-rays in daily dental practice with a large-scale of application in the diagnosis of pathologies [24].

Therefore, the aim of this systematic review was to investigate the possibilities of ultrasound imaging in the exploration of periodontal tissues to visualize periodontal anatomical structures and to assess reliability in clinical evaluation.

Materials and Methods. This systematic review was reported according to the PRISMA guidelines for Systematic Reviews [25]. Search Strategy. An electronic search was conducted through the MEDLINE (PubMed) database to identify publications that met the inclusion criteria. (9) The search was performed from 2000 up to March 2022, in order to identify the studies that explore the contribution of ultrasound imaging in periodontology, using the following search terms and keywords alone or in combination with the Boolean operator "AND"/"OR" according to the following equation ("alveolar ridge" [Mesh]) OR ("alveolar bone" [Mesh]) OR ("caries" [Mesh]) OR ("cementoenamel junction" [Mesh]) OR ("periodontal attachment" [Mesh]) OR ("periodontal probing" [Mesh]) OR ("periodontal charting" [Mesh]) OR ("dental implant" [Mesh]) OR ("periodontitis" [Mesh]) OR ("gingivitis" [Mesh]) OR ("periodontium" [Mesh]) AND ("sonography" [Mesh]) OR ("diagnostic ultrasound" [Mesh]) OR ("ultrasonography" [Mesh]). Study Detection. References of the eligible studies on the topic were manually checked, and two independent operators (F.D. and M.R.) screened the studies according to the inclusion/exclusion criteria. In case of disagreement, a 3rd reviewer (R.M.) was asked.

Inclusion and Exclusion Criteria.

We included experimental or clinical studies (longitudinal, cross-sectional, or randomized studies), in healthy patients or patients with periodontitis, that explored the link between ultrasound imaging and periodontology or oral tissues or explored an association between ultrasonography and histological or histometric characterization of periodontal tissues. According to the type of ultrasound imaging, we included only studies that presented a mode B ultrasound device. We excluded conferences, abstracts, reviews, and editorials.

Publications concerning the detection of carious lesions and publications relating the utilization of ultrasound to increase the healing and osseointegration potential of dental implants were not included, and we excluded publications related to other medical disciplines.

Each study that was meeting the inclusion criteria was analyzed from some aspects, such as authors, date of publication, study design, ultrasound device description, image classification, results, limitations, and discussion.

The list of titles and abstracts to identify the potentially relevant papers based on the inclusion criteria announced above were independently screened by two reviewers (F.D. and R.M.). If the abstracts were identified as non-relevant, the full studies were reviewed to decide if they should be included or not according to the inclusion criteria. A scan of the references of the previously selected articles completed the selection to improve the systematic review. When a discrepancy in the selection decision appeared, the two reviewers engaged in discussion until a consensus was found. If needed, a third reviewer (M.R.) resolved the possible conflicts concerning eligibility.

Results and Discussion. The initial studies retrieved from the databases were first selected, and studies that met the eligibility criteria were reviewed and analyzed. After 220 reading abstracts and 7 full articles, only 15 articles were selected from the 245 studies. The percentage of agreement between the reviewers was 100%.

The initial studies retrieved from the databases were first selected, and studies that met the eligibility criteria were reviewed and analyzed. After 220 reading abstracts and 7 full articles, only 15 articles were selected from the 245 studies. The percentage of agreement between the reviewers was 100%. The complementary detection did not result in the selection of new publication for analysis. Finally, a total of 15 articles was included in the analysis themes emerging, such as the evolution of trials, ultrasound device presentation, and the description of periodontal tissues using ultrasonography and comparative ultrasonography measurement. Studies included in the analysis were in vitro or ex vivo studies or clinical comparative trials using different tools to validate the use of ultrasound devices. (Figure 1).

Among the 15 studies included in the analysis (Figure 1), we were able to distinguish four common themes emerging such as the evolution of trials, ultrasound device presentation, the description of periodontal tissues using ultrasonography and comparative ultrasonography measurement. Studies included in the analysis were in vitro or ex vivo studies or clinical comparative trials using different tools to validate the use of ultrasound devices. Most of them applied low ultrasound frequencies.

Using ultrasonography for the visualization of the structures of the oral cavity was not an actual possibility, and publications existed for many years already. According to the periods of publications used in this review, we have noticed that there is a renewed interest in ultrasound technologies for periodontal

exploration from the 2010s (Figure 2). There were only two publications between the years 2000 and 2010, whereas the number of publications increased after 2010 with 13 articles found.

According to our analysis, researchers have set up feasibility trials [23,33] for imaging and measuring the periodontal tissue. On the other hand, they have subsequently set up pilot trials [24,37] to evaluate the measurements provided by ultrasound images. In only one publication [29], ultrasonography is used to

assess the size of the gingival tissue before and after professional periodontal cleaning.

Most of the studies were in vivo studies. In vitro studies used pig jawbones while ex vivo studies were performed on cadavers. Figure 3 presents the proportion of studies according to the nature of the exploration. It should be noted that some studies have been realized in vitro and in vivo topic. This is the case, for example, in the studies of Sun et al., where measurements were realized on pig jawbones and on patients directly [36].

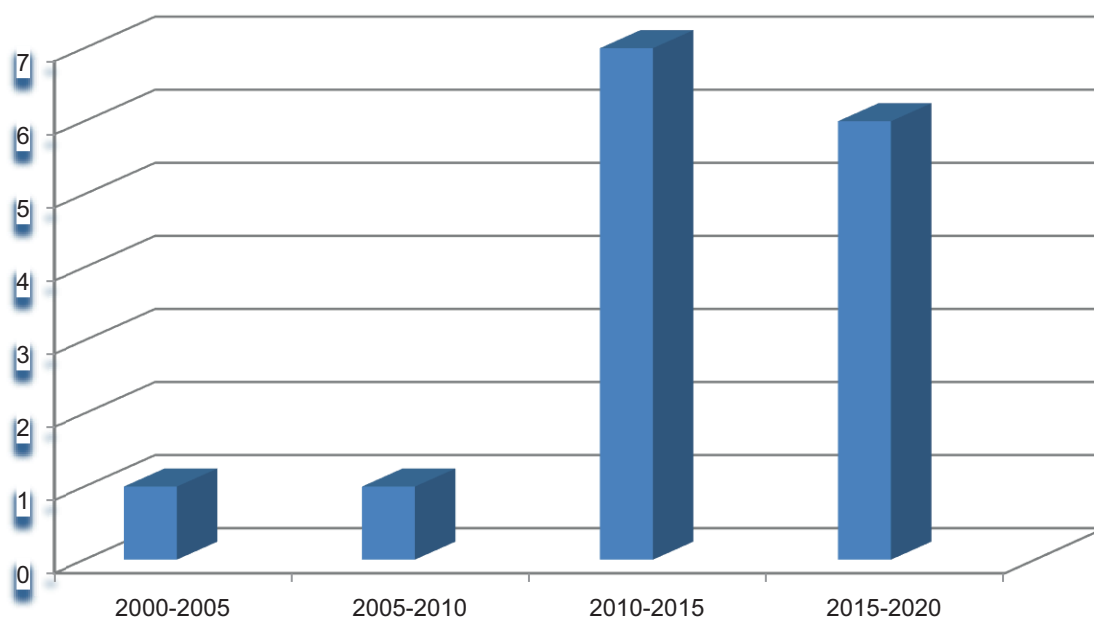


Figure 1. Number of publications over the time.
Рисунок 1. Количество публикаций за указанный период.

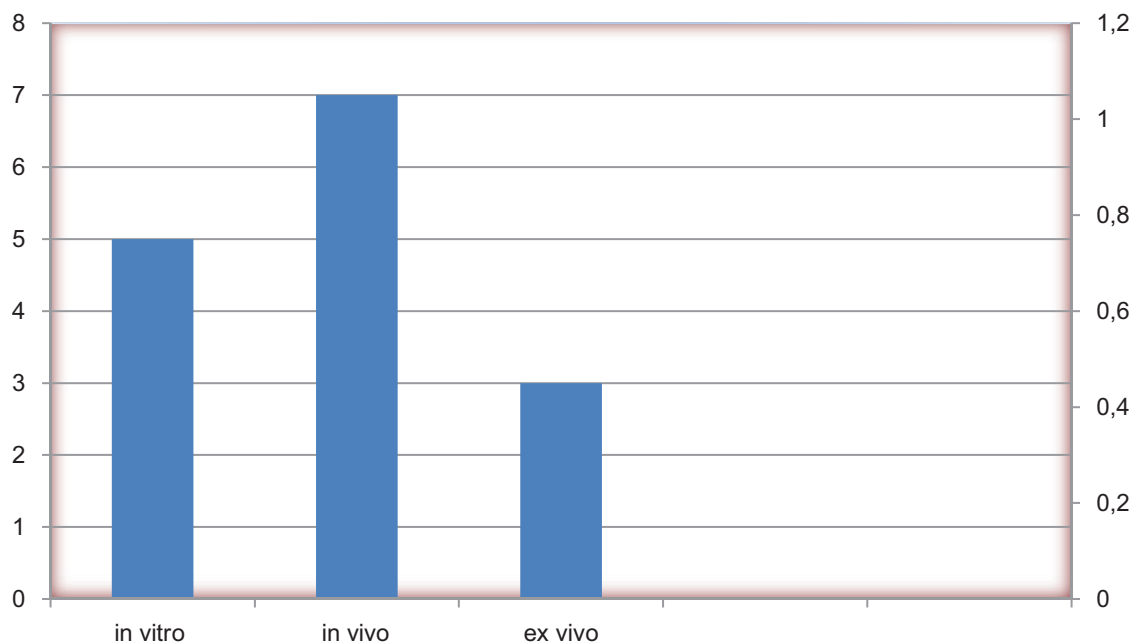


Figure 2. Number of publications by type of exploration.
Рисунок 2. Количество публикаций в разбивке по видам исследований.

The literature presents a set of ultrasound probes used for the majority with an intraoral approach. The probe is in contact directly with intra oral tissue for image production providing a sagittal slice. In two publications [28,33], we have found ultrasound probes for extra-oral approach. For the most part of them, ultrasound probes were not used for intra- oral utilization. In some studies, ultrasonography was used for monitoring skin [26,30] or used in small animals' studies [34].

In the study by Salmon et al., [24] the probe has been designed for intraoral use. It was manufactured on the model of a handpiece to use on all surfaces of the tooth. Tattan et al. [37] and Chan et al. [32,33] have used probes designed for intraoral use, as well. The prototypes for the oral cavity are smaller and used a head probe with a special angle allowing the tightest spaces of the oral cavity access. Components, such as the transducer, are necessarily miniaturized [24] for ease of use. Coupling agent is often a commercial water-like coupling gel. Coupling gels used were not specific to the oral environment or to use in periodontology.

Regarding the acoustic parameters of the probes, it should be remembered that periodontal imaging aims to image structures close to the probe head. The depth of exploration is less than 10 mm, and the structures to be explored are sub-millimetric in size. In this specific case, emission of frequencies needs to be between 15 MHz [33] up to 40 MHz [23,28] for best results. Beyond 20 MHz, we enter in the field of high frequency ultrasound to obtain high resolution images, with a resolution of less than 100 microns [24,34,35]. The images obtained can be modified to allow better readability as with X-ray images. For example, in the study by Chifor et al. [30], the authors have implemented an image processing technique that successfully delimits the sulcus automatically.

Within the periodontal tissue, bone structures are more echogenic because they reflect more ultrasound waves. Impedance rupture between hard and soft tissues allows them to be clearly distinguished. Therefore, hard tissues appeared whiter than soft tissues on the gray scale. First images need to be processed by computer. The authors added different colors according to the tissues to allow a good tissue differentiation. Periodontal tissues images from more recent publications, such as that of Tattan et al. [37] show better resolution with an adapted gray scale. Analysis of selected articles showed that ultrasound provided images of all periodontal structures, in pigs and humans, as listed in *Figure 3*.

Detection and classification of a periodontal disease is based on measurements of periodontal tissue. The studies almost systematically present a comparison between the ultrasound measurements of the periodontal tissue and the measurements obtained by procedures used in clinical routine (clinical probing), qualified as the gold standard. Publications show the measurements of sulcular depth [23], the thickness of the free gingiva [23], the thickness of the attached gingiva [26,28], the biological width [23,26,28], the level of the alveolar crest in relation to the cemento-enamel junction [21,27,28,32,36], the thickness of the cortical bone [26,32,42], the height of the interdental papilla [37,51], and the gingival thickness on the edentulous ridge [37, 39,58].

Studies on porcine jaws show direct transgingival measurements using an endodontic file [21,34,36], direct histological measurements [21,43,53] and direct clinical measurements using periodontal probe [21,23,28,32,34,37]. Conventional imaging methods have also been used: Cone Beam Computed Tomography (CBCT) [27,31,32,37], retro-alveolar radiography [28,45], and optical microscopy [27,30,35,57].

Some authors used statistical tools to establish the correlation between ultrasound measurements and other measurement techniques [27,28,30,32,36,37]. In the work by Zimbran et al. [23], the measurement of the sulcular space using the periodontal probe (gold standard) was not statistically different ($p < 0.05$) compared to the ultrasound measurement.

The greatest measurement variation between the two measurement techniques did not exceed 0.5 mm. Tsiolis et al. [21] calculated the repeatability coefficient for the ultrasound measurements in comparison with in vitro measurement. Ultrasound measurements were better. Chifor et al. [29] highlighted the reproducible nature of ultrasound measurements. The intra-observer ICC calculated for ultrasound measurements was 98.8 with $p < 0.001$ for the measurement of the distance between the cemento-enamel junction and the alveolar ridge. After publications analysis, ultrasonography demonstrates reproducibility and precision. Ultrasonography appeared reliable as compared to other measurement techniques (clinical and radiographic) in periodontal tissue application.

Conclusions. Interest in intraoral ultrasound technologies has grown over the past decade. Various publications highlighted a reliable means of imaging allowing a precise exploration of the periodontal tissues offering the possibility of carrying out measurements

Alveolar crest	Mucogingival line	Biological width
Alveolar bone	Gingival tissue	Sulcus
Cortical bone	Oral mucosa	Cemento-enamel junction

Figure 3. Types of periodontal tissues imaged by US scanning.
Рисунок 3. Типы тканей пародонта, полученные с помощью УЗИ.

of the periodontal structures themselves or between them. However, there is currently no dedicated clinical device for periodontal ultrasound scanning. As of now, the use of ultrasound in periodontology remains confined to the area of research. Ultrasound offers a prospect of the complete paradigm shift regarding the diagnosis and follow-up of periodontal diseases, by reducing the examination time of periodontal pockets, being more reproducible and more efficient. In addition, implementing the software, including an artificial intelligence system allowing the direct periodontal pocket measurement and the early inflammation detection in deep periodontium, could facilitate diagnosing and ensure the early treatment of periodontal diseases. Moreover, this new approach could allow an evaluation of the initial treatment and permit more reliable periodontal maintenance. In addition, the direct measurement of periodontal pockets without ionizing radiation is a major advance on the complementary examination allowing reducing the number of periapical X-rays. Periodontal ultrasound is not intended to replace the conventional techniques of evaluating periodontal tissues. However, the associated opportunities are immense with a lot of applications from periodontal assessment to the reassessment treatment, including surgery.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wolf DL, Lamster IB. Contemporary Concepts in the Diagnosis of Periodontal Disease. *Dent. Clin. N. Am.* 2011;55: 47–61. DOI: 10.1016/j.cden.2010.08.009
2. Chapple IL, Mealey BL, van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, Geisinger ML, Genco RJ, Glogauer M, Goldstein M, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J. Periodontol.* 2018; 89: 74–S84. DOI: 10.1002/JPER.17-0719
3. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *J. Periodontol.* 2018; 89: 9–S16. DOI: 10.1002/JPER.16-0517
4. Lang NP, Joss A, Tonetti MS. Monitoring disease during supportive periodontal treatment by bleeding on probing. *Periodontology.* 2000; 12: 44–48. DOI: 10.1111/j.1600-0757.1996.tb00080.x
5. Greenstein G. The Role of Bleeding upon Probing in the Diagnosis of Periodontal Disease: A Literature Review. *J. Periodontol.* 1984; 55: 684–688. DOI: 10.1902/jop.1984.55.12.684
6. Karayiannis A, Lang NP, Joss A, Nyman S. Bleeding on probing as it relates to probing pressure and gingival health in patients with a reduced but healthy periodontium. *J. Clin. Periodontol.* 1992; 19: 471–475. DOI: 10.1111/j.1600-051x.1992.tb01159.x
7. Kour A, Kumar A, Puri K, Khatri M, Bansal M, Gupta G. Comparative evaluation of probing depth and clinical attachment level using a manual probe and Florida probe. *J. Indian Soc. Periodontol.* 2016; 20: 299. DOI: 10.4103/0972-124X.181241
8. Wikner S, Söder PÖ, Frithiof L, Wouters F. The approximal bone height and intrabony defects in young adults, related to the salivary buffering capacity and counts of *Streptococcus mutans* and *Lactobacilli*. *Arch. Oral Biol.* 1990; 35: 213–215. DOI: 10.1016/0003-9969(90)90161-3
9. Fukukita H, Yano T, Fukumoto A, Sawada K, Fujimasa T, Sunada I. Development and application of an ultrasonic imaging system for dental diagnosis. *J. Clin. Ultrasound* 1985; 13: 597–600. DOI: 10.1002/1097-0096(199010)13:8<597:aid-jcu1870130818>3.0.co;2-h
10. Gennisson JL, Deffieux T, Fink M, Tanter M. Ultrasound elastography: Principles and techniques. *Diagn. Interv. Imaging* 2013; 94: 487–495. DOI: 10.1016/j.diii.2013.01.022
11. Cootney RW, Coatney RW. Ultrasound Imaging: Principles and Applications in Rodent Research. *ILAR J.* 2001; 42: 233–247. DOI: 10.1093/ilar.42.3.233
12. Banquart A, Callé S, Levassort F, Fritsch L, Ossant F, Toffessi Siewe S, Chevalliot S, Capri A, Grégoire JM. Piezoelectric P(VDF-TrFE) film inkjet printed on silicon for high-frequency ultrasound applications. *J. Appl. Phys.* 2021; 129: 195107. DOI: 10.1063/5.0048444
13. Siewe ST, Calle S, Banquart A, Ossant F, Gregoire JM, Levassort F. Properties comparison of three HF (50 MHz) single-element transducer radiation patterns with different focusing principles. *J. International Ultrasonics.* 2020; 1–4. DOI:10.1109/IUS46767.2020.9251529
14. Kasban H, El-Bendary MAM, Salama DH. A Comparative Study of Medical Imaging Techniques. *Int. J. Inf. Sci. Intell. Syst.* 2015; 4: 37–58. DOI: 10.1016/j.diii.2013.01.022
15. Azhari H. Ultrasound: Medical Imaging and Beyond (An Invited Review). *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2012; 13: 2104–2116. DOI: 10.2174/138920112802502033
16. Izzetti R, Vitali S, Aringhieri G, Nisi M, Oranges T, Dini V, Ferro F, Baldini C, Romanelli M, Caramella D. Ultra-High Frequency Ultrasound, A Promising Diagnostic Technique: Review of the Literature and Single-Center Experience. *Can. Assoc. Radiol. J.* 2021;72: 418–431. DOI: 10.1177/0846537120940684
17. Zander D, Hüske S, Hoffmann B, Cui XW, Dong Y, Lim A, Jenssen C, Löwe A, Koch JB, Dietrich CF. Ultrasound Image Optimization (Knobology): B-Mode. *Ultrasound Int. Open* 2020; 6: 14–24. DOI:10.1055/a-1223-1134
18. Krzysztof Mlosek R, Malinowska S. Ultrasonograficzny obraz skóry, aparatura i podstawy obrazowania Ultrasound image of the skin, apparatus and imaging basics. *J. Ultrason.* 2013;13: 212–221. DOI:10.15557/JoU.2013.0021
19. Silverman RH. High-resolution ultrasound imaging of the eye—A review. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2009; 37: 54–67. DOI:10.1111/j.1442-9071.2008.01892.x
20. Kagadis GC, Loudos G, Katsanos K, Langer SG, Nikiforidis GC. In vivo small animal imaging: Current status and future prospects. *Med. Phys.* 2010; 37: 6421–6442. DOI: 10.1118/1.3515456
21. Tsiolis FI, Needleman IG, Griffiths GS. Periodontal ultrasonography. *J. Clin. Periodontol.* 2003; 30: 849–854. DOI: 10.1034/j.1600-051x.2003.00380.x
22. Eger T, Müller HP, Heinecke A. Ultrasonic determination of gingival thickness. *J. Clin. Periodontol.* 1996; 23: 839–845. DOI: 10.1111/j.1600-051x.1996.tb00621.x
23. Zimbran A, Dudea S, Dudea D. Evaluation of periodontal tissues using 40MHz ultrasonography. Preliminary report. *Med. Ultrason.* 2013; 15: 6–9. DOI: 10.11152/mu.2013.2066.151.az1ept2

24. Salmon B, le Denmat D. Intraoral ultrasonography: Development of a specific high-frequency probe and clinical pilot study. *Clin. Oral Investig.* 2011; 16: 643–649. DOI: 10.1007/s00784-011-0533-z
25. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst. Rev.* 2021; 10: 89. DOI: 10.1136/bmj.n71
26. Chifor R, Badea ME, Hedesiu M, Serbănescu A, Badea AF. Experimental model for measuring and characterisation of the dento-alveolar system using high frequencies ultrasound techniques. *Med. Ultrason.* 2010;12: 127–132. DOI: 21173940
27. Chifor R, HedeAÿiu M, Bolfa P, Catoi C, Crisan M, Serbanescu A, Badea A, Moga I, Badea E. The evaluation of 20 MHz ultrasonography, computed tomography scans as compared to direct microscopy for periodontal system assessment. *Med. Ultrason.* 2011; 13: 120–126. DOI: 21173940
28. Chifor R, Eugenia Badea M, Hedesiu M, Chifor I. Identification of the anatomical elements used in periodontal diagnosis on 40 MHz periodontal ultrasonography. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2015; 56:149–153. DOI: 21173940
29. Chifor R, Badea ME, Vesa SC, Chifor I. The utility of 40 MHz periodontal ultrasonography in the assessment of gingival inflammation evolution following professional teeth cleaning. *Med. Ultrason.* 2015; 17: 34–38. DOI: 21173940
30. Chifor R, Badea ME, Mitrea DA, Badea IC, Crisan M, Chifor I, Avram R. Computer-assisted identification of the gingival sulcus and periodontal epithelial junction on high-frequency ultrasound images. *Med. Ultrason.* 2015; 17: 273–279. DOI: 21173940
31. Nguyen KT, Le LH, Kaipatur NR, Zheng R, Lou EH, Major PW. High-Resolution Ultrasonic Imaging of Dento-Periodontal Tissues Using a Multi-Element Phased Array System. *Ann. Biomed. Eng.* 2016; 44: 2874–2886. DOI: 10.1007/s10439-016-1634-2
32. Chan HL, Sinjab K, Chung MP, Chiang YC, Wang HL, Giannobile WV, Kripfgans OD. Non-invasive evaluation of facial crestal bone with ultrasonography. *PLoS ONE.* 2017; 12. DOI: 10.1371/journal.pone.0171237
33. Chan HL, Wang HL, Fowlkes JB, Giannobile WV, Kripfgans OD. Non-ionizing real-time ultrasonography in implant and oral surgery: A feasibility study. *Clin. Oral Implant Res.* 2017; 28: 341–347. DOI: 10.1111/clr.12805
34. Lin CY, Chen F, Hariri A, Chen CJ, Wilder-Smith P, Takesh T, Jokerst JV. Photoacoustic Imaging for Noninvasive Periodontal Probing Depth Measurements. *J. Dent. Res.* 2018; 97: 23–30. DOI: 10.1177/0022034517729820
35. Barootchi S, Chan HL, Namazi SS, Wang HL, Kripfgans OD. Ultrasonographic characterization of lingual structures pertinent to oral, periodontal, and implant surgery. *Clin. Oral Implants Res.* 2020; 31: 352–359. DOI:10.1111/clr.13573
36. Sun M, Yao W, Deng Y, Cao J, Meng H. Measurements of buccal gingival and alveolar crest thicknesses of premolars using a noninvasive method. *Med. Ultrason.* 2020; 22: 409–414. DOI: 10.11152/mu-2525
37. Tattan M, Sinjab K, Lee E, Arnett M, Oh TJ, Wang HL, Chan HL, Kripfgans OD. Ultrasonography for chairside evaluation of periodontal structures: A pilot study. *J. Periodontol.* 2020; 91: 890–899. DOI: 10.1002/JPER.19-0342
38. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann H. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336: 924–926. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD
39. Baraliakos X, Hermann KG, Landewe R, Listing J, Golder W, Brandt J, Braun J. Assessment of acute spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis by magnetic resonance imaging: a comparison between contrast enhanced T1 and short tau inversion recovery (STIR) sequences. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2005; 64(8): 1141–1144. DOI.org/10.1136/ard.2004.031609
40. Breighner RE, Endo Y, Konin GP, Gulotta LV, Koff MF, Potter HG. Technical developments: zero echo time imaging of the shoulder: enhanced osseous detail by using MR imaging. *Radiology.* 2008; 286(3): 960–966. DOI.org/10.1148/radiol.2017170906
41. Chapple, I. L. C., Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, Geisinger ML, Genco RJ, Glogauer M, Goldstein M, Griffin TJ, Holmstrup P, Johnson GK, Kapila Y, Lang NP, Meyle J, Murakami S, Plemons J, Romito GA, Yoshie H. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Perimplant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology.* 2018; 45(20): 68–77. DOI.org/10.1111/jcpe.12940
42. Checchi L, Montevercchi M, Gatto MR, Trombelli L. Retrospective study of tooth loss in 92 treated periodontal patients. *Journal of Clinical Periodontology.* 2002; 29(7): 651–656. DOI.org/10.1034/j.1600-051x.2002.290710.x
43. Cho SB, Baek HJ, Ryu KH, Choi BH, Moon JI, Kim TB, Kim SK, Park H, Hwang MJ. Clinical feasibility of zero TE skull MRI in patients with head trauma in comparison with CT: a single-center study. *AJNR American Journal of Neuroradiology.* 2019; 40(1): 109–115. DOI.org/10.3174/ajnr.A5916
44. Chockattu SJ, Suryakant DB, Thakur S. Unwanted effects due to interactions between dental materials and magnetic resonance imaging: a review of the literature. *Restor Dent Endod.* 2018; 43(4): 39. DOI.org/10.5395/rde.2018.43.e39
45. Cohen J. Fat suppression in MR imaging: techniques and pitfalls. *Radiographics.* 2009; 19(2): 373–382. DOI.org/10.1148/radiographics.19.2.g99mr03373
46. Elashiry M, Meghil MM, Arce RM, Cutler CW. From manual periodontal probing to digital 3-D imaging to endoscopic capillaroscopy: Recent advances in periodontal disease diagnosis. *Journal of Periodontal Research.* 2019; 54(1): 1–9. DOI.org/10.1111/jre.12585
47. Faggion CM, Jr Petersilka G, Lange DE, Gerss J, Flemmig TF. Prognostic model for tooth survival in patients treated for periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology.* 2007; 34(3): 226–231. DOI.org/10.1111/j.1600-051X.2006.01045.x
48. Gersing AS, Pfeiffer D, Kopp FK, Schwaiger BJ, Knebel C, Haller B, Noël PB, Settles M, Rummey EJ, Woertler K. Evaluation of MR-derived CT-like images and simulated radiographs compared to conventional radiography in patients with benign and malignant bone tumors. *European Radiology.* 2019; 29(1): 13–21. DOI.org/10.1007/s00330-018-5450-y
49. Jimenez-Boj E, Nöbauer-Huhmann I, Hanslik-Schnabel B, Dorotka R, Wanivenhaus AH, Kainberger F, Trattinig S, Axmann R, Tsuji W, Hermann S, Smolen J, Schett G. Bone erosions and bone marrow edema as defined by magnetic resonance imaging reflect true bone marrow inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism.* 2007; 56(4): 1118–1124. DOI.org/10.1002/art.22496
50. Juerchott A, Sohani M, Schwindling FS, Jende JM, Kurz F, Rammelsberg P, Heiland S, Bendszus M. In vivo accuracy of dental magnetic resonance imaging in assessing maxillary molar furcation involvement: A feasibility study in humans. *Journal of Clinical Periodontology.* 2018; 47(7): 809–815. DOI.org/10.1111/jcpe.13299

51. Kinane DF, Demuth DR, Gorr SU, Hajishengallis GN, Martin MH. Human variability in innate immunity. *Periodontology*. 2007; 45(1): 14–34. DOI.org/10.1111/j.1600-0757.2007.00220.x
52. Klein S, Staring M, Murphy K, Viergever MA, Pluim JP. A toolbox for intensity-based medical image registration. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 2010; 29(1): 196–205. DOI.org/10.1109/TMI.2009.2035616
53. Klupp E, Cervantes B, Sollmann N, Treibel F, Weidlich D, Baum T, Rummeny EJ, Zimmer C, Kirschke JS, Karampinos DC. Improved brachial plexus visualization using an adiabatic iMSDE-Prepared STIR 3D TSE. *Clinical Neuroradiology*. 2019; 29(4): 631–638. DOI.org/10.1007/s00062-018-0706-0
54. McGonagle D, Gibbon W, O'Connor P, Green M, Pease C, Emery P. Characteristic magnetic resonance imaging enthesal changes of knee synovitis in spondyloarthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 1998; 41(4): 694–700. DOI.org/10.1259/dmfr.20160295
55. McGuire MK. Prognosis versus actual outcome: a long-term survey of 100 treated periodontal patients under maintenance care. *Journal of Periodontology*. 1991; 62(1): 51–58. DOI.org/10.1902/jop.1991.62.1.51
56. Meyle J, Chapple I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontology* 2015; 69(1): 7–17. DOI.org/10.1111/prd.12104
57. Miller TT, Randolph DA, Staron RB, Feldman F, Cushin S. Fat-suppressed MRI of musculoskeletal infection: fast T2-weighted techniques versus gadolinium-enhanced T1-weighted images. *Skeletal Radiology*. 1997; 26(11): 654–658. DOI.org/10.1007/s002560050305
58. Newbould RD, Bishop CA, Janiczek RL, Parkinson C, Hughes FJ. T2 relaxation mapping MRI of healthy and inflamed gingival tissue. *Dentomaxillofac Radiol*. 2017; 46(2): 20160295. DOI.org/10.1259/dmfr.20160295

РОЛЬ КОЛЛАГЕНА И ГИДРОКСИАПАТИТА В СОСТАВЕ КОМПОЗИЦИОННЫХ КОСТНОПЛАСТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ХИРУРГИИ (обзор литературы)

ЛЮДЧИК ТАТЬЯНА БОРИСОВНА, ORCID ID: 0000-0002-6868-5099, канд. мед. наук, доцент кафедры челюстно-лицевой хирургии, Государственное учреждение образования, «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Республика Беларусь, 220013, Минск, улица П. Бровки 3, e-mail: tatyana.lud@mail.ru
АБДУЛЛАЕВ ШАРИФ ЮЛДАШЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-5507-6163, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой заболеваний челюстно-лицевой области и травматологии, «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Таракиёт, 103, e-mail: sharif1952uzb@gmail.com

МУРАТОВА НАДЕЖДА ЮРЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-3126-9013, канд. мед. наук, доцент кафедры заболеваний челюстно-лицевой области и травматологии, «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Таракиёт, 103, e-mail: nyum95@gmail.com, lolita_yunusova@mail.ru

ХАКИМОВ АКМАЛ АБДУХАКИМОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-1723-2345, ассистент кафедры заболеваний челюстно-лицевой области и травматологии, «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Таракиёт, 103, e-mail: akmal.hakimov.2019@mail.ru

АБДУРАХМОНОВ САЛОХИДДИН ЗОКИРЖОН УГЛИ, ORCID ID: 0009-0000-4258-0531, ассистент кафедры заболеваний челюстно-лицевой области и травматологии, «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Таракиёт, 103, e-mail: salokhiddinabdurakhmonov@gmail.com

ХАЛИЛОВ АБДУФАРРУХ АБДУПАТТОХ УГЛИ, ORCID ID: 0000-0002-3153-4975, ассистент кафедры заболеваний челюстно-лицевой области и травматологии «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Таракиёт, 103, e-mail: abdufarruxhalilov@gmail.com

Реферат. Актуальность: реконструкция костной ткани является одной из важнейших проблем челюстно-лицевой хирургии. В данной статье приведен обзор исследований, посвященных применению остеопластических материалов на основе гидроксиапатита и коллагена при восстановлении дефектов челюстных костей. **Целью нашего исследования** является обзор актуальной информации о роли коллагена и гидроксиапатита в составе композиционных костнопластических материалов, используемых в челюстно-лицевой хирургии. **Материал и методы.** Выполнен обзор опубликованных актуальных исследований, посвященных изучению коллагена и гидроксиапатита в составе композиционных костнопластических материалов. **Результаты и их обсуждение.** Коллагеновые имплантаты способствуют пролиферации фибробластов, васкуляризации близлежащих тканей и индуцируют формирование новой костной ткани с последующей ее перестройкой. В качестве быстро биодеградирующего материала коллаген был применен и в виде геля при восстановлении костных дефектов. **Выводы.** На настоящий момент, учитывая положительные качества коллагена и гидроксиапатита, нам видится перспективным их широкое использование в составе композиционных костнопластических материалов. **Ключевые слова:** гидроксиапатит, коллаген, остеопластические материалы, дефекты костной ткани.

Для ссылки: Людчик Т.Б., Абдуллаев Ш.Ю., Муратова Н.Ю., и др. Роль коллагена и гидроксиапатита в составе композиционных костнопластических материалов, используемых в челюстно-лицевой хирургии (обзор литературы) // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, Прил.2. – С.83-90. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(suppl.2).83-90.

ROLE OF COLLAGEN AND HYDROXYAPATITE IN OSTEOPLASTIC COMPOSITES USED IN MAXILLOFACIAL SURGERY (literature review)

LIUDCHYK TATIANA B., ORCID ID: 0000-0002-6868-5099, PhD, Associate Professor at the Department of Maxillofacial Surgery, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, 3 P. Brovki str., 220013, Minsk, Republic of Belarus; e-mail: tatyana.lud@mail.ru

ABDULLAEV SHARIF YU., ORCID ID: 0000-0002-5507-6163, D. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Maxillofacial Diseases and Traumatology, Tashkent State Dental Institute, 103 Tarakkiet Street, Yashnabad District, 100047 Tashkent, Uzbekistan; e-mail: sharif1952uzb@gmail.com

MURATOVA NADEJDA YU., ORCID ID: 0000-0003-3126-9013, PhD, Associate Professor at the Department of Maxillofacial Diseases and Traumatology, Tashkent State Dental Institute, 103 Tarakkiet Street, Yashnabad District, 100047 Tashkent, Uzbekistan; e-mail: nyum95@gmail.com, lolita_yunusova@mail.ru

КНАКИМОВ АКМАЛ А., ORCID ID: 0000-0003-1723-2345, Assistant Professor at the Department of Maxillofacial Diseases and Traumatology, Tashkent State Dental Institute, 103 Tarakkiet Street, Yashnabad District, 100047 Tashkent, Uzbekistan; e-mail: akmal.hakimov.2019@mail.ru

ABDURAKHMONOV SALOKHIDDIN Z., ORCID ID: 0009-0000-4258-0531, Assistant Professor at the Department of Maxillofacial Diseases and Traumatology, Tashkent State Dental Institute, 103 Tarakkiet Street, Yashnabad District, 100047 Tashkent, Uzbekistan; e-mail: salokhiddinabdurakhmonov@gmail.com

Abstract. Introduction. Bone tissue reconstruction is one of the most challenging problems of maxillofacial surgery. This paper provides a review of studies related to the use of hydroxyapatite- and collagen-based osteoplastic materials for jawbone defects. **Aim of our study** is the review of the latest information on how essential collagen and hydroxyapatite as part of osteoplastic composites used in maxillofacial surgery. **Materials and Methods.** The published topical studies are reviewed, dealing with the study of collagen and hydroxyapatite as part of osteoplastic composites. **Results and Discussion.** Collagen implants promote fibroblast proliferation, vascularization of nearby tissues and induce the formation of new bone tissue with its subsequent restructuring. Collagen was also used as a rapidly biodegrading material in form of a gel for the restoration of bone defects. **Conclusions.** Currently, considering the positive qualities of collagen and hydroxyapatite, we see their widespread use as part of composite bone plastic materials as promising.

Keywords: hydroxyapatite, collagen, osteoplastic materials, bone defects.

For reference: Liudchyk TB, Abdullaev ShYu, Muratova NYu at all. Role of collagen and hydroxyapatite in osteoplastic composites used in maxillofacial surgery (literature review). The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(Suppl.2):_-. DOI:10.20969/VSKM.2023.16(suppl.2)._-

Введение. Восстановление костной ткани является одной из важнейших проблем челюстно-лицевой хирургии [1, 2, 3]. Современные исследования показали, что в основе процессов восстановления костных дефектов значительное место занимают механизмы моделирования и ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса костной ткани, в частности – коллагена и сульфатированных гликозаминогликанов [4, 5, 6, 7].

Костная ткань человека состоит в основном из кристаллов гидроксиапатита (65%) и коллагена (25%). Максимальное приближение имплантатов по составу к костной ткани повышает их биосовместимость [8, 9].

Цель исследования состояла в обзор актуальной информации о роли коллагена и гидроксиапатита в составе композиционных костнопластических материалов, используемых в челюстно-лицевой хирургии.

Материал и методы исследования. Мы использовали литературу, найденную в базе данных PubMed, Web of Science по ключевым словам: гидроксиапатит, коллаген, остеопластические материалы, дефекты костной ткани, hydroxyapatite, collagen, osteoplastic materials, bone defects. В анализ включались обзоры литературы, метаанализы, систематические обзоры, клинические исследования. Был проведен отбор наиболее информативных и актуальных статей. Глубина поиска не ограничивалась, абсолютное число найденных работ были опубликованы за последние 10 лет.

Результаты. Коллаген составляет около 90% органического матрикса кости. В костной ткани представлен только коллаген типа I, который имеет меньше поперечных связей, чем в других видах соединительной ткани [10, 11, 12]. Являясь основным белком соединительной ткани, коллаген играет ведущую роль в осуществлении ее функций, а в особенности важнейшей из них – репаративной. Заживление любой раны, закрытие любого дефекта – это, прежде всего, восстановление соединительной ткани. Основным пластическим материалом, участвующим в этом процессе, является коллаген. Коллаген и продукты его распада (пептиды) усиливают синтез собственного коллагена, стимулируют остеогенез, останавливают кровотечение [13, 14].

Коллаген стимулирует спонтанную агрегацию тромбоцитов и является эффективным гемостатиком, в также коллаген легко образует комплексы со многими лекарственными средствами и биологически активными веществами, пролонгируя их действие по месту применения. Кроме того, экзогенный коллаген полностью рассасывается в организме, сроки его биodeградации можно регулировать, а продукты лизиса активно включаются в процессы раневой репарации, стимулируя регенерацию собственных тканей организма [15]. Эти свойства коллагена и позволяют получать пластические материалы направленного действия, антисептические и антибактериальные, гемостатические, некролитические, остеопластические, противовоспалительные, стимулирующие регенерацию [16] (рис. 1-3).

Основными достоинствами коллагена как нового пластического материала являются отсутствие токсических и канцерогенных свойств, слабая антигенность, высокая механическая прочность и устойчивость к тканевым ферментам, регулируемая скорость лизиса в организме [17, 18].

В челюстно-лицевой хирургии коллагеновые препараты применяются не только для остановки кровотечений, заполнения ран мягких тканей, но и для восполнения дефектов костной ткани [19,20,21]. Коллагеновые имплантаты способствуют пролиферации фибробластов, васкуляризации близлежащих тканей и индуцируют формирование новой костной ткани с последующей ее перестройкой [22]. В качестве быстро биodeградирующего материала коллаген был применен и в виде геля при восстановлении костных дефектов [23]. Полученные данным автором результаты также позволили предположить, что препараты на основе коллагена способны стимулировать регенерацию костной ткани.

Выделение коллагенов из нативных тканей осуществляется, как правило, путем растворения этих тканей кислотнo-щелочным способом [4, 24].

Таким образом, получают коллагены кожи или перикарда, которые растворяются в кислотах и щелочах с образованием гелей с различной вязкостью. Все связи в волокнах и фибриллах (как внутри, так и межмолекулярные) разрушаются, сами волокна коллагена при этом раскручиваются и утрачивают свою поперечную исчерченность [25].

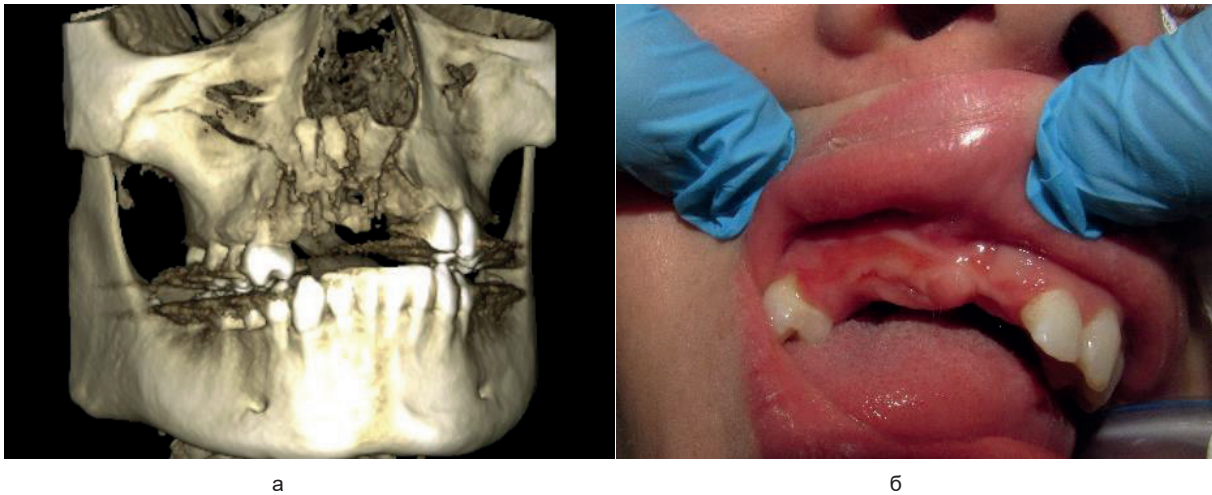


Рис. 1. Пациентка С, 19лет. Травматический аркообразный перелом альвеолярного отростка верхней челюсти с полным вывихом 13,12,11, 21. а – МСКТ; б – вид дефекта в полости рта (собственные исследования Людчик Т.Б.)
 Fig. 1. Patient С, 19 years old. Traumatic arch-shaped fracture of the alveolar process of the upper jaw with complete dislocation 13,12,11, 21. а – MSCT; б - type of defect in the oral cavity (own research Liudchik T.B.)

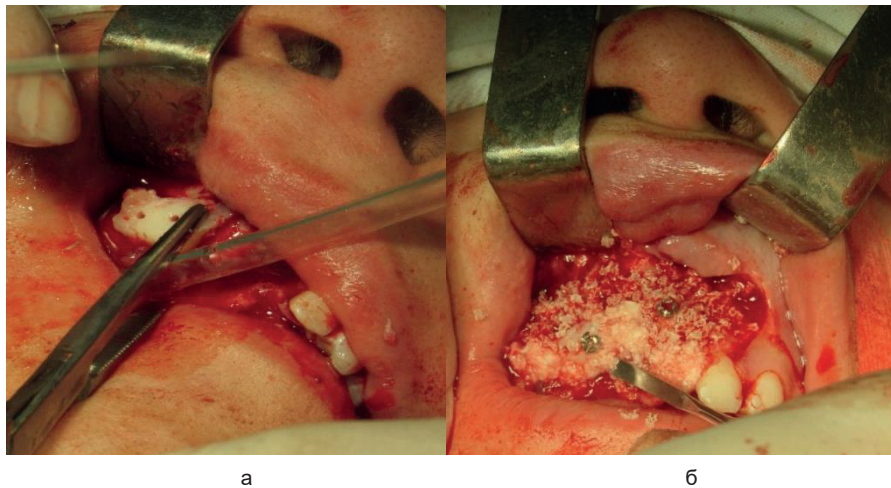


Рис. 2. а – аугментация альвеолярного отростка с помощью аутокостной пластики из ретромоларной части нижней челюсти и восходящей ветви; б – применение ксеногенного костного трансплантата на основе коллагена в виде гранул «Биотек» (BIO-GEN cancellous granules 2g 1-2 mm (Италия)) (собственные исследования Людчик Т.Б.)
 Fig. 2. а – augmentation of the alveolar process using autosteal plasty from the retromolar part of the mandible and ascending branch; б – application of xenogenic bone graft based on collagen in the form of granules “Biotech” (BIO-GEN cancellous granules 2g 1-2 mm (Italy)) (Liudchik T.B.'s own research)

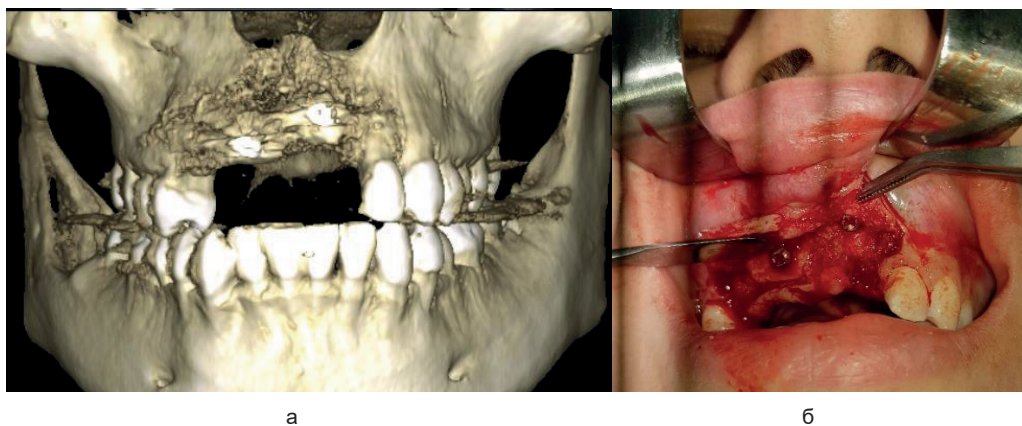


Рис. 3. Та же пациентка через 6 месяцев после операции. а – МСКТ; б – вид дефекта в полости рта (собственные исследования Людчик Т.Б.)
 Fig. 3. The same patient 6 months after surgery. а – MSCT; б – type of defect in the oral cavity (Liudchik T.B.'s own research)

Такие коллагены называют растворимыми или солюбилизированными. Коллагеновые пористые губки получают путем лиофилизации растворов коллагена [4].

При изготовлении изделий из растворимых коллагенов приходится восстанавливать (сшивать) как межмолекулярные связи в волокнах, так и концевые связи, которые разрушаются в процессе получения коллагенов [26].

К недостаткам таких коллагенов следует отнести их набухаемость после высушивания и помещения в растворы или при имплантации в ткань реципиента. Поэтому, чтобы устранить все «недостатки» растворения коллагенов, прибегают к методу их сшивки. В качестве «сшивателя» часто используют глутаровый альдегид. Такой метод позволяет повысить его биосовместимость и снизить биodeградацию [14, 27].

Являясь, как и другие белки, амфотерным полиэлектролитом и имея в своей структуре свободные активные сайты и радикалы, коллаген способен образовывать ионные связи при большом диапазоне pH [28].

Функциональные возможности коллагена определяются также его способностью связывать сульфатированные гликозаминогликаны (сГАГ), что значительно повышает его устойчивость к биodeградации, вероятно, за счет создания дополнительных межмолекулярных сшивок [29].

Как показали наши более ранние экспериментальные и клинические исследования, наиболее оптимальным материалом для замещения костных дефектов является нерастворимый коллаген костной ткани в комплексе с сГАГ [30].

Биокomпозитные материалы на основе коллагена практически не имеют противопоказаний, кроме индивидуальной непереносимости введенных в их состав лекарственных средств [31,32].

Таким образом, использование коллагена для направленной костной регенерации является важным моментом для восстановления утраченной костной ткани пациента [33].

Особое место среди костнопластических материалов занимает гидроксиапатит, обладающий не только высоким сродством с костной тканью, но и способностью к биodeградации [34].

Гидроксиапатит – полный химический и кристаллохимический аналог минерального вещества кости млекопитающих, что обуславливает его уникальные биологические свойства: абсолютную иммунную совместимость и биоактивность – способность стимулировать остеогенез, срачиваться с костью, служить строительным материалом для синтеза кости и входить в состав костной ткани, замещающей имплантат из гидроксиапатита [35].

Материалы на основе гидроксиапатита широко используются в клинической практике для замещения костных дефектов [36].

К современным материалам последнего поколения следует отнести биоактивные стеклокристаллические материалы, состоящие из стекловидной матрицы и микрокристаллов размером около 4 мкм [37, 38].

Биостекла и стеклокерамика (биоситаллы) при имплантации в костный дефект не капсулируются, а находятся в прямом контакте с костной тканью. Основным условием для связывания стеклокерамики с костной тканью является образование апатитового слоя на их поверхности в биологической среде. Апатитовый слой формируется в результате химической реакции стекол и стеклокерамики с окружающей биологической жидкостью, в которой выделяются ионы кальция и образуется гидратированный слой диоксида кремния [39,40]. Использование синтетических материалов может привести к осложнениям, при которых возникает необходимость удаления не только материала, но и части кости, а также окружающих тканей. Это связано с технологией получения материала (высокие температуры, спекание, высокое давление). Все эти факторы, увеличивая прочностные характеристики материала, нарушают одно из основных условий – способность к биodeградации в организме человека с последующим замещением органотипической костной тканью [41,42].

Композиционные костно-пластические материалы или композиты – это смесь (композиция) нескольких синтетических и/или биологических материалов для придания им синергичных свойств [43].

Основное достоинство таких материалов в удобстве работы с ними – возможности подгонки размеров непосредственно в операционной, пластичности при заполнении дефектов кости и т. д. При этом коллаген частично используется организмом как строительный материал органического компонента кости. Недостатки композиционных препаратов связаны с тем, что количество органического компонента, выбираемое исходя из условий получения удобных физико-химических свойств, обычно намного больше, чем нужно для синтеза кости, а качество коллагена не соответствует оптимальному, с точки зрения иммунных реакций организма [44,45].

К сожалению, даже сегодня все попытки приготовить искусственный костный материал, пригодный для клинического использования и обладающий хорошей физиологической приживаемостью, биосовместимостью и стабильностью на протяжении длительного времени, имеют лишь относительный эффект [46,47,48].

На основе проведенного сравнения остеопластических материалов, широко применяющихся современной челюстно-лицевой хирургии для замещения костных дефектов челюстей, можно сделать вывод, что основные препараты, стимулирующие остеогенез, имеют свои преимущества недостатки [49,50].

Выводы. В настоящее время активно ведутся исследования с целью получения препарата, в котором бы максимально сочетались положительные качества и простота использования, а недостатки были бы сведены к минимуму. На настоящий момент, учитывая положительные качества коллагена и гидроксиапатита, нам видится перспективным их широкое использование в составе композиционных костнопластических материалов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную

ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Абдуллаев Ш. Ю., Храмова Н.В. Остеопластические материалы для замещения дефектов и деформаций челюстно-лицевой области // *Стоматология*. – 2015. – Т. 59–60, № 1–2. – С. 98–101. [Abdullaev ShYu, Hramova NV. Osteplasticheskie materialy dlya zameshcheniya defektov i deformacij chelyustno–licevoj oblasti [Osteoplastic materials for the replacement of defects and deformations of the maxillofacial region]. *Stomatologiya* [Dentistry] 2015; 59-60(1-2): 98–101. (In Russ.)].
2. Арутюнов А. С. Клинико-организационные основы повышения эффективности ортопедической стоматологической реабилитации онкологических больных с приобретенными дефектами верхней челюсти // *Стоматология*. – 2011. – С. 47. [Arutyunov AS. Kliniko–organizacionnye osnovy povysheniya effektivnosti ortopedicheskoy stomatologicheskoy reabilitacii onkologicheskikh bol'nyh s priobretennymi defektami verhnjej chelyusti [Clinical and organizational bases for improving the effectiveness of orthopedic dental rehabilitation of oncological patients with acquired defects of the upper jaw]. *Stomatologiya* [Dentistry]. 2011: 47. (In Russ.)].
3. Асташина Н. Б. Обоснование возможности применения новых имплантационных систем на этапах комплексного лечения больных с дефектами челюстных костей // *Институт стоматологии*. – 2010. – Т. 46, № 1. – С. 90–91. [Astashina NB. Obosnovanie vozmozhnosti primeneniya novyh implantacionnyh sistem na etapah kompleksnogo lecheniya bol'nyh s defektami chelyustnyh kostej [Substantiation of the possibility of using new implantation systems at the stages of complex treatment of patients with jaw bone defects]. *Institut stomatologii* [Institute of Dentistry]. 2010;46(1): 90–91. (In Russ.)].
4. Берченко Г. Н. Сравнительное экспериментально-морфологическое исследование влияния некоторых используемых в травматолого-ортопедической практике кальций-фосфатных материалов на активизацию репаративного остеогенеза // *Acta biomedica scientifica*. – 2006. – №. 4. – С. 317-329. [Berchenko GN. Sravnitel'noe eksperimental'no-morfologicheskoe issledovanie vliyaniya nekotoryh ispol'zuemyh v traumatologo-ortopedicheskoy praktike kal'cij-fosfatnyh materialov na aktivizaciyu reparativnogo osteogeneza [Comparative experimental morphological study of the effect of some calcium-phosphate materials used in traumatological and orthopedic practice on the activation of reparative osteogenesis]. *Acta biomedica scientifica* [Acta biomedica scientifica]. 2006;4:317-329. (In Russ.)].
5. Дюрягин Н.М., Сысолятин П.Г., Тазин И.Д. Биометрические и технологические аспекты экспериментальных технологий эндопротезирования нижней челюсти композитными эндопротезами из никелида титана // *Бюллетень сибирской медицины*. – Томск. – 2011. – № 1. – С. 18–24. [Dyuryagin NM, Sysolyatin PG, Tazin ID. Biometricheskie i tekhnologicheskie aspekty eksperimental'nyh tekhnologij endoprotezirovaniya nizhnjej chelyusti kompozitnymi endoprotezami iz nikelida titana [Biometric and technological aspects of experimental technologies of endoprosthetics of the lower jaw with composite endoprostheses made of titanium nickelide]. *Byulleten' sibirskoj mediciny* [Bulletin of Siberian Medicine]. 2011;1:18–24. (In Russ.)].
6. Гюнтер В. Э. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы. Медицинские материалы с памятью формы // *МИЦ*. – 2011. – С.534. [Gyunter VE. Medicinskie materialy i implantaty s pamyat'yu formy. Medicinskie materialy s pamyat'yu formy [Medical materials and implants with shape memory. *Medical materials with form memory*]. *MIC* [MIZ]. 2011: 534. (In Russ.)].
7. Джумаев Ш. М. Замещение дефектов и деформации после удаления новообразований нижней челюсти с применением эндопротезов системы «Конмет» // *Известия ВУЗов Кыргызстана*. – Бишкек, 2016. – № 9. – С. 48–51. [Dzhumaev ShM. Zameshchenie defektov i deformacii posle udaleniya novoobrazovanzij nizhnjej chelyusti s primeneniem endoprotezov sistemy «Konmet» [Replacement of defects and deformities after removal of mandibular neoplasms using endoprostheses of the Konmet system]. *Izvestiya VUZov Kyrgyzstana* [News of Universities of Kyrgyzstan]. 2016; 9: 48–51. (In Kyrg.)].
8. Джумаев Ш. М. Эндопротезирование костных дефектов и деформации при остеомиелитах нижней челюсти // *Известия ВУЗов Кыргызстана*. – Бишкек, 2016. – № 9 – С. 57–60. [Dzhumaev ShM. Endoprotezirovaniye kostnyh defektov i deformacii pri osteomyelitah nizhnjej chelyusti [Endoprosthetics of bone defects and deformities in osteomyelitis of the lower jaw]. *Izvestiya VUZov Kyrgyzstana* [News of Universities of Kyrgyzstan]. 2016; 9: 57–60. (In Kyrg.)].
9. Джумаев Ш. М. Материалы для замещения дефектов и деформаций нижней челюсти // *Актуальные проблемы стоматологии*. – 2016. – С. 106–109. [Dzhumaev ShM. Materialy dlya zameshcheniya defektov i deformacij nizhnjej chelyusti [Materials for the replacement of defects and deformations of the lower jaw]. *Aktual'nye problemy stomatologii* [Actual problems of dentistry]. 2016: 106–109. (In Tadg.)].
10. Диков Ю. Ю. Реконструкция нижней челюсти с использованием микрохирургических методов у больных с опухолями челюстно-лицевой области // *Стоматология*. – 2014. – С.169. [Dikov YuYu. Rekonstrukciya nizhnjej chelyusti s ispol'zovaniem mikrohirurgicheskikh metodov u bol'nyh s opuholyami chelyustno–licevoj oblasti [Reconstruction of the lower jaw using microsurgical methods in patients with tumors of the maxillofacial region]. *Stomatologiya* [Dentistry]. 2014: 169. (In Russ.)].
11. Дюрягин Н. М. Стимуляция репаративного остеогенеза в зоне объемного травматического дефекта нижней челюсти у кроликов при использовании композитных эндопротезов из никелида титана // *Морфология*. – 2012. – Т. 141, №. 3. – С. 45–47. [Dyuryagin NM. Stimulyaciya reparativnogo osteogeneza v zone ob'emnogo travmaticheskogo defekta nizhnjej chelyusti u krolikov pri ispol'zovanii kompozitnyh endoprotezov iz nikelida titana [Stimulation of reparative osteogenesis in the area of a volumetric traumatic defect of the lower jaw in rabbits using composite endoprostheses made of titanium nickelide]. *Morfologiya* [Morphology]. 2012; 141(3):45–47. (In Russ.)].
12. Журавлев И. В. Совершенствование методов диагностики, планирования и лечения пациентов с поражением нижней челюсти амелобластомой // *Современная стоматология* – 2012. – С.18. [Zhuravlev IV. Sovershenstvovanie metodov diagnostiki, planirovaniya i lecheniya pacientov s porazheniem nizhnjej chelyusti ameloblastomoy [Improvement of methods of diagnosis, planning and treatment of patients with mandibular ameloblastoma]. *Sovremennaya stomatologiya* [Modern dentistry]. 2012: 18. (In Russ.)].

13. Зайтенова Г. Б. Замещение послеоперационных дефектов нижней челюсти комбинированной пластикой // Проблемы стоматологии. – 2015. – Т. 43–44, № 1–2. – С. 137–138. [Zajtenova GB. Zameshchenie posleoperacionnyh defektov nizhnej chelyusti kombinirovannoj plastikoj] [Replacement of postoperative defects of the mandible with combined plastic surgery]. *Problemy stomatologii* [Problems of dentistry]. 2015; 43–44(1–2):137–138. (In Russ.).
14. Калакуцкий Н. В. Патоморфологические аспекты амелобластомы, ее диагностика и подход к лечению // Институт стоматологии. – 2012. – Т. 54, № 1. – С. 56–57. [Kalakuckij NB. Patomorfologicheskie aspekty ameloblastomy, ee diagnostika i podhod k lecheniyu] [Pathomorphological aspects of ameloblastoma, its diagnosis and approach to treatment]. *Institut stomatologii* [Institute of Dentistry]. 2012;54(1):56–57. (In Russ.).
15. Кирилова И.А., Подорожная В.Т., Легостаева Е.В. и др. Костно-пластические биоматериалы и их физико-механические свойства // Хирургия позвоночника. – 2010. – № 1. – С. 81–87. [Kirilova IA, Podorozhnaya VT, Legostaeva EV i dr. Kostno-plasticheskie biomaterialy i ih fiziko-mekhanicheskie svoystva] [Bone-plastic biomaterials and their physical and mechanical properties]. *Hirurgiya pozvonochnika* [Spine Surgery]. 2010; 1: 81–87. (In Russ.).
16. Кропотов М. А. Первичные опухоли нижней челюсти. Лечение, реконструкция и прогноз // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2010. – № 2. – С. 23–29. [Kropotov MA. Pervichnye opuholi nizhnej chelyusti. Lechenie, rekonstrukciya i prognoz] [Primary tumors of the mandible. Treatment, reconstruction and prognosis]. *Sarkomy kostej, myagkih tkanej i opuholi kozhi* [Sarcomas of bones, soft tissues and skin tumors]. 2010; 2:23–29. (In Russ.).
17. Жидовинов А.В., Михальченко Д.В., Слетов А.А., Локтионова М.В. Лечение и реабилитация пациентов с объемными дефектами нижней челюсти // Клиническая стоматология. – 2016. – Т. 78, № 2. – С. 63–66. [Zhidovinov AV, Mihal'chenko DV, Sletov AA, Loktionova MV. Lechenie i reabilitaciya pacientov s ob'emnymi defektami nizhnej chelyusti] [Treatment and rehabilitation of patients with volumetric defects of the mandible]. *Klinicheskaya stomatologiya* [Clinical dentistry]. 2016; 78(2): 63–66. (In Russ.).
18. Махмудов А. А. Сравнительная оценка методов хирургического лечения дефектов и деформаций лицевого скелета // Клиническая стоматология. – 2010. – С. 34–37. [Mahmudov AA. Sravnitel'naya ocenka metodov hirurgicheskogo lecheniya defektov i deformacij licevogo skeleta] [Comparative evaluation of methods of surgical treatment of defects and deformations of the facial skeleton]. *Klinicheskaya stomatologiya* [Clinical dentistry]. 2010; 34–37. (In Russ.).
19. Михалев П. Н. Экспериментально–клиническое обоснование выбора остеопластических материалов при различных методах аугментации альвеолярных отростков челюстей // Клиническая стоматология. – 2012. – С. 19 [Mihalev PN. Eksperimental'no–klinicheskoe obosnovanie vybora osteoplasticheskikh materialov pri razlichnyh metodah aaugmentacii al'veolyarnyh otrostkov chelyustej] [Experimental and clinical substantiation of the choice of osteoplastic materials in various methods of augmentation of the alveolar processes of the jaws]. *Klinicheskaya stomatologiya* [Clinical dentistry]. 2012: 19. (In Russ.).
20. Нагиева С.Э., Быков И.М., Чудинов А.Н., Гаджиев А.Р. Морфологические изменения аллотрансплантатов компактной и губчатой костной ткани при замещении дефектов нижней челюсти в эксперименте // Актуальные вопросы стоматологии. – 2010. – С. 143–146. [Nagieva SE, Bykov IM, Chudinov AN, Gadzhiev AR. Morfologicheskie izmeneniya allotransplantatov kompaktnoj i gubchatoj kostnoj tkani pri zameshchenii defektov nizhnej chelyusti v eksperimente] [Morphological changes of allografts of compact and spongy bone tissue during replacement of mandibular defects in the experiment]. *Aktual'nye voprosy stomatologii* [Topical issues of dentistry]. 2010: 143–146. (In Russ.).
21. Володина Д.Н., Панин А.М., Ларионов Е.В., Автандилов Г.Г. Морфологические исследования биосовместимости материалов на основе костного коллагена насыщенных сульфатированными гликозаминогликанами // Стоматология. – 2008. – № 3. – С. 9–12. [Volodina DN, Panin AM, Lariонов EV, Avtandilov GG. Morfologicheskie issledovaniya biosovместимости materialov na osnove kostnogo kollagena nasyshchennyh sul'fatirovannymi glikozaminoglikanami] [Morphological studies of biocompatibility of bone collagen-based materials saturated with sulfated glycosaminoglycans]. *Stomatologiya* [Dentistry]. 2008; 3: 9–12. (In Russ.).
22. Назарян Д. Н. Хирургическое лечение дефектов верхней и нижней челюсти. Современные технологии в экспериментальной и клинической стоматологии.– 2011. – С. 117–119. [Nazaryan DN. Hirurgicheskoe lechenie defektov verhnej i nizhnej chelyusti] [Surgical treatment of defects of the upper and lower jaw]. *Sovremennye tekhnologii v eksperimental'noj i klinicheskoy stomatologii* [Modern technologies in experimental and clinical dentistry]. 2011: 117–119. (In Russ.).
23. Никитин Д. А. Хирургическое лечение и реабилитация больных с дефектами, деформациями и атрофией нижней челюсти с применением инновационных технологий // Современная стоматология. – М. – 2012. – С. 28. [Nikitin DA. Hirurgicheskoe lechenie i reabilitaciya bol'nyh s defektami, deformacijami i atrofiej nizhnej chelyusti s primeneniem innovacionnyh tekhnologij] [Surgical treatment and rehabilitation of patients with defects, deformities and atrophy of the mandible using innovative technologies]. *Sovremennaya stomatologiya* [Modern dentistry]. 2012: 28. (In Russ.).
24. Байриков И.М., Волова Л.Т., Российская В.В., Зарюта Д.А. Новый композиционный материал для костной пластики // Стоматолог–практик. – 2009. – № 2–4. – С. 52–55. [Bajrikov IM, Volova LT, Rossijskaya VV, Zaryuta DA. Novyj kompozicionnyj material dlya kostnoj plastiki] [New composite material for bone grafting]. *Stomatolog–praktik* [Dentist–practitioner]. 2009; 2–4: 52–55. (In Russ.).
25. Асташина Н. Б., Рапекта С. И., Каченюк М. Н. Опыт и перспективы применения биологически инертных материалов и высоких технологий на этапах комплексного лечения пациентов с дефектами нижней челюсти // Проблемы стоматологии. – 2013. – № 5. – С. 28–31. [Astashina NB, Rapekta SI, Kachenjuk MN. Opyt i perspektivy primeneniya biologicheski inertnyh materialov i vysokih tekhnologij na etapah kompleksnogo lecheniya pacientov s defektami nizhnej chelyusti] [Experience and prospects of using biologically inert materials and high technologies at the stages of complex treatment of patients with mandibular defects]. *Problemy stomatologii* [Problems of dentistry]. 2013; 5: 28–31. (In Russ.).
26. Мураев А. А., Иванов С. Ю., Ивашкевич С. Г. Органотипичные костные имплантаты–перспектива развития современных остеопластических материалов // Стоматология. – 2017. – № 3. – С. 36–39. [Muraev AA, Ivanov SYu, Ivashkevich SG. Organotipichnye kostnye implantaty–perspektiva razvitiya sovremennyh osteoplasticheskikh materialov] [Organotypic bone implants – a perspective for the development of modern osteoplastic materials]. *Stomatologiya* [Dentistry]. 2017; 3: 36–39. (In Russ.).

27. Пудов А.Н., Спиридонова Е.А., Дробышев А.Ю., Бобринская И.Г. Анализ причин и характера повреждений при острой травме нижней челюсти // Вестник интенсивной терапии. – 2011. – №3. – С.41-43. [Pudov AN, Spiridonova EA, Drobyshev AYu, Bobrinskaya IG. Analiz prichin i haraktera povrezhdenij pri ostroj travme nizhnej chelyusti [Analysis of the causes and nature of injuries in acute lower jaw injury]. Vestnik intensivnoj terapii [Bulletin of Intensive Care]. 2011;3:41-43. (In Russ.)].
28. Самохвалов Д. П. Устранение дефекта нижней челюсти индивидуальной моделированной реконструктивной титановой пластиной (Patient Specific Plate) в сочетании с полнослойным ревазуляризируемым мал берцовым лоскутом. Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 7. – С. 88–91. [Samohvalov DP. Ustranenie defekta nizhnej chelyusti individual'noj modelirovannoj rekonstruktivnoj titanovoj plastinoy (Patient Specific Plate) v sochetanii s polnoslojnym revaskulyariziruемым malobercovym loskutom [Elimination of the defect of the lower jaw with an individual simulated reconstructive titanium plate (Patient Specific Plate) in combination with a full-layer revascularized fibular flap]. Ural'skij medicinskij zhurnal [Ural Medical Journal]. 2014; 7: 88–91. (In Russ.)].
29. Таиров У. Т. Восстановительное хирургическое лечение различных видов дефектов и деформаций нижней челюсти остеозамещающими материалами // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2017. – № 2. – С. 83–90. [Tairov UT. Vosstanovitel'noe hirurgicheskoe lechenie razlichnyh vidov defektov i deformacij nizhnej chelyusti osteozameshchayushchimi materialami [Reconstructive surgical treatment of various types of defects and deformations of the mandible with osteosuppressive materials]. Vestnik poslediplomnogo obrazovaniya v sfere zdravooxraneniya [Bulletin of postgraduate education in the field of healthcare]. 2017; 2: 83–90. (In Russ.)].
30. Таиров У.Т., Юсупов З.Я., Джумаев Ш.М. Использование реконструктивных титановых пластин и имплантатов мыщелкового отростка при хирургическом лечении новообразований нижней челюсти // Вестник Авиченны. – 2015. – № 2. – С. 64–68. [Tairov UT, Yusupov ZYa, Dzhumaev ShM. Ispol'zovanie rekonstruktivnyh titanovyh plastin i implantatov myshchelkovogo otrostka pri hirurgicheskom lechenii novoobrazovaniy nizhnej chelyusti [The use of reconstructive titanium plates and condyle process implants in the surgical treatment of lower jaw neoplasms]. Vestnik Avicenny [Avicenna 's Bulletin]. 2015; 2: 64–68. (In Russ.)].
31. Таиров У. Т. Остеопластические материалы для замещения дефектов и деформаций нижней челюсти // Вестник академии медицинских наук Таджикистана. – 2016. – № 3. – С. 90–100. [Tairov UT. Osteoplasticheskie materialy dlya zameshcheniya defektov i deformacij nizhnej chelyusti [Osteoplastic materials for the replacement of defects and deformities of the mandible] Vestnik akademii medicinskih nauk Tadjikistana [Bulletin of the Academy of Medical Sciences of Tajikistan]. 2016; 3:90–100. (In Russ.)].
32. Тер-Асатуров Г.П., Лекишвили М.В., Бигваева А.Т. Сравнительное экспериментально-морфологическое исследование эффективности биологических остеопластических материалов в замещении костных дефектов // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2012. – № 1. – С. 81–85. [Ter-Asaturov GP, Lekishvili MV, Bigvaeva AT. Sravnitel'noe eksperimental'no-morfologicheskoe issledovanie effektivnosti biologicheskikh osteoplasticheskikh materialov v zameshchenii kostnyh defektov [Comparative experimental morphological study of the effectiveness of biological osteoplastic materials in the replacement of bone defects]. Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya [Cell transplantation and tissue engineering]. 2012;1:81–85. (In Russ.)].
33. Мирзоев М.Ш., Косимов М.М., Хакназаров С.Ш., Акбаров М.М., Джумаев Ш.М. Устранение костных дефектов нижней челюсти эндопротезами из никелида–титана // Челюстно–лицевой хирургия и стоматология. – 2015. – С. 94–98. [Mirzoev MSh, Kosimov MM, Haknazarov SSh, Akbarov MM, Dzhumaev ShM. Ustranenie kostnyh defektov nizhnej chelyusti endoprotezami iz nikelida–titana [Elimination of bone defects of the lower jaw with endoprotheses made of nickel–titanium]. Chelyustno–licevoj hirurgiya i stomatologiya [Maxillofacial surgery and dentistry]. 2015; 94–98. (In Russ.)].
34. Таиров У.Т., Юсупов З.Я., Ибрагимов И.У., Джумаев Ш.М. Хирургическое лечение опухолей нижней челюсти и анкилозов височно–нижнечелюстного сустава с применением эндопротезов системы «Конмет» // Актуальные проблемы стоматологии и челюстно–лицевой хирургии. – 2014. – С. 146–148. [Tairov UT, Yusupov ZYa, Ibragimov IU, Dzhumaev Sh M. Hirurgicheskoe lechenie opuholej nizhnej chelyusti i ankilozov visochno–nizhnechelyustnogo sustava s primeneniem endoprotezov sistemy «Konmet» [Surgical treatment of tumors of the mandible and ankylosis of the temporomandibular joint with the use of endoprotheses of the Konmet system]. Aktual'nye problemy stomatologii i chelyustno–licevoj hirurgii [Actual problems of dentistry and maxillofacial surgery]. 2014; 146–148. (In Russ.)].
35. П. Г. Сысолятин, В. Э. Гюнтер, Н. М. Дюринг и др. Эндопротезирование нижней челюсти композитными материалами из никелида титана // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2010. – № 3. – С. 56–61. [Sysolyatin PG, Gunter VE, During NM. Endoprotezirovanie nizhnej chelyusti kompozitnymi materialami iz nikelida titana [Endoprosthesis of the lower jaw with composite materials made of titanium nickelide]. Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoj i esteticheskoy hirurgii [Annals of plastic, reconstructive and aesthetic surgery]. 2010;3: 56–61. (In Russ.)].
36. Reconstruction of mandibular defects—clinical retrospective research over a 10-year period Majeed R, Warrach R, Kokemüller H, et al. Head Neck Oncology. 2011; 3:23. DOI: 10.1016/j.bjoms.2009.07.005
37. Scope and limitations of methods of mandibular reconstruction : a long-term follow-up. Maurer P, Eckert AW, Kriwalsky MS, Schubert J. Br. J Oral Maxillofac. Surg. 2010; 48(2): 100–104. DOI: 10.1186/1758-3284-3-23
38. Pedchenko V, Zent R, Hudson BG. v3 and v5 integrins bind both the proximal RGD site and non-RGD motifs within noncollagenous (NC1) domain of the $\alpha 3$ chain of type IV collagen: implication for the mechanism of endothelial cell adhesion. The Journal of Biological Chemistry. 2004;279(4):2772-2780. DOI. 10.1074/jbc.m311901200
39. Taubenberger AV, Woodruff MA, Bai H, Muller DJ, Huttmacher DW. The effect of unlocking RGD-motifs in collagen I on pre-osteoblast adhesion and differentiation. Biomaterials. 2010;31(10):2827-2835. DOI. 10.1016/j.biomaterials.2009.12.051
40. Heino J. The collagen family members as cell adhesion proteins. BioEssays. 2007;29(10):1001-1010. DOI. 10.1002/bies.20636
41. Shoulders MD, Raines TR. Collagen structure and stability. Annual Review of Biochemistry. 2009;78:929-958. DOI. 10.1146/annurev.biochem.77.032207.120833
42. Schmocker A, Khoushabi A, Schizas C, Bourban PE, Pioletti DP, Moser C. Photopolymerizable hydrogels for implants: Monte-Carlo modeling and experimental in vitro validation. Journal of Biomedical Optics. 2014;19(3):35004. DOI. 10.1117/1.jbo.19.3.035004

43. Porter JR, Ruckh TT, Popat KC. Bone tissue engineering: a review in bone biomimetics and drug delivery strategies. *Biotechnology Progress*. 2009;25(6):1539-1560. DOI. 10.1002/btpr.246
44. Drury JL, Mooney DJ. Hydrogels for tissue engineering: scaffold design variables and applications. *Biomaterials*. 2003;24(24):4337-4351. DOI. 10.1016/s0142-9612(03)00340-5
45. Nicodemus GD, Bryant SJ. Cell encapsulation in biodegradable hydrogels for tissue engineering applications. *Tissue Engineering Part B: Reviews*. 2008; 14(2):149-165. DOI. 10.1089/ten.teb.2007.0332
46. Mann BK. Biologic gels in tissue engineering. *Clinics in Plastic Surgery*. 2003;30(4):601-609. DOI. 10.1016/s0094-1298(03)00078-6
47. Ferreira AM, Gentile P, Chiono V, Ciardelli G. Collagen for bone tissue regeneration. *Acta Biomaterialia*. 2012;8(9):3191-3200. DOI. 10.1016/j.actbio.2012.06.014
48. Sanchez-Duffhues G, Hiepen C, Knaus P, Ten Dijke P. Bone morphogenetic protein signaling in bone homeostasis. *Bone*. 2015;80:43-59. DOI. 10.1016/j.bone.2015.05.025
49. Wang Y, Yang C, Chen X, Zhao N. Biomimetic formation of hydroxyapatite collagen matrix composite. *Advanced Engineering Materials*. 2006;8(1-2):97-100. DOI: 10.1002/adem.200500220
50. Zou C, Weng W, Deng X, Cheng K, Liu X, Du P, Shen G, Han G. Preparation and characterization of porous beta-tricalcium phosphate/collagen composites with an integrated structure. *Biomaterials*. 2005;26(26):5276-5284. DOI. 10.1016/j.biomaterials.2005.01.064

ПРИМЕНЕНИЕ АУТОЛОГИЧНОЙ МИКРОФРАГМЕНТИРОВАННОЙ АДИПОЗНОЙ ТКАНИ В ЛЕЧЕНИИ ПОСТЛУЧЕВОГО ЯЗВЕННОГО ПРОКТИТА

ЛЕОНТЬЕВ АЛЕКСАНДР ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-3363-6841, канд. мед. наук, врач-колопроктолог колопроктологического отделения ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы», 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов 86, e-mail: a.leontev@mknc.ru

ГРИШИНА ЕЛЕНА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-1265-8382, врач-эндоскопист отделения оперативной эндоскопии ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы», 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов 86, e-mail: a.grishina@mknc.ru

ДАНИЛОВ МИХАИЛ АЛЕКСАНДРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-9439-9873, канд. мед. наук, заведующий колопроктологическим отделением ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы», 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов 86, e-mail: m.danilov@mknc.ru

КАРНАУХОВ НИКОЛАЙ СЕРГЕЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-0889-2720, канд. мед. наук, заведующий патоморфологическим отделением ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы», 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов 86, e-mail: n.karnaukhov@mknc.ru

ШИШИН КИРИЛЛ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-0010-5294, докт. мед. наук, заведующий отделом эндоскопии ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы», 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов 86, e-mail: k.shishin@mknc.ru

Реферат. Введение. Постлучевой язвенный проктит является серьезным осложнением после радиотерапии рака простаты, шейки и тела матки, анального канала и других опухолей тазовой локализации. Учитывая механизм возникновения, патогенетические методы лечения постлучевого язвенного проктита на сегодняшний день отсутствуют. **Цель исследования:** разработать методику и оценить ее эффективность в лечении пациентов с постлучевыми язвами прямой кишки при помощи применения аутологичной микрофрагментированной адипозной ткани. **Материалы и методы.** В исследование было включено 30 пациентов, из которых 24 (80,0 % были женщины и 6 (20,0 %) мужчин. Для получения аутологичной жировой ткани использовался метод ручной липоаспирации. Затем проводилась микрофрагментация через трансферы. Введение аутологичной концентрированной адипозной ткани выполнялось в края постлучевого язвенного дефекта стенки прямой кишки под эндоскопическим контролем. **Результаты и обсуждение.** Продолжительность манипуляции от момента забора жировой ткани до окончания введения составляла чуть больше часа (Me = 75,0 мин). Интраоперационных осложнений не было выявлено. У одной больной (3,3 %) выявлен местный рецидив рака шейки матки, в связи с чем больная была исключена из исследования. При контрольной ректоскопии через 6 месяцев у 28 (93,3 %) пациентов была отмечена полная эпителизация постлучевых язвенных дефектов прямой кишки. **Выводы.** Методика применения аутологичной микрофрагментированной адипозной ткани является доступной и эффективной в лечении пациентов с постлучевым язвенным проктитом.

Ключевые слова: язва прямой кишки, аутологичная адипозная ткань, поздние осложнения лучевой терапии. **Для ссылки.** Леонтьев А.В., Гришина Е.А., Данилов М.А., и др. Применение аутологичной микрофрагментированной адипозной ткани в лечении постлучевого язвенного проктита // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, Прил. 2. – С. 91-96. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(suppl.2).91-96.

USING AUTOLOGOUS MICROFRAGMENTED ADIPOSE TISSUE IN THE TREATMENT OF RADIATION-INDUCED ULCERATIVE PROCTITIS

LEONTIEV ALEXANDER V., ORCID ID: 0000-0003-3363-6841, Cand. sc. med., Coloproctologist at the Department of Coloproctology, The Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department, 86 Entuziastov Highway, 111123 Moscow, Russia. E-mail: a.leontev@mknc.ru

GRISHINA ELENA A., ORCID ID: 0000-0002-1265-8382, Endoscopist at the Department of Interventional Endoscopy, The Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department, 86 Entuziastov Highway, 111123 Moscow, Russia. E-mail: a.grishina@mknc.ru

DANILOV MIKHAIL A., ORCID ID: 0000-0001-9439-9873, Cand. sc. med., Head of the Department of Coloproctology, The Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department, 86 Entuziastov Highway, 111123 Moscow, Russia. E-mail: m.danilov@mknc.ru

KARNAUKHOV NIKOLAY S., ORCID ID: 0000-0003-0889-2720, Cand. sc. med., Head of the Department of Pathology, The Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department, 86 Entuziastov Highway, 111123 Moscow, Russia. E-mail: n.karnaukhov@mknc.ru

Abstract. Introduction. Radiation-induced ulcerative proctitis is a serious complication of cancer radiotherapy for prostate, cervix, uterine body, anal canal, and other pelvic tumors. Given the development pattern, there are currently no pathogenetic methods for the treatment of radiation-induced ulcerative proctitis. Aim: To develop a technique for and evaluate its effectiveness in the treatment of patients with radiation-induced rectal ulcers using autologous microfragmented adipose tissue. **Materials and Methods.** The study included 30 patients, of which 24 (80.0%) were women and 6 (20.0%) were men. Manual lipoaspiration was used to obtain autologous adipose tissue. Then we performed its microfragmentation via transfers. Concentrated autologous adipose tissue was introduced into the edges of the radiation-induced ulcerative defect on the rectal wall under endoscopic control. При контрольной ректоскопии через 6 месяцев у 28 (93,3 %) пациентов была отмечена полная эпителизация постлучевых язвенных дефектов прямой кишки. **Results and Discussion.** The manipulation, from sampling the adipose tissue through the end of injection lasted a little more than an hour (Me = 75.0 min). No intraoperative complications were detected. In one female patient (3.3%), a local recurrence of cervical cancer was found, and therefore that patient was excluded from the study. Control rectoscopy showed the complete epithelialization of post-radiation ulcerative rectal defects in 28 (93.3%) patients after 6 months. **Conclusions.** The technique proposed to use autologous microfragmented adipose tissue is affordable and effective in the treatment of patients with radiation-induced ulcerative proctitis.

Keywords: rectal ulcer, autologous adipose tissue, late complications of radiotherapy.

For reference: Leontiev AV, Grishina EA, Danilov MA, et al. Using autologous microfragmented adipose tissue in the treatment of radiation-induced ulcerative proctitis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(suppl.2): 91-96. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(suppl.2):91-96.

Введение. Постлучевой язвенный проктит является серьезным осложнением, развившимся у пациентов через 3 и более месяцев после окончания радиотерапии рака простаты, шейки и тела матки, анального канала и других опухолей тазовой локализации [1,2]. Клинические проявления хронического постлучевого язвенного проктита различны и зависят от глубины и локализации язвы в стенке прямой кишки. Большинство пациентов беспокоит выделение крови из прямой кишки при дефекации, тенезмы, боли в области прямой кишки различной степени интенсивности, примесь слизи к калу, многократный жидкий стул [2,3,4]. При глубоких постлучевых язвенных дефектах прямой кишки для купирования болевого синдрома многим пациентам требуется прием наркотических анальгетиков [5].

Учитывая механизм возникновения, патогенетические методы лечения постлучевого язвенного проктита на сегодняшний день отсутствуют. Описанные в литературе лекарственные препараты в виде сульфасалазина, топических ректальных стероидов, препаратов группы 5-АСК малоэффективны при лечении глубоких постлучевых язвенных дефектов и зачастую не доступны многим пациентам. Как правило постлучевые язвенные дефекты слизистой прямой кишки локализируются по передней полуокружности и приводят к развитию ректовагинальных свищей у женщин и прямокишечно-мочевых фистул у мужчин [1,5,6].

Еще более 20 лет назад была доказана эффективность применения стромально-васкулярной фракции жировой ткани с целью повышения регенеративного потенциала поврежденных органов и тканей [7]. Есть единичные работы, доказавшие эффективность лечения постлучевых ректовагинальных свищей с помощью стромально-васкулярной фракции, полученной ферментативным путем из аутологичной жировой ткани [8]. Отсутствие специализированного оборудования и зарегистрированного в России фермента коллагеназы затрудняет применение данной методики в широкой клини-

ческой практике [9]. В настоящее время на рынке регенеративной медицины есть множество дивайзов для получения концентрированной микрофрагментированной жировой ткани, обладающей схожим регенеративным потенциалом, и широко применяемыми в лечении остеоартроза [10].

На наш взгляд применение аутологичной микрофрагментированной адипозной ткани может быть доступным и эффективным методом лечения хронического язвенного проктита.

Цель исследования - разработать методику и оценить ее эффективность в лечении пациентов с постлучевыми язвами прямой кишки при помощи применения аутологичной микрофрагментированной адипозной ткани (АМАТ).

Материал и методы. На базе колопроктологического отделения ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логонова ДЗМ прошло лечение 30 больных с постлучевым язвенным проктитом при помощи инъекций аутологичной микрофрагментированной адипозной ткани. Исследование имело пилотный характер, было разрешено локальным этическим комитетом ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логонова ДЗМ в рамках комплексной научно-исследовательской работы «Лечение пациентов с поздними лучевыми повреждениями прямой кишки и аноректальной области». Критериями включения были пациенты, которым была проведена лучевой терапии по поводу опухолей тазовой локализации, срок окончания после радиотерапии 3 и более месяцев. Постлучевой язвенный проктит был подтвержден эндоскопическим и морфологическим методами. У всех пациентов, включенных в исследование, не было рецидива и прогрессии онкологического заболевания, а также отсутствовали системные и сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации.

Для получения аутологичной жировой ткани использовался метод ручной липоаспирации. Забор жировой клетчатки проводился из передней поверхности живота. Данная манипуляция выпол-

нялась в асептических условиях перевязочного кабинета. Первым этапом проводилась тумесцентная анестезия раствором Кляйна при помощи инфльтрационной канюли 16G. После 20 минутной экспозиции, выполнялся ручной забор жировой ткани методом аспирации при помощи канюли 13G шприцами VacLock объемом 60 мл. Затем шприцы с липоасpirатом располагались вертикально на 15 минут. В результате чего происходило разделение липоасpirата на 3 фракции – нижняя раствор Кляйна с форменными элементами крови, средняя – непосредственно живая ткань, верхний слой – масло. Нижний и верхний слои удалялись. После чего проводилось механическое измельчение адипозной ткани через трансферы диаметром 2 и 1 мм. В результате получалась аутологичная микрофрагментированная жировая ткань готовая для применения (рис. 1).

Введение аутологичной концентрированной адипозной ткани проводилось в края постлучевого язвенного дефекта стенки прямой кишки под эндоскопическим контролем. Через канал эндоскопа вводился инъектор с иглой 25 G, посредством которого по периферии язвы папульно выполнялись инъекции аутологичной жировой ткани суммарным объемом до 7,0 мм. Жировая ткань вводилась подслизисто до образования эффекта «подушки». Всем пациентам эндоскопические инъекции выполнялись однократно. Оценка эффективности данной методики лечения постлучевого язвенного проктита проводилась при помощи эндоскопиче-

ского контроля эпителизации язвенного дефекта стенки прямой кишки. Контрольная ректоскопия проводилась через 3 и 6 месяцев после проведенного лечения. Для оценки безопасности данной методики оценивались следующие показатели: интраоперационные осложнения в виде кровотечения из места инъекции, а также осложнения в раннем послеоперационном периоде – инфекционные осложнения в месте забора жировой ткани, болевой синдром после манипуляции, гнойно-воспалительные заболевания в месте инъекции (парапроктит, свищ) и кровотечение из язвы. Учитывая исходное онкологическое заболевание у пролеченных пациентов, одним из критериев безопасности применения аутологичной микрофрагментированной адипозной ткани было отсутствие местного рецидива и прогрессии основного заболевания. В связи с чем всем больным проводилось комплексное обследование в рамках мониторинга онкологического заболевания, включающее МСКТ грудной и брюшной полостей с в/в контрастированием и МРТ малого таза с в/в контрастированием и анализ крови на специфические онкомаркеры. Качество жизни до и после лечения оценивалось с помощью опросника EORTC QLQ PRT-23. Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы StatTechv. 3.0.9 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова



Рис. 1. Этапы получения аутологичной микрофрагментированной адипозной ткани.
 1 - этап липоасpirации.
 2 – разделение на фракции.
 3 – микрофрагментирование.
 4 – подготовка к введению.
 Fig. 1. Stages of obtaining autologous microfragmented adipose tissue.
 1 - stage of lipoaspiration.
 2 - division into fractions.
 3 - microfragmentation.
 4 - preparation for the introduction.

(при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Результаты исследования. В исследование было включено 30 пациентов, из которых 24 (80,0%) были женщины и 6 (20,0 %) мужчин. Возраст больных составил $63,4 \pm 11,1$ лет. Все пациенты имели сопутствующие заболевания, которые характеризовались разными степенями операционно-анестезиологического риска по шкале ASA. Больше половины (17 (56,7 %) больных) имели умеренно выраженную сопутствующую патологию, 11 пациентов (36,7%) – тяжелые сопутствующие заболевания в стадии компенсации и всего 2 (6,7%) человека имели легкие сопутствующие болезни. Преимущественно это были заболевания сердечно-сосудистой системы в виде гипертонической болезни. Суммарная очаговая доза, после которой развился постлучевой язвенный проктит, составила $66,1 \pm 9,5$ Гр. Поздние лучевые повреждения прямой кишки развились у 6 (20,0%) мужчин после радиотерапии рака простаты, у 21 (70,0%) женщины – после лечения рака шейки матки, 3 (10,0%) пациенток после комбинированного лечения тела матки. Срок появления постлучевого язвенного проктита после окончания лучевой терапии составил $7,83 \pm 3,67$ месяцев. Медиана максимального диаметра язвенного дефекта слизистой прямой кишки составляла 15,0 мм (10,0; 25,0). У 29 (96,7%) пациентов постлучевая язва локализовалась по передней полуокружности прямой кишки, у одного больного (3,3%) - на левой боковой. Преимущественно (25 (83,3%) пациентов) постлучевое язвенное поражение затрагивало нижнеампулярный отдел прямой кишки. У 5 (16,7%) больных язвы располагались в среднеампулярном отделе прямой кишки. Глубина постлучевого язвенного дефекта доходила до мышечного слоя у 17 (56,7 %) больных, в пределах подслизистого слоя стенки прямой кишки располагалась у 13 (43,3%) пациентов. Продолжительность манипуляции от момента забора жировой ткани до окончания введения составляла чуть больше часа (Me = 75,0 мин). Интраоперационных осложнений не было выявлено. 23 (76,7%) пациента во время введения аутологичной микрофрагментированной адипозной ткани испытывали болевой синдром различной степени интенсивности. Сильная боль по ВАШ была у 3 больных (13,0%), остальные пациенты имели слабый (10,0 %) и умеренный болевой синдром (10,0%). В раннем послеоперационном периоде у 3 (10,0%) пациентов было отмечено образование инфильтратов передней брюшной стенки в месте забора жировой ткани. На фоне проведенной консервативной терапии они регрессировали. Случаев абсцедирования в места забора адипозной ткани не

было выявлено. 5 (16,7 %) пациентов в первые сутки предъявляли жалобы на обильное выделение крови при дефекации после манипуляции, не приведшее к снижению исходного уровня гемоглобина крови. На фоне гемостатической терапии данные эпизоды ректального кровотечения у всех пациентов были купированы. Источником кровотечения являлись места вколов эндоиглы.

При контрольном обследовании через 3 месяца после лечения у одной больной (3,3%) выявлен местный рецидив рака шейки матки, в связи с чем больная была исключена из исследования. При эндоскопическом контроле постлучевой язвы прямой кишки у данной больной отмечено двухкратное уменьшение язвы в размере. При морфологическом исследовании эндобиоптата из краев язвенного дефекта злокачественных клеток не было выявлено.

При контрольной ректоскопии через 6 месяцев у 28 (93,3%) пациентов было отмечена полная эпителизация постлучевых язвенных дефектов прямой кишки. У одного больного (3,3%) полностью отсутствовала динамика репаративных процессов. Однако следует отметить длительное сохранение грануляционной ткани в месте ранее существовавшей язвы Me 6,0 месяцев (6,0; 7,8) (рис. 2). В месте язвенного дефекта после инъекций аутологичной микрофрагментированной жировой ткани, несмотря на макроскопические гипергрануляционные изменения, ни у одного больного не было выявлено атипичных клеток (рис. 3).

После лечения 25 пациентов (83,3%) отметили нормализацию качества жизни, у 2 (6,7%) больных не произошло изменений и у 3 (10,0%) пациентов сохранялось его умеренное снижение.

Обсуждение. Поздние осложнения лучевой терапии в виде язвенного проктита являют нерешенной проблемой современной онкологии и хирургии. Несмотря на использование современного оборудования, методик прицельного контурирования опухоли, частота пациентов с тяжелыми поздними постлучевыми реакциями остается достаточно высокой и достигает более 5-10%. Социально значимой является проблема формирования постлучевых язв прямой кишки у пациентов после радиотерапии рака простаты и шейки матки, т.е. несвоевременная диагностики и лечение приводят к развитию межорганых свищей. Формирование постлучевого ректовагинального свища у женщин резко снижает качество жизни, инвалидизирует пациентов и зачастую приводит к формированию к жизни с постоянной кишечной стомой [4].

Регенеративные технологии являются приоритетным и альтернативным методом в лечении пациентов с поздними лучевыми повреждениями тканей любой локализации. Учитывая нормативно-правовую базу, доступной для применения в настоящее время является использование жировой ткани, содержащей мультипотентные стволовые клетки, обладающие высоким регенеративным потенциалом. В состав аутологичной жировой ткани кроме мультипотентных стволовых клеток, входят эндотелиоциты, гладкомышечные клетки и их пред-

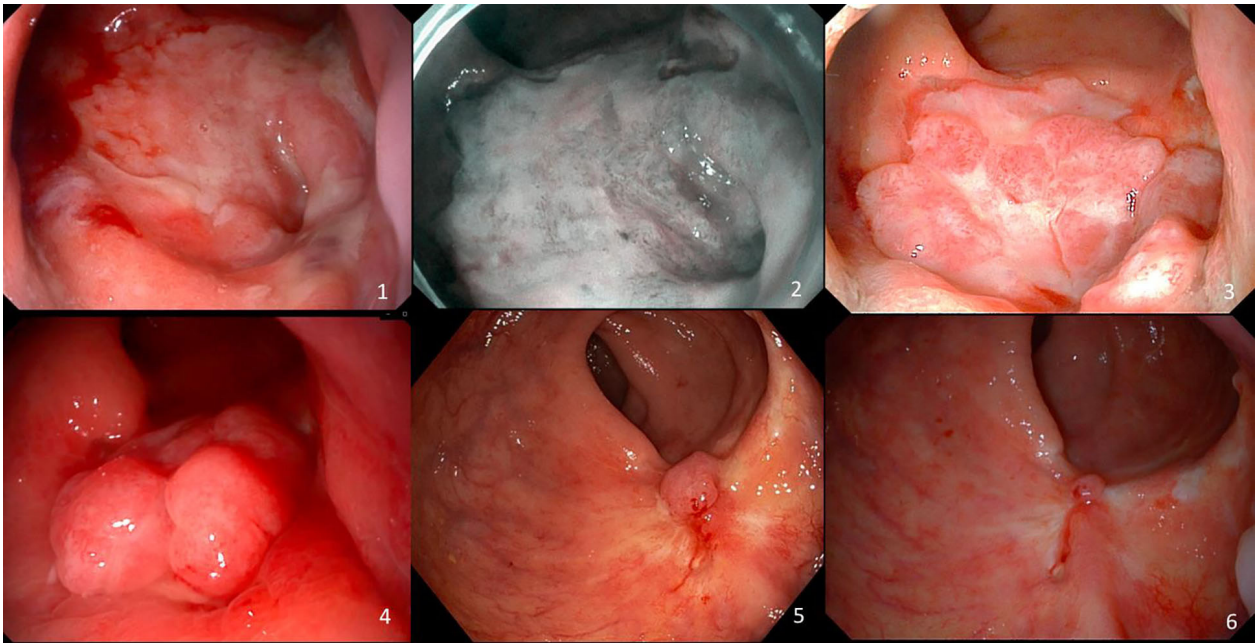


Рис. 2. Этапы заживления постлучевой язвы прямой кишки. 1 – постлучевая язва прямой кишки с воронкообразным углублением. 2 – постлучевая язва прямой кишки в узком спектре света. 3 – вялая грануляционная ткань в дне постлучевой язвы через 1 месяц после введения АМАТ. 4 - вид постлучевой язвы через 3 месяца после введения АМАТ. 5 - вид постлучевой язвы через 6 месяцев после введения АМАТ. 6 – рубец стенки прямой кишки с единичной грануляцией через 8 месяцев после введения АМАТ.

Fig.2. Stages of healing of post-radiation ulcer of the rectum with a funnel-shaped depression. 2 - post-radiation ulcer of the rectum in a narrow spectrum of light. 3 - flaccid granulation tissue in the bottom of the post-radiation ulcer 1 month after the introduction of AMAT. 4 - view of a post-radiation ulcer 3 months after the introduction of AMAT. 5 - view of a post-radiation ulcer 6 months after the introduction of AMAT. 6 - scar of the rectal wall with a single granulation 8 months after the introduction of AMAT.

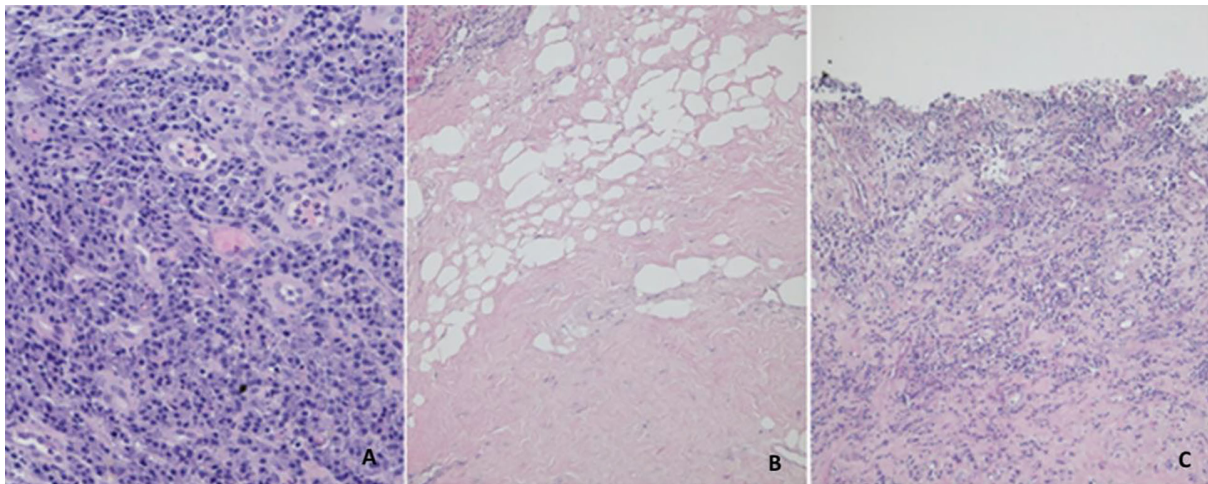


Рис. 3. Микроскопические изменения постлучевой язвы на этапах заживления. А. Постлучевая язва. Хроническое воспаление. Окраска г-э. Ув.200. В. Биопсия из язвы через 1 месяц после введения АМАТ. Жировая ткань с участками фиброза. Окраска г-э. Ув.100. С. Биопсия из язвы через 3 месяца после введения АМАТ. Зрелая грануляционная ткань. Окраска г-э. Ув.100.

Fig. 3. Microscopic changes in the post-radiation ulcer at the stages of healing. A. Post-radiation ulcer. Chronic inflammation. Stained with hematoxylin and eosin x 200. B. Biopsy from the ulcer 1 month after the introduction of AMAT. Adipose tissue with areas of fibrosis. Stained with hematoxylin and eosin x 100. C. Biopsy from the ulcer 3 months after the administration of AMAT. Mature granulation tissue. Stained with hematoxylin and eosin x 100.

шественники, перицисты, фибробласты и тканевые макрофаги, которые попадая в поврежденные ткани стимулируют их регенерацию [5, 10].

Проводя аналогию применения АМАТ в смежных областях медицины – травматологии и косметологии, продемонстрированные в статье результаты успешного заживления постлучевой язвы прямой кишки у большого числа пациентов, могут позволить в дальнейшем внедрить технологию АМАТ в лечении пациентов с тяжелыми поздними лучевыми повреждениями прямой кишки.

Приведенная в данной статье методика позволяет отказаться от применения ферментативных технологий получения стромально-васкулярной фракции жировой ткани. И применять аутологичный микрофрагментированный жир в реальной практике с положительным клиническим эффектом.

Выводы. Предложенная нами методика применения аутологичной микрофрагментированной адипозной ткани является доступной и эффективной в лечении пациентов с постлучевым язвенным проктитом. Для использования данного метода следует проводить строгий отбор пациентов и их мониторинг во время лечения на предмет рецидива и прогрессии основного онкологического заболевания. Применение аутологичной микрофрагментированной жировой ткани позволяет избежать прогрессирования поздних постлучевых осложнений прямой кишки, улучшить качество жизни больных и профилактировать развитие ректовагинальных свищей у женщин и прямокишечно-мочевых свищей у мужчин.

Прозрачность исследования. Исследование выполнено без спонсорской поддержки. Авторы заявляют о несении полной ответственности за предоставленный окончательный вариант рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все члены авторского коллектива принимали участие в подготовке концепции и дизайна настоящего исследования, а также – рукописи статьи. Окончательный вариант статьи одобрен всеми авторами коллектива. Авторы не получали никаких финансовых вознаграждений за проведенное исследование и подготовку статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Paquette IM, Vogel JD, Abbas MA, et al. Clinical Practice Guidelines Committee of The American Society of Colon and Rectal Surgeons. Dis Colon Rectum. 2018; 61(10):1135-1140. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001209
2. Гришина Е.А., Шишин К.В., Недолужко И.Ю. и др. Эндоскопические методы лечения хронического лучевого проктита. Тазовая хирургия и онкология. – 2020. – Т. 10. – С. 65–72. [Grishina YeA, Shishin KV, Nedoluzhko IYU i dr. Endoskopicheskiye metody lecheniya khronicheskogo lucheвого proktita [Endoscopic methods of treatment of chronic radiation proctitis]. Tazovaya khirurgiya i onkologiya [Pelvic surgery and oncology]. 2020;10:65–72. (In Russ.)].
3. Леонтьев А.В., Левина О.А., Гришина Е.А. и др. Гипербарическая оксигенация при рецидивирующе-
- щих ректальных кровотечениях на фоне лучевого проктита // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2022. – 11(1). – С. 186–190. [Leont'yev AV, Levina OA, Grishina YeA at all. Giperbaricheskaya oksigenatsiya pri retsidiviruyushchikh rektal'nykh krvotocheniyakh na fone lucheвого proktita [Hyperbaric oxygenation in recurrent rectal bleeding against the background of radiation proctitis]. Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch' [Journal them. N.V. Sklifosovsky Emergency medical care]. 2022;11(1):186–190. (In Russ.)]. DOI: 10.23934/2223-9022-2022-11-1-186-190
4. Porouhan P, Farshchian N, Dayani M. Management of radiation-induced proctitis. J Family Med Prim Care. 2019;8: 2173-2178.
5. Dahiya DS, Kichloo A, Tuma F, Albosta M, Wani F. Radiation Proctitis and Management Strategies. Clin Endosc. 2022;55: 22-32. DOI: 10.5946/ce.2020.288
6. Пасов В.В., Коротков В.А., Касымов М.Р. и соавт. Принципы лечения поздних лучевых повреждений прямой кишки у онкологических больных // Андрология и генитальная хирургия. – 2021. – Т. 22, №1. С. 21–27. [Pasov VV, Korotkov VA, Kasymov MR i soavt. Printsipy lecheniya pozdnykh luchevykh povrezhdeniy pryamoy kishki u onkologicheskikh zabolovaniy [Principles of treatment of late radiation injuries of the rectum in cancer patients]. Andrologiya i genital'naya khirurgiya [Andrology and genital surgery]. 2021; 22(1): 21-27. (In Russ.)].
7. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. Tissue Eng. 200; 17: 211–218.
8. Терюшкова Ж. И. Новые технологии в лечении постлучевых повреждений прямой кишки: специальность 3.1.9 «Хирургия». Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Башкирский государственный медицинский университет. 2021; с. 46. [Teryushkova ZhI. Novyye tekhnologii prokhozheniya postluchevykh povrezhdeniy pryamoy kishki: spetsial'nost' 3.1.9 «Khirurgiya» [New technologies in the treatment of post-radiation injuries of the rectum: speciality 3.1.9 «Surgery»]. Avtoreferat dissertatsii na soiskaniye uchenoy stepeni kandidata vysshikh nauk. Bashkirskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet [Abstract of the dissertation for the degree of candidate of medical sciences. Bashkir State Medical University]. 2021; s. 46. (In Russ.)].
9. Российская Федерация. Законы. О биомедицинских клеточных продуктах: Федеральный закон № 180-ФЗ: [принят Государственной думой 8 июня 2016 года: одобрен Советом Федерации 15 июня 2016 года]. Москва, 2016. 127 с. [Rossiyskaya Federatsiya. Zakony. O biomeditsinskikh kletochnykh produktakh: Federal'nyy zakon № 180-FZ: [Gosudarstvennoy dumoy 8 iyunya 2016 goda: odobreno Sovetom Federatsii 15 iyunya 2016 goda]. Moskva. [Russian Federation. Laws. On biomedical cell products: Federal Law No. 180-FZ: [adopted by the State Duma on June 8, 2016: approved by the Federation Council on June 15, 2016]. Moscow]. 2016. 127 s. (In Russ.)].
10. Van Genechten W, Vuylsteke K, Martinez PR, Swinnen L, Sas K, Verdonk P. Autologous Micro-Fragmented Adipose Tissue (MFAT) to Treat Symptomatic Knee Osteoarthritis: Early Outcomes of a Consecutive Case Series. J. Clin. Med. 2021;10: 2231. DOI: 10.3390/jcm10112231

АНАЛИЗ ВТОРИЧНОГО СИНДРОМА ПУСТОГО ТУРЕЦКОГО СЕДЛА ПРИ ОПУХОЛЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

ХОЛИКОВА АДЛИЯ ОМОНУЛЛАЕВНА, ORCID ID: 0009-0006-5327-4322, докт.мед.наук, зав.отделением нейроэндокринологии «Республиканского специализированного научно-практического центра им.академика Я.Х. Туракулова», адрес: Узбекистан, 100047, Ташкент, Мирзо Улугбекский район, улица Мирзо Улугбека, 56, e-mail: lolita_yunusova@mail.ru

НАРИМОВА ГУЛЧЕХРА ДЖУМАНИЯЗОВНА, ORCID ID: 0000-0002-1831-3633, зав.отделением заболеваний щитовидной железы «Республиканского специализированного научно-практического центра им.академика Я.Х. Туракулова», адрес: Узбекистан, 100047, Ташкент, Мирзо Улугбекский район, улица Мирзо Улугбека, 56, e-mail: lolita_yunusova@mail.ru

АБИДОВА ДИЛДОРА ХАСАНОВНА, ORCID ID:0009-0001-0616-7130, самостоятельный соискатель, «Республиканского специализированного научно-практического центра им.академика Я.Х. Туракулова», адрес: Узбекистан, 100047, Ташкент, Мирзо Улугбекский район, улица Мирзо Улугбека, 56, e-mail: lolita_yunusova@mail.ru

Реферат. Введение. Вторичный синдром пустого турецкого седла возникает после успешного трансфеноидального удаления опухоли гипофиза, а также после фармакологического или радиотерапевтического лечения области турецкого седла. **Целью** текущего исследования является анализ вторичного синдрома пустого турецкого седла при опухолях головного мозга. **Материалы и методы.** С целью анализа частоты и взаимосвязи вторичного синдрома пустого турецкого седла у пациентов с опухолями головного мозга мы провели предоперационную магнитно-резонансную томографию 72 пациентов с опухолью головного мозга независимо от патологии. Все больные были оперированы, среди них 25 мужчин и 47 женщин, средний возраст пациентов составил 53 года (от 15 до 84 лет). Объем опухоли колебался от 2 см³ до 238 см³. **Результаты.** Частота встречаемости пустого турецкого седла была выявлена в 57 случаях (79,2%). В зависимости от патологии вторичное пустое турецкое седло было самым встречаемым при менингиоме (88,9%, $p=0,042$). Пустое турецкое седло коррелировало с увеличением возраста пациента ($p=0,003$) и увеличением объема опухоли ($p=0,016$). **Заключение.** Тщательный обзор магнитно-резонансной томографии головного мозга с периодическим наблюдением необходим для выявления вторичного пустого турецкого седла у пациентов с опухолями головного мозга. У пациентов с подтвержденным пустым турецким седлом обязательным является последующее наблюдение для лечения гипопитуитаризма, цереброспинальной ликворной ринореи, нарушения зрения и повышения внутричерепного давления.

Ключевые слова: вторичный синдром пустого турецкого седла, опухоль головного мозга, повышенное внутричерепное давление.

Для ссылки: Холикова А.О. Наримова Г.Д., Абидова Д.Х. Анализ вторичного синдрома пустого турецкого седла при опухолях головного мозга // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, Прил.2. – С.97-101. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(suppl.2).97-101.

ANALYSIS OF SECONDARY EMPTY SELLA SYNDROME IN PATIENTS WITH BRAIN TUMORS

KHOLIKOVA ADLIYA O., ORCID ID: 0009-0006-5327-4322, DSc, Head of the Department of Neuroendocrinology, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after Acad. Yo. Kh. Turakulov, 103 Mirzo Ulugbek str., Mirzo Ulugbek District, 100047 Tashkent, Uzbekistan; e-mail: lolita_yunusova@mail.ru

NARIMOVA GULCHEHRA D., ORCID ID: 0000-0002-1831-3633, DSc, Head of the Department of Thyroid Pathology, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after Acad. Yo. Kh. Turakulov, 103 Mirzo Ulugbek str., Mirzo Ulugbek District, 100047 Tashkent, Uzbekistan; e-mail: lolita_yunusova@mail.ru

ABIDOVA DILDORA H., ORCID ID:0009-0001-0616-7130, Independent Applicant for a Degree at the Department of Neuroendocrinology, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after Acad. Yo. Kh. Turakulov, 103 Mirzo Ulugbek str., Mirzo Ulugbek District, 100047 Tashkent, Uzbekistan; e-mail: lolita_yunusova@mail.ru

Abstract. Introduction. Secondary empty sella syndrome occurs after the successful transsphenoidal resection of a pituitary tumor, as well as after pharmacological or radiotherapeutic treatment of the Turkish saddle area. **Aim** of the study was to analyze brain tumors that contributed to the development of the secondary empty sella syndrome. **Materials and Methods.** To analyze the frequency and relationships of empty sellae in patients with brain tumors, we performed the preoperative magnetic resonance imaging (MRI) of 72 patients with brain tumors, regardless of pathology. All patients postoperative, there were 25 men and 47 women, and their average age was 53 years (15 to 84 year-old patients). Tumor volumes ranged from 2 cm³ to 238 cm³. **Results and Discussion.** Empty sella syndrome was detected in 57 cases (79.2%). Based on the specific pathology, the secondary empty sella was the most common in cases of meningioma (88.9%, $p=0.042$). Empty sella syndrome correlated with an increase in the patients' age ($p=0.003$) and in the tumor volume ($p=0.016$). **Conclusions.** A thorough review of brain MRI with periodic observation

is necessary to identify the secondary empty sella syndrome in patients with brain tumors. In patients with confirmed empty sella syndrome, follow-ups are mandatory for the treatment of hypopituitarism, cerebrospinal fluid rhinorrhea, visual impairment, and higher intracranial pressure.

Keywords: secondary empty sella syndrome, brain tumor, increased intracranial pressure.

For reference: Kholikova AO, Narimova GD, Abidova DH. Analysis of secondary empty sella syndrome in patients with brain tumors. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(Suppl.2):97-101. DOI:10.20969/VSKM.2023.16(suppl.2).97-101.

Введение. Термин «пустое турецкое седло» впервые использовал Буш [1] в 1951 году, чтобы указать на своеобразное анатомическое состояние, наблюдаемое у трупов людей, особенно женщин, характеризующееся лишь частично заполненным турецким седлом гипофизом, сильно прижатым к дну седла. Термин «вторичное пустое турецкое седло» используется для обозначения состояний, связанных с предшествующим хирургическим, фармакологическим или радиотерапевтическим лечением турецкого седла. Случаи пустого турецкого седла в результате первичных опухолей гипофиза и его хирургического лечения встречаются довольно часто [2, 3, 4]. Вторичный синдром пустого турецкого седла возникает после успешного трансфеноидального удаления опухоли гипофиза, а также после фармакологического или радиотерапевтического лечения области турецкого седла. Пустое турецкое седло также встречается у пациентов с опухолями головного мозга не расположенными в гипофизарной ямке. Анализ частоты встречаемости и взаимосвязи вторичного синдрома пустого турецкого седла с другими опухолями головного мозга недостаточно освещен. Мы хотели бы определить эти случаи как «синдром пустого турецкого седла, вторичный по отношению к опухолям головного мозга», поскольку он, по-видимому, вызван повышенным внутричерепным давлением из-за существующих опухолей головного мозга.

Цель исследования - анализ частоты встречаемости и взаимосвязи синдрома пустого турецкого седла с опухолями головного мозга.

Материалы и методы. В нашей работе мы ретроспективно проанализировали предоперационную МРТ 72 пациентов 15 - 84 лет (средний возраст пациентов составил 53 ± 1.3 года), в их числе 25 мужчин (34,72%) и 47 (65,28%) женщин. Пациенты были оперированы в с января 2010 г. по январь 2019 г. в Республиканском специализированном научно-практическом центре им. академика Я.Х. Туракулова.

Пациенты были разделены на категории в зависимости от исходного объема опухоли (диапазон от 2 см³ до 238 см³, средний объем опухоли 70 см³). Супратенториальные опухоли диагностированы в 56 случаях, инфратенториальные — в 16 случаях.

Из исследования мы исключили опухоли, такие как аденомы гипофиза и параселлярные опухоли, которые непосредственно вторгались в седло и были связаны с синдромом вторичного пустого седла. Ввиду этих находок мы стремились выявить природу, возможные причинные факторы синдрома пустого турецкого седла.

Чтобы определить тяжесть синдрома пустого турецкого седла, потерю высоты гипофиза (вогнутость) на среднесагиттальном T1-взвешенном

изображении разделили на пять категорий: I = нормальная, II = верхняя вогнутость, которая была умеренной (< 1/3 высоты) турецкого седла, III = умеренная (от 1/3 до 2/3 вогнутости высоты турецкого седла), IV = тяжелая (> 2/3 вогнутости высоты турецкого седла) и V = пустое турецкое седло (не наблюдается паренхима гипофиза).

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом центра. От каждого участника получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка проводилась с помощью программного обеспечения Statistics 26.0. Достоверность различий (p) - общепринятыми параметрическими и непараметрическими методами, различия считались достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты. Частота встречаемости вторичного синдрома пустого турецкого седла была в 57 случаях (79,2 %) и не встретилась в 15 случаях (20,8 %). В зависимости от патологии опухоли частота пустого седла при менингиоме составила 32 случая (88,9%), за исключением 4 случаев, когда опухоль прорастала в гипофиз; глиома в 7 случаев (87%), астроцитомы в 4 случаях (57%), шваннома в 3 случаях, гемангиобластома в 2 случаях, метастатическая опухоль головного мозга 2 случая, нейрофиброматоз 2 типа у 3 больных, при атипичной тератоидно-рабдоидной опухоли и медуллобластома не встречались, анапластическая олигодендроглиома, лимфома, гемангиоперицитомы, опухоль шишковидной железы встретились по 1 случаю (табл. 1-2).

Что касается объемов опухоли – средний объем опухоли составил 70 см³ у всех пациентов, 38 см³ (15 случаев) при нормальной гипофизарной ямке и 79 см³ (57 случаев) у пациентов с пустым седлом. Число случаев было самым высоким в диапазоне от 1 до 50 см³ по объему и значение составляло 0,016 между объемом опухоли и частотой пустого турецкого седла (таблица 3).

Частота встречаемости синдрома пустого турецкого седла статистически достоверно зависела от возраста пациента ($p = 0,003$) и объема опухоли ($p = 0,016$) (табл. 3). Но корреляцию по опухолевой патологии было трудно оценить из-за слишком малого количества случаев для определенных патологий. Поэтому опухолевые патологии были классифицированы как менингиомы или неменингиомы, и корреляция была значимой ($p = 0,042$) (табл. 3).

Обсуждение. Частота морфологических изменений гипофиза (частично вторичное пустое турецкое седло + полностью вторичное пустое турецкое седло) заметно различается в разных исследованиях (от 10% до 94%). Юх и др. [7] исследовали морфологические изменения гипофиза, то есть пустое турецкое

Таблица 1

**Возникновение вторичного синдрома пустого турецкого седла (морфологические изменения)
по отношению к опухолям головного мозга**

Table 1

Incidence of the empty sella (morphologic change) secondary to the brain tumors

Патология	Кол-во	Вогнутость (частично пустое седло)			Полностью пустое седло	Общее кол-во
		Легкая	Умеренная	Тяжелая		
Менингиома	4 (5,5%)	10 (13,8%)	9 (12,7%)	8 (11,1%)	5 (6,9%)	36 (50%)
Мультиформная глиобластома Астроцитомы	1 (1,4%)	1 (1,4%)	5 (6,9%)	1 (1,4%)	0	8 (11%)
Шваннома	3 (4,2%)	0	2 (2,8%)	0	2(2,8%)	7 (9,6%)
Гемангиобластома	1(1,4%)	1(1,4%)	0	2(2,8%)	0	4 (5,6%)
Метастазы в головной мозг	1(1,4%)	1(1,4%)	0	2(2,8%)	0	4(5,6%)
Нейрофиброматоз 2 типа	1(1,4%)	0	1(1,4%)	0	0	2(2,8%)
АТ/РТ	0	0	1(1,4%)	0	2(2,8%)	3(4,2%)
Медуллобластома	1(1,4%)	0	0	0	0	1(1,4%)
Анапластическая Олигодендроглиома, Лимфома	1(1,4%)	0	0	1(1,4%)	0	2(2,8%)
Гемангиоперицитомы	0	1(1,4%)	0	0	1(1,4%)	2(2,8%)
Шишковидная опухоль	0	0	0	0	1(1,4%)	1(1,4%)
Ганглиоглиома	1(1,4%)	0	0	0	0	1(1,4%)
Туберкулезная гранулема	1(1,4%)	0	0	0	0	1(1,4%)
Общий	15 (20,8%)	14 (19,5%)	18 (25%)	14 (19,4%)	11 (15,3%)	72 (100%)

Таблица 2

Частота выявления вторичного синдрома пустого турецкого седла по отношению к опухолям головного мозга

Table 2

Analysis of brain tumors that contributed to the development of empty sella secondary

Турецкое седло	Степень	n	(%)
Нормальное		15/72	20,8
Частично пустое ТС	Легкая	14/72	19,4
	Умеренная	18/72	25,0
	Тяжелая	14/72	19,4
Полностью пустое ТС		11/72	15,2
Итого		72/72	100

Таблица 3

**Объем опухоли, возраст пациента, патология, локализация опухоли и частота диагностики
синдрома пустого турецкого седла**

Table 3

Tumor volume, patient's age, pathology, tumor location and incidence of empty sella

Объем опухоли (см ³)	Количество	Пустое седло (n)	Пустое седло (%)
2-50	37 (44,4%)	25	34,7%
51-100	17 (23,6%)	15	22,2%
101-150	12 (16,6%)	11	15,1%
151- более	6 (8,3%)	6	8,3%
Возраст			
0-20	7 (9,7%)	3	4,2%
21-40	8 (11,1%)	4	5,5%
41-60	26 (36,1%)	23	31,9%
61-80	28 (38,8%)	24	33,3%
81- более	3 (4,2%)	3	4,2%
Патология			
Менингиома	36 (50%)	32	50 %
Неменингиома	36 (50%)	25	34,7%
Расположение			
Супратенториально	56 (77,7%)	46	63,%
Инфратенториально	16 (22,2%)	5	6,9%

седло, у больных с клиническим диагнозом идиопатической внутричерепной гипертензии. Умеренная вогнутость ($h > 1/3$ высоты турецкого седла) верхней поверхности гипофизарной ямки они расценивали как порог аномалии, а частота пустого турецкого седла составила 85 % у больных с идиопатической внутричерепной гипертензией и 13,5% у больных с острым повышением внутричерепного давления, вызванное черепно-мозговой травмой. А частота полностью пустого турецкого седла (отсутствие заметной паренхимы гипофиза) составляла всего 2,5% пациентов с идиопатической внутричерепной гипертензией.

Однако пустое турецкое седло, вторичное по отношению к опухоли головного мозга, в литературе никогда не обсуждалось, и частота морфологических изменений гипофиза в нашей статье составила 79,2%. Чтобы установить корреляцию между пустым седлом и повышенным внутричерепным давлением, вызванным опухолью головного мозга, мы расценили легкую вогнутость ($< 1/3$ высоты седла) верхней поверхности гипофизарной ямки, порог аномалии. Частота пустого турецкого седла увеличивалась с увеличением объема опухоли. Было постулировано, что чем больше размер опухоли, тем большее давление она будет оказывать на седло по сравнению с опухолью небольшого размера. И заболеваемость также, по-видимому, увеличивается с возрастом. В этом анализе медленно растущие менингиомы показали более высокую частоту (88,9%) пустого турецкого седла, несмотря на исключение случаев, которые прорастали непосредственно в гипофизарную ямку (менингиома кавернозного синуса, менингиома бугорка турецкого седла, клиновидная менингиома). По сравнению с доброкачественными опухолями быстрорастущие глиальные опухоли (мультиформная астроцитома) показали относительно низкую частоту (73%) пустого турецкого седла по сравнению с менингиомами[5]. Низкая частота пустого турецкого седла при агрессивных глиальных опухолях может быть объяснена природой этих опухолей, которая имеет тенденцию прорасти в соседние структуры, в отличие от природы более медленно растущих опухолей, повышающих внутричерепное давление. Относительная частота пустого турецкого седла для других патологий не может обсуждаться из-за относительно небольшого числа случаев.

Морфологические изменения гипофиза у больных с опухолями головного мозга (пустое турецкое седло на фоне опухолей головного мозга) можно объяснить длительно сохраняющимся повышенным внутричерепным давлением и обструкцией ликворопроводящего пути, что приводит к ослаблению sellарной диафрагмы, что приводит к образованию грыжи, базальной цистернальной паутинной оболочки в турецкое седло.

Бессимптомные случаи не требуют лечения, но необходимо периодическое наблюдение. Пустое турецкое седло связано с нейрорадиологическими и эндокринными симптомами. Показания к хирургиче-

скому лечению пустого турецкого седла: ликворная ринорея из-за риска менингита[5,6], нарушение зрения, резкое повышение внутричерепного давления[7,8].

Постулируется, что пустое турецкое седло может иметь симптомы, включая ликворею, в любое время с момента заполнения дна турецкого седла ликвором. Хотя мы не можем объяснить точный механизм того, как пустое турецкое седло может вызывать ликворную ринорею, возможный механизм, который мы думаем, таков.

В клинических условиях при лечении опухолей головного мозга хирург должен знать о возможности того, что пустое турецкое седло может быть осложнено. И, как в период лечения, так и после периода лечения, хирург должен оценить и подготовиться к возможностям этих осложнений и вариантам лечения этих осложнений [9].

Существует значительное количество литературы о первичном синдроме пустого турецкого седла и пустому турецкому седлу, вызванному хирургическим вмешательством, лучевой терапией или химиотерапией гипофизарной ямки [10]. Но в литературе не было четких сообщений о пустом турецком седле, вторичном по отношению к опухолям головного мозга.

Заключение. Больные с осложнением вторичного синдрома пустого турецкого седла нуждаются в периодическом обследовании и лечении по поводу гипопитуитаризма, ликворной ринореи, нарушений зрения. У пациентов с опухолью головного мозга необходимо тщательное обследование на предмет частоты вторичного синдрома пустого турецкого седла с использованием МРТ головного мозга.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Busch W. Die Morphologie der Sella Turcica and ihre Beziehungen zur Hypophyse. Virchows Arch. 1951;320:437-458.
2. Cansiz H, Inci E, Sekercioglu N. Spontaneous cerebrospinal fluid rhinorrhea associated with empty sella: atransnasal-transsphenoidal repair of the fistula. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg. 2013;10:110-113.
3. Keyaki A, Makita Y, Nabeshima S, Motomochi M, Itagaki T, Tei. Secondary empty sella syndrome: report of three cases and review of the literature. No Shinkei Geka. 2012; 11: 1189-1194. DOI: 10.1186/ar4174.
4. Lee TC, Yang LC, Huang PL. Treatment of empty sella syndrome with ventriculoperitoneal shunt. J Clin

- Neurosci.2015; 12: 201-205. DOI: 10.4103/0972-2327.116921
5. Maira G, Anile C, Mangiola A. Primary empty sella syndrome in a series of 142 patients. J Neurosurg. 2005; 103: 831-836. DOI: 10.1093/mmy/myz011
 6. Spetzler RF, Wilson CB. Management of recurrent CSF rhinorrhea of the middle and posterior fossa. J Neurosurg. 2008; 49: 393-397.
 7. Yuh WT, Zhu M, Taoka T, Quets JP, Maley JE, Muhonen MG, et al. : MR imaging of pituitary morphology in idiopathic intracranial hypertension. J Magn Reson Imaging.2020; 12: 808-813. DOI: 10.4103/ijo.IJO_404_19
 8. Zagardo MT, Kelman SE, Rothman MI. Reversible empty sella in idiopathic intracranial hypertension: an indicator of successful therapy? A JNR Am J Neuroradiol. 2016; 17: 1953-1956. DOI: 10.1177/0284185120988828
 9. Schlosser RJ, Bolger WE. Significance of empty sella in cerebrospinal fluid leaks. Otolaryngol Head Neck Surg. 2003 Jan;128(1):32-8. DOI: 10.1067/mhn.2003.43
 10. Allensworth JJ, Rowan NR, Storck KA, Woodworth BA, Schlosser RJ. Endoscopic repair of spontaneous skull base defects decreases the incidence rate of intracranial complications. Int Forum Allergy Rhinol. 2019 Oct;9(10):1089-1096. DOI: 10.1002/alr.22399

ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Том 16, приложение 2, 2023

Научно-практический журнал

В авторской редакции

Обложка художника *С.Ф. Сафаровой*
Верстка *М.К. Кузиевой*

Формат 60×84¹/₈. Дата выхода 28.12.2023
Усл.печ.л. 12,37. Тираж 300 экз. Заказ 23-65

Цена договорная

Оригинал-макет изготовлен в редакции журнала ООО ММЦ «Современная клиническая медицина»,
420043, Республика Татарстан, г.Казань, ул. Вишневского, 57-83
и напечатан в типографии Orange-K,
420015, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Галактионова, 14

THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

Volume 16, supplement 2, 2023

Scientific-practical journal

Edited by authors

Cover's designer – *C.F. Safarova.*

Page make-up – *M.K. Kuzieva.*

Format 60×84¹/₈. Release date 28.12.2023

Conventional printer's sheet 12,37. Circulation – 300 copies. Order 23-65

Free price

Original make-up page is made by Multiprofile Medical Centre «Contemporary clinical medicine» Ltd,
Tatarstan Republic, 420043 Kazan, Vishnevsky str., 57-83
and printed by the printing house Orange-K,
420015, Republic of Tatarstan, Kazan, Galaktionova str., 14