



---

## EMBRYOGENESIS AND ETIOPATOGENESIS ANOMALIES DEVELOPMENT OF THE EXTERNAL AUDIO CANAL

Ruziyev Farkhod<sup>1</sup>

*Tashkent Medical Academy*

---

### KEYWORDS

atresia of the auditory canal,  
anomaly, microtia, etiology

---

### ABSTRACT

It is necessary to understand the etiology of external auditory canal atresia in order to explain the situation to the patient and their family members, plan the operation, predict complications and eliminate them in time, and provide genetic counseling. The etiology of external auditory canal atresia is divided into genetic factors and environmental factors affecting the development of the external ear. Given that the auricle and external auditory canal develop from the same source, microtia and atresia of the external auditory canal often coexist, with atresia of the external auditory canal occurring in up to 74% of patients with microtia.

2181-2675/© 2023 in XALQARO TADQIQOT LLC.

DOI: 10.5281/zenodo.7916426

This is an open access article under the Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru>)

---

<sup>1</sup> Tashkent medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

## ЭМБРИОГЕНЕЗ И ЭТИОПАТОГЕНЕЗ АНОМАЛИИ РАЗВИТИЕ НАРУЖНОГО СЛУХОВОГО ПРОХОДА

### KALIT SO'ZLAR/ КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

атрезия наружного  
слухового прохода,  
аномалия, микротия,  
этиология

### ANNOTATSIYA/АННОТАЦИЯ

Понимание этиологии атрезии наружного слухового прохода необходимо для разъяснения состояния больным и членам их семей, планирования операции, прогнозирования осложнений и своевременного преодоления их, генетического консультирования. Этиология атрезии наружного слухового прохода классифицируется на наследственные факторы, влияющие на развитие наружного уха, и факторы окружающей среды. Учитывая, что ушная раковина и наружного слухового прохода развиваются из одного источника, микротия и атрезия наружного слухового прохода часто сосуществуют, при этом атрезия наружного слухового прохода наблюдается почти у 74% пациентов с микротией.

Развитие уха – это непрерывный сложный процесс, который начинается в начале эмбриональной жизни в трех частях и завершается до первой декады. Наружный слуховой проход развивается в двух частях, наружную часть или первичный канал и внутреннюю часть или меатальную пробку [1]. Примерно на 6 недель после зачатия первичный канал начинает формироваться либо в результате углубления первой щели, либо в виде новой инвагинации в пределах 1-й дуги. Подтверждением последнего сценария является недавнее исследование, неожиданно показывающее, что слуховой канал мышей полностью формируется внутри первой дуги [2]. Это неожиданно, потому что ранее предполагалось, что слуховой проход формируется внутри первой щели [3]. Меатальная пробка затем образует пробку из клеток, прилегающих к этой щели [4]. Эта клеточная пробка будет продолжать распространяться внутрь окружающей мезенхимы, становясь похожим на палец выступом, указывающим на развивающуюся полость среднего уха [5]. Высочные и ситуативные различия в пролиферации клеток, по-видимому, влияют на расширение и направленный рост меатальной пробки, когда она начинает развиваться. После этого у эмбриона проявляется отличительная двойственность в развитии наружного слухового прохода: внешний первичный канал (который станет хрящевой части наружного слухового прохода) развивается иначе, чем внутренний, метальной пробкой (который станет костным части наружного слухового прохода) [1]. Первоначально открытый первичный канал закрывается на некоторое время, а затем снова открывается вместе с меатальной пробкой, образуя один длинный просвет [6]. Это закрытие было связано с удалением перидермы. У эмбрионов мыши поверхностный слой перидермы, обозначаемый окрашиванием кератином 8, действует как антипригарный тефлоновый слой, чтобы держать первичный канал

открытым на раннем этапе развития [1]. Запрограммированная гибель клеток, или апоптоз, является повсеместным явлением в развитии. Его роль в развитии слухового прохода отмечалось появление TUNEL-положительных клеток [7]. Ингибирование апоптоза в перидермальных клеток продемонстрировало, что именно апоптотическая гибель перидермы позволяет первичному каналу закрыться [1]. Канал наконец открывается за счет создания центрального просвета. Это происходит примерно на 16 неделе у плода, и ему предшествует преждевременная программа дифференцировки, предшествующая развитию кожи в другом месте, и включает в себя апоптотическую гибель клеток ороговевшего лорикрин-положительного слоя плоского эпителия. Сложное и многоэтапное развитие слухового прохода может объяснить изменчивость как по форме, так и по частоте встречаемости атрезии наружного слухового прохода.

Наружный слуховой проход возникает из первой глоточной щели. Он начинается с впячивания эктодермы между первой и второй дугами глотки, которая простирается внутрь к развивающимся структурам среднего уха. На 5 неделе эмбрионального развития этот эктодермальный дивертикул простирается к глотке и содержит пролиферирующие эктодермальные клетки, которые образуют мясную пробку, заполняющую весь просвет. Через десять недель основание мясной пробки расширяется по окружности, создавая дискообразную структуру.

К тринадцатой неделе эта дискообразная пробка входит в контакт с примордиальной молоточек медиально, способствуя будущему формированию барабанной перепонки. К пятнадцатой неделе дискообразная пробка расщепляется, оставляя после себя тонкий слой эктодермальных клеток незрелой барабанной перепонки. Продолжение тонкой кожи ушной раковины выстилает весь наружный слуховой проход и внешнюю поверхность барабанной перепонки. Наружный слуховой проход полностью проходим и расширяется до полной формы к восемнадцатой неделе. К концу 4-й недели развития ушная раковина развивается из 6 мезенхимальных разрастаний / опухолей, известных как бугорки, происходящие от первой и второй глоточных дуг, которые окружают первую глоточную щель. На каждой стороне наружного прохода есть три бугорка предсердия, которые со временем сливаются, образуя ушную раковину. Первые три бугорка ушной раковины выходят из первой глоточной дуги и дают начало козелку, спирали и раковине тарелки. Последние три бугорка предсердия возникают от второй глоточной дуги и дают начало раковине, антихеликс и антитрагусу. Наружные уши начинают свое эмбриологическое развитие в нижней части шеи и постепенно поднимаются заднелатерально до уровня глаз по мере развития нижней челюсти [8].

Пороки развития уха могут иметь генетический или приобретенный характер. Среди врожденных пороков развития 30% связаны с синдромами, сопровождающимися дополнительными пороками развития и/или функциональной потерей органов и систем органов. Примерами являются отофациальный дизостоз

(например, синдром Тричера-Коллинза, синдром Гольденхара), черепно-лицевой дизостоз (например, синдром Крузона, синдром Апера), отоцервикальный дизостоз (например, синдром Клиппеля-Фейля, синдром Вильдерванка), отоскелетный дизостоз (например, синдром Ван дер Хуве-де-Клейна, синдром Альберса-Шенберга) и хромосомные синдромы, такие как трисомия 13 (синдром Паэтау), трисомия 18 (синдром Эдвардса), трисомия 21 (синдром Дауна) и синдром 18q. Несиндромальные пороки развития уха показывают только аномалии уха без каких-либо других пороков развития [9]. Tewfik et al. [10] опубликовали подробный список синдромов и состояний, связанных с врожденными пороками развития уха. При всех генетически детерминированных пороках развития (синдромальных и несиндромальных) можно предположить высокую частоту спонтанных генетических мутаций [11]. В многочисленных исследованиях, особенно исследованиях развития внутреннего уха, различные гены, факторы транскрипции, факторы секреции, факторы роста, рецепторы, белки клеточной адгезии и другие молекулы были идентифицированы как ответственные за пороки развития уха [12,13].

Врожденные пороки развития уха с очевидным семейным анамнезом демонстрируют аутосомно-доминантное наследование примерно в 9% случаев, аутосомно-рецессивное наследование около 90%, и X-сцепленное наследование около 1% [14]. Несиндромальные врожденные нарушения слуха имеют совершенно иное распространение: аутосомно-доминантное наследование приibl. 30% случаев, аутосомно-рецессивный около 70%, сцеплено с X-хромосомой около 2-3%, а иногда и митохондриально-сцепленное наследование [15]. С другой стороны, у пациентов с семейной несиндромальной микроотией высокой степени Katzbach et al. [16] сообщили о преимущественно аутосомно-доминантной наследственности с переменной пенетрантностью. Приобретенные пороки развития уха возникают в результате экзогенного повреждения во время беременности.

Нохое включают инфекции (прежде всего вирусные: подтверждены для краснухи, цитомегаловируса и вируса простого герпеса, возможны корь, эпидемический паротит, гепатит, полиомиелит, ветряная оспа, вирусы Коксаки и вирусы ЕСНО, токсоплазмоз и сифилис), химические агенты, недоедание, облучение, Резус-несовместимость, гипоксия, перепады атмосферного давления и шумовое воздействие [14].

Следует принимать во внимание кровотечения, возникающие в первой половине беременности, и нарушения обмена веществ, такие как диабет [16]. Среди химических тератогенов преобладающую роль играют лекарственные препараты, ярким примером которых является талидомид, приведший к значительному увеличению частоты пороков развития в начале 1960-х гг. Хининовые и аминогликозидные антибиотики также вызывают пороки развития. Цитостатики и лекарства, используемые при лечении эпилепсии (например, дифенилгидантоин, триметадон и вальпроиновая кислота), также могут быть причиной. Как чрезмерно

высокие дозы ретиноевой кислоты (эмбриопатия ретиноевой кислоты), так и дефицит витамина А (VAD-синдром) во время беременности могут вызывать пороки развития уха [17], [18, 19].

Было предложено множество дополнительных лекарств, вызывающих пороки развития, а также гормоны, наркотики, алкоголь и никотин. Агенты окружающей среды, такие как гербициды, ртутьсодержащие фунгициды и свинец, могут оказывать тератогенное действие. Однако во многих случаях действительная причина неизвестна [20], поскольку далеко не все пациенты с возможными или подозреваемыми генетически обусловленными пороками развития могут быть подвергнуты генетическому анализу, многие ответственные гены до сих пор неизвестны, а анамнестические или клинические данные относительно экзогенных влияний может быть неясным или отсутствовать. Поэтому неудивительно, что сообщаемые пропорции генетически детерминированных и негенетически детерминированных пороков развития уха сильно различаются. Например, при комбинированном пороке развития уха, описанном как *atresia auris congenita*, несиндромальная наследственная этиология без ассоциации с синдромом была зарегистрирована в 20% случаев, ассоциация с синдромом — в 10%, а приобретенная природа, возникающая в результате воздействия тератогенных веществ, — в 20% случаев 0,05%; таким образом, предполагается, что спонтанные генетические мутации ответственны за большинство таких пороков развития [21]. Напротив, предполагаемый вклад экзогенных факторов в пороки развития наружного уха (особенно ушной раковины) составляет 10% [22, 23].

**Вывод.** Генетические исследования играют ключевую роль в определении причин синдромов, связанных с атрезией наружного слухового прохода. Путем создания и изучения моделей на животных будут более подробно выяснены генетические механизмы формирования наружного уха, а профилактика осложнений, а также раннее выявление станут более эффективными. Также необходимо провести статистический анализ факторов риска несиндромальной атрезии наружного слухового прохода и принять профилактические меры, основанные на доказательствах. Изучение взаимодействия между генетическими факторами и факторами окружающей среды позволит более точно прогнозировать риск рецидива и потенциальные профилактические меры, а также поможет разработать другие нехирургические методы лечения в будущем.

#### **Литература:**

1. Fons, J. M., Mozaffari, M., Malik, D., Marshall, A. R., Connor, S., Greene, N. D. E., et al. (2020). Epithelial dynamics shed light on mechanisms underlying ear canal defects. *Development* 147;
2. Minoux, M., Kratochwil, C. F., Ducret, S., Amin, S., Kitazawa, T., Kurihara, H., et al. Mouse *Hoxa2* mutations provide a model for microtia and auricle duplication. // *Development*. -2003.- Vol.140. – P. 4386–4397;

3. Grevellec, A., and Tucker, A. S. The pharyngeal pouches and clefts: development, evolution, structure and derivatives. // *Semin. Cell Dev. Biol.* -2010. - Vol.21, – P. 325–332;
4. Michaels, L., and Soucek, S. Auditory epithelial migration. III. development of the stratified squamous epithelium of the tympanic membrane and external canal in the mouse. // *Am. J. Anat.* -2003. -Vol.191. – P. 280–292;
5. Nishimura, Y., and Kumoi, T. The embryologic development of the human external auditory meatus. // *Acta Otolaryngol.* -2017. -Vol.112, – P. 496–503;
6. Seppala, M., Depew, M. J., Martinelli, D. C., Fan, C.-M., Sharpe, P. T., and Cobourne, M. T. Gas1 is a modifier for holoprosencephaly and genetically interacts with sonic hedgehog. // *J. Clin. Invest.* -2007, -Vol.117, – P. 1575–1584;
7. Nishizaki, K., Anniko, M., Orita, Y., Masuda, Y., Yoshino, T., Kanda, S., et al. Programmed cell death in the development of the mouse external auditory canal. // *Anat. Rec.* -2007, -Vol. 252, – P. 378–382;
8. Fuchs JC, Tucker AS. Development and Integration of the Ear. // *Curr Top Dev Biol.* – 2015., -Vol. 115, – P. 213-232;
9. Bartel-Friedrich S, Wolke C. Classification and diagnosis of ear malformations. // *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* - 2007, -Vol. 6, – P.12 - 23;
10. Tewfik TL, Teebi AS, Der Kaloustian VM. Appendix A. Syndromes and conditions associated with congenital anomalies of the ear. // New York: Oxford University Press. - 1997. – P. 125-144;
11. Jahrsdoerfer R, Kim JHN. Chirurgie des missgebildeten Mittelohres. Technik und Ergebnisse. // Stuttgart: Thieme.- 2004, – P. 240-249;
12. Fekete DM, Wu DK. Revisiting cell fate specification in the inner ear. // *Curr Opin Neurobiol.* – 2002, -Vol.12, – P. 35-42;
13. Torres M, Giraldez F. The development of the vertebrate inner ear. // *Mech Dev.* – 1998, -Vol. 71(1-2), – P. 5-21;
14. Thorn L. Entwicklung des Ohres (einschließlich Entstehung von Missbildungen, experimentelle Embryologie und In-vitro-Studien). // *Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis.* Bd. Stuttgart: Thieme. -1994, – P. 1-22;
15. Zoll B. Genetische Grundlagen. // *Lehrbuch der Phoniatrie und Pdaudiologie.* Stuttgart: Thieme. – 2005, – P. 56-67;
16. Katzbach R, Klaiber S, Nitsch S, Steffen A, Frenzel H. Ohrmuschelrekonstruktion bei hochgradiger Mikrotie. // *HNO.* – 2006, -Vol.54, – P.493-514;
17. Kil SH, Streit A, Brown ST, Agrawal N, Collazo A, Zile MH, Groves AK. Distinct roles for hindbrain and paraxial mesoderm in the induction and patterning of the inner ear revealed by a study of vitamin-A-deficient quail. // *Dev Biol.* – 2005, -Vol. 285(1), – P. 252-271;

18. Romand R. The role of retinoic acid during inner ear development. In: Romand R, Varela-Nieto I, editors. // Development of auditory and vestibular systems-3 current topics in developmental biology. San Diego: Elsevier Academic Press. – 2003, – P. 261-291;
19. Romand R, Dollý P, Hashino E. Retinoid signalling in inner ear development. // J Neurobiol. – 2006, -Vol. 66(7), – P. 687-704;
20. Helms J. Mittelohrmissbildungen. // Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis: Thieme. – 1994, – P. 545-563;
21. Jahrsdoerfer R, Kim JHN. Chirurgie des missgebildeten Mittelohres. Technik und Ergebnisse. In: Weerda H, Hrsg. // Chirurgie der Ohrmuschel. Stuttgart: Thieme. -2004, – P. 240-249;
22. Weerda H. Chirurgie der Ohrmuschel. Verletzungen, Defekte und Anomalien. Stuttgart: Thieme. – 2004, – P. 105-226;
23. Eavey RD. Microtia and significant auricular malformation. // Arch Otolaryngol. – 1995, -Vol.121, – P. 57-62.