

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

ВЕСЦІ

НАЦЫЯНАЛЬнай АКАДЭМІІ НАВУК БЕЛАРУСІ

СЕРЫЯ МЕДЫЦЫНСКІХ НАВУК. 2025. Т. 22, № 3

ИЗВЕСТИЯ

НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ

СЕРИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК. 2025. Т. 22, № 3

Журнал основан в 2004 г.

Выходит четыре раза в год

Учредитель – Национальная академия наук Беларуси

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь,
свидетельство о регистрации № 393 от 18 мая 2009 г.

Журнал входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь
для опубликования результатов диссертационных исследований,
включен в международную базу данных Scopus
и в базу данных Российского индекса научного цитирования (РИНЦ)

Главный редактор

Василий Генрихович Богдан –

Отделение медицинских наук Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

Редакционная коллегия

- О. О. Руммо** (*заместитель главного редактора*) – Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Республика Беларусь
- В. Г. Колосовская** (*ведущий редактор журнала*)
- Ф. И. Висмонт** – Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
- М. А. Герасименко** – Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии, Минск, Республика Беларусь
- Г. Л. Гуревич** – Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Республика Беларусь
- Ю. Е. Еременко** – Республиканский научно-практический центр оториноларингологии, Минск, Республика Беларусь
- С. Л. Кабак** – Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

- Н. П. Канунникова** – Гродненский государственный университет имени Янки Купалы, Гродно, Республика Беларусь
- С. А. Красный** – Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н. Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь
- Н. П. Митьковская** – Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
- А. Г. Мойсеёнок** – Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси, Гродно, Республика Беларусь
- С. П. Рубникович** – Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
- Р. Р. Сидорович** – Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Республика Беларусь
- И. О. Стома** – Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь
- А. В. Строчкий** – Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
- Д. В. Тапальский** – Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

Редакционный совет

- Эдуардас Алекнавичиус** – Национальный институт рака, Вильнюс, Литовская Республика
- Марк М. Ван Гулле** – Университет Лёвена, Лёвен, Королевство Бельгия
- Драган Дьюрич** – Институт медицинской физиологии Ричарда Бьюриана Университета Белграда, Белград, Республика Сербия
- Т. П. Ключник** – Научный центр психического здоровья, Москва, Российская Федерация
- Марк-Антуан Кусто** – Анжерский университет, Анже, Французская Республика
- Н. Д. Савенкова** – Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- В. И. Стародубов** – Российская академия наук, Москва, Российская Федерация
- М. В. Угрюмов** – Институт биологии развития имени Н. К. Кольцова Российской академии наук, Москва, Российская Федерация
- В. П. Чехонин** – Российская академия наук, Москва, Российская Федерация
- И. А. Чешик** – Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси, Гомель, Республика Беларусь

Адрес редакции:

*ул. Академическая, 1, к. 119, 220072, г. Минск, Республика Беларусь.
Тел.: + 375 17 272-19-19; e-mail: medvesti@mail.ru.
Сайт: vestimed.belnauka.by.*

ИЗВЕСТИЯ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ.

Серия медицинских наук. 2025. Т. 22, № 3

Выходит на русском, белорусском и английском языках

Редактор *В. Г. Колосовская*
Компьютерная верстка *С. Н. Костюк*

Подписано в печать 07.08.2025. Выход в свет 27.08.2025. Формат 60×84^{1/8}. Бумага офсетная.
Печать цифровая. Усл. печ. л. 10,23. Уч.-изд. л. 11,3. Тираж 34 экз. Заказ 153.
Цена номера: индивидуальная подписка – 15,16 руб., ведомственная подписка – 34,53 руб.

Издатель и полиграфическое исполнение:

Республиканское унитарное предприятие «Издательский дом «Беларуская навука».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий
№ 1/18 от 02.08.2013. ЛП № 02330/455 от 30.12.2013. Ул. Ф. Скорины, 40, 220084, г. Минск, Республика Беларусь

© РУП «Издательский дом «Беларуская навука»,
Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук, 2025

PROCEEDINGS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF BELARUS

MEDICAL SERIES, 2025, vol. 22, no. 3

The Journal was founded in 2004

Issued four times a year

Founder is the National Academy of Sciences of Belarus

The journal is registered on May 18, 2009 by the Ministry of Information of the Republic of Belarus
in the State Registry of Mass Media, reg. no. 393

The Journal is included in The List of Journals for Publication of the Results
of Dissertation Research in the Republic of Belarus, in the Scopus international database
and in the Russian Science Citation Index (RSCI) database

Editor-in-Chief

Vasily G. Bogdan –

Department of Medical Sciences of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

Editorial Board

Oleg O. Rummo (*Associate Editor-in-Chief*) – Minsk Scientific-Practical Center of Surgery, Transplantation
and Hematology, Minsk, Republic of Belarus

Valentina G. Kolosovskaya (*Leading Editor*)

Yulia E. Eremenko – Republican Center for Research and Practice in Otolaryngology, Minsk, Republic
of Belarus

Mikhail A. Gerasimenko – Republican Scientific-Practical Center of Traumatology and Orthopedics, Minsk,
Republic of Belarus

Gennady L. Gurevich – Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Tuberculosis, Minsk,
Republic of Belarus

Sergei L. Kabak – Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Nina P. Kanunnikova – Yanka Kupala State University of Grodno, Grodno, Republic of Belarus

Sergei A. Krasny – N. N. Alexandrov National Cancer Centre, Minsk, Republic of Belarus

Natalia P. Mitkovskaya – Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Andrey G. Moiseenok – Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy
of Sciences of Belarus, Grodno, Republic of Belarus

Sergey P. Rubnikovich – Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Ryszard R. Sidorovich – Republican Research and Practical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Re-
public of Belarus

Igor O. Stoma – Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

Alexandr V. Strotsky – Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Dmitry V. Tapalsky – Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

Frantishek I. Vismont – Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Editorial Council

Eduardas Aleknavicius – National Cancer Institute, Vilnius, Republic of Lithuania

Vladimir P. Chekhonin – Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Igor A. Cheshik – Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Republic of Belarus

Mark-Antoine Custaud – University of Angers, Angers, French Republic

Dragan Djuric – Richard Buryan Medical Physiology Institute of the University of Belgrade, Belgrade, Republic of Serbia

Mark M. Van Hulle – University of Leuven, Leuven, Kingdom of Belgium

Tatiana P. Klyushnik – Mental Health Research Center, Moscow, Russian Federation

Nadezhda D. Savenkova – St. Petersburg State Pediatric Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

Vladimir I. Starodubov – Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Mikhail V. Ugryumov – Koltzov Institute of Developmental Biology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Address of the Editorial Office:

1, Akademicheskaya Str., room 119, 220072, Minsk, Republic of Belarus.

Phone: + 375 17 272-19-19; e-mail: medvesti@mail.ru.

Website: vestimed.belnauka.by.

PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF BELARUS.

Medical series, 2025, vol. 22, no. 3.

Printed in Russian, Belarusian and English languages

Editor *V. G. Kolosovskaya*

Computer imposition *S. N. Kostsyuk*

It is sent of the press 07.08.2025. Appearance 27.08.2025. Format 60×84¹/₈. Offset paper. The press digital.

Printed pages 10.23. Publisher's signatures 11.3. Circulation 34 copies. Order 153.

Number price: individual subscription – 15.16 byn., departmental subscription – 34.53 byn.

Publisher and printing execution:

Republican unitary enterprise "Publishing House "Belaruskaya Navuka"

Certificate on the state registration of the publisher, manufacturer, distributor of printing editions

No. 1/18 dated August 2, 2013. License for the press No. 02330/455 dated December 30, 2013.

Address: 40, F. Skorina Str., Minsk, 220084, Republic of Belarus.

© RUE "Publishing House "Belaruskaya Navuka",
Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series, 2025

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

ЗМЕСТ

КЛІНІЧНАЯ І ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МЕДЫЦЫНА

Тихон Н. М., Лялик С. А., Белевцев М. В., Кузнецов О. Е., Зверко В. Л., Купчинская А. Н., Дубовик О. С., Никольская А. К. Связь иммунного профиля пуповинной крови и грудного молока с манифестацией аллергических заболеваний у детей.....	183
Рубникович С. П., Бекжанова О. Е., Маннанов Ж. Ж. Связь сывороточного уровня 25-гидроксивитамина D со стоматологическим статусом, социально-демографическими характеристиками и субъективными жалобами взрослого населения Ташкента.....	195
Висмонт Ф. И. О значимости детоксикационной функции печени и выраженности эндотоксинемии в формировании и реализации центральных дисрегуляторных влияний на температуру тела.....	205
Коротков С. В., Смольникова В. В., Гриневич В. Ю., Щерба А. Е., Кривенко С. И., Руммо О. О. Особенности иммунного статуса пациентов после трансплантации печени с применением мезенхимальных стволовых клеток.....	220
Емельянова О. И., Трофименко А. С., Русанова О. А. Патогенетические и клинические аспекты анти-телообразования к глутатионпероксидазе при системной красной волчанке.....	232
Терехова Т. Н., Походенько-Чудакова И. О., Пыко Т. А., Макаревич Ж. А., Воробьева К. С. Новая экспериментальная модель хронического пульпита.....	239
Бекжанова О. Е., Рубникович С. П., Маннанов Ж. Ж. Повышение эффективности профилактики воспалительных осложнений после дентальной имплантации при D-гиповитаминозе на основе прогностического моделирования.....	246
Хаджи-Исмаил И. А., Мдзевашвили И., Мамай Е. К. Возможности и риски колоноскопии при дивертикулярной болезни ободочной кишки (<i>на англ. яз.</i>).....	256

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

CONTENTS

CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

Tsikhan N. M., Lialikau S. A., Belevtsev M. V., Kuzniatsou A. E., Zverko U. L., Kupchynskaya A. N., Dubovik V. S., Nikolskaya A. K. Association of umbilical cord blood and breast milk immune composition with allergic disease manifestation	183
Rubnikovich S. P., Bekjanova O. E., Mannanov J. J. Association of serum levels of 25-hydroxyvitamin D with dental status, socio-demographic characteristics and subjective complaints in the adult population of Tashkent city	195
Vismont F. I. The importance of liver detoxication function and the severity of endotoxemia in the formation and implementation of central dysregulatory effects on body temperature.....	205
Korotkov S. V., Smolnikova V. V., Grinevich V. Yu., Shcherba A. E., Krivenko S. I., Rummo O. O. Characteristics of immune status in patients after liver transplantation with mesenchymal stem cell therapy.....	220
Emelyanova O. I., Trofimenko A. S., Rusanova O. A. Pathogenetic and clinical aspects of antibody formation to glutathione peroxidase in systemic lupus erythematosus	232
Terekhova T. N., Pohodenko-Chudakova I. O., Pyko T. A., Makarevich Zh. A., Vorob'yova K. S. A new experimental model of chronic pulpitis	239
Bekjanova O. E., Rubnikovich S. P., Mannanov J. J. Improving the efficiency of prevention of inflammatory complications after dental implantation in hypovitaminosis D based on prognostic modeling	246
Hadji-Ismail I. A., Mdzevashvili I., Mamai Ya. K. Opportunities and risks of colonoscopy in colonic diverticular disease.....	256

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

КЛІНІЧНАЯ І ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МЕДЫЦЫНА CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

УДК 616-022:612.017.3]-037:618.48:611.018.5]+618.19-008.846.9
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-3-183-194>

Поступила в редакцию 05.02.2025
Received 05.02.2025

Н. М. Тихон¹, С. А. Ляликов¹, М. В. Белевцев², О. Е. Кузнецов³,
В. Л. Зверко⁴, А. Н. Купчинская², О. С. Дубовик², А. К. Никольская⁵

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

²Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии,
д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь

³Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси,
Гродно, Республика Беларусь

⁴Гродненский областной клинический перинатальный центр,
Гродно, Республика Беларусь

⁵Городская клиническая больница скорой медицинской помощи,
Гродно, Республика Беларусь

СВЯЗЬ ИММУННОГО ПРОФИЛЯ ПУПОВИННОЙ КРОВИ И ГРУДНОГО МОЛОКА С МАНИФЕСТАЦИЕЙ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Аннотация. Многие аллергические заболевания манифестируют уже в детском возрасте. Самыми ранними проявлениями аллергии являются атопический дерматит и пищевая аллергия. Период от внутриутробного до раннего постнатального развития наиболее уязвим с точки зрения становления иммунной системы ребенка и формирования фенотипов предрасположенности к болезням.

Цель работы – провести сравнительный анализ иммунного профиля пуповинной крови и грудного молока в группах детей, имеющих в анамнезе аллергическое заболевание, и у здоровых детей.

В 3-летнее проспективное когортное исследование были включены 379 беременных женщин и рожденные ими дети. Материалы для исследования: пуповинная кровь; грудное молоко, полученное через 1 и 3 мес. после рождения ребенка. Концентрации IgE, sIgA, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-25, TSLP, TGFβ₁, TGFβ₂, CCL17, CCL22, CXCL10 определяли методом ИФА. Дети, имеющие в анамнезе пищевую аллергию, были подвергнуты воздействию значительно более высоких концентраций IgE ($p = 0,008$) внутриутробно через пуповинную кровь, а в первые месяцы после рождения получали с грудным молоком меньшие ($p = 0,0025$) количества sIgA, чем дети без пищевой аллергии в анамнезе. Дети, имеющие в анамнезе атопический дерматит, были подвергнуты воздействию значительно более высоких концентраций IgE ($p = 0,007$) и IFN-γ ($p = 0,017$) внутриутробно через пуповинную кровь, а в первые месяцы после родов получали с грудным молоком IL-5 в относительно более высоких концентрациях ($p = 0,04$), чем дети без атопического дерматита в анамнезе. Связи с другими цитокинами не выявлено.

Таким образом, представлены данные о связи манифестации атопического дерматита и пищевой аллергии у детей раннего возраста с экспозицией внутриутробно через пуповинную кровь и в ранний постнатальный период через грудное молоко более высоких концентраций IL-5, IgE, IFN-γ и более низких уровней sIgA, что свидетельствует о вероятности иммунного программирования.

Ключевые слова: пищевая аллергия, атопический дерматит, цитокины, грудное молоко, пуповинная кровь

Для цитирования: Связь иммунного профиля пуповинной крови и грудного молока с манифестацией аллергических заболеваний у детей / Н. М. Тихон [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2025. – Т. 22, № 3. – С. 183–194. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-3-183-194>

Natallia M. Tsikhan¹, Siarhei A. Lialikau¹, Mikhail V. Belevtsev², Aleh E. Kuzniatsou³, Uladzimir L. Zverko⁴,
Aliaksandra N. Kupchynskaya², Volha S. Dubovik², Alena K. Nikolskaya⁵

¹Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

²Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, v. Borovliany, Minsk region, Republic of Belarus

³Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus,
Grodno, Republic of Belarus

⁴Grodno Regional Clinical Perinatal Center, Grodno, Republic of Belarus

⁵City Clinical Emergency Hospital, Grodno, Republic of Belarus

ASSOCIATION OF UMBILICAL CORD BLOOD AND BREAST MILK IMMUNE COMPOSITION WITH ALLERGIC DISEASE MANIFESTATION

Abstract. Some allergic diseases begin in childhood. Most cases of atopic dermatitis and food allergies develop in early childhood. The intrauterine and early postnatal periods are the most vulnerable times in terms of immune system maturation and the formation of a predisposition to diseases.

The aim of the present study was to analyze the relationship between the immune profile of umbilical cord blood and breast milk with the development of allergic diseases in children. A total of 379 mother-child pairs were enrolled in the 3-year prospective cohort study. The following were measured in umbilical cord blood specimens and in breast milk samples (collected in one and three months after birth) using an ELISA test: IgE, sIgA, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-25, TSLP, TGFβ1, TGFβ2, CCL17, CCL22, CXCL10.

IgE levels in cord blood ($p = 0.008$) were higher and sIgA levels ($p = 0.0025$) in breast milk (collected within 3 months after birth) were lower in children who developed a food allergy than those in children who did not develop a food allergy. Children who developed atopic dermatitis were exposed in utero to higher cord blood concentrations of IgE ($p = 0.007$) and IFN-γ ($p = 0.017$). In the early postnatal period they were exposed (within first month) to higher breast milk concentrations of IL-5 ($p = 0.04$) than healthy children.

Thus, the data presented have determined a relationship between food allergy or atopic dermatitis manifestation in toddlers and intrauterine exposure via cord blood, as well as postnatal exposure via breast milk to higher concentrations of IL-5, IgE, IFN-γ and lower sIgA level. This suggests a high likelihood for immune programming.

Keywords: food allergy, atopic dermatitis, cytokines, breast milk, cord blood

For citation: Tsikhan N. M., Lialikau S. A., Belevtsev M. V., Kuzniatsou A. E., Zverko U. L., Kupchynskaya A. N., Dubovik V. S., Nikolskaya A. K. Association of umbilical cord blood and breast milk immune composition with allergic disease manifestation. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2025, vol. 22, no. 3, pp. 183–194 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-3-183-194>

Введение. Число аллергических заболеваний, рост которых начался еще в конце предыдущего столетия, не имеет тенденции к снижению. Важным шагом в борьбе с эпидемией аллергических заболеваний является разработка эффективных мер первичной профилактики, которая должна быть основана на глубоком понимании механизмов развития аллергии [1–3].

Многие аллергические заболевания манифестируют уже в детском возрасте. Самыми ранними проявлениями аллергии являются атопический дерматит и пищевая аллергия. У 45 % детей атопический дерматит манифестирует в первые 6 мес. жизни, у 70 % – на первом году жизни [4, 5]. В этот же возрастной период появляется аллергия на белки коровьего молока и куриное яйцо [3]. Сочетание атопического дерматита с пищевой аллергией в возрасте 1 год приводит к увеличению частоты бронхиальной астмы к 3-летнему возрасту более чем в 7 раз [6].

Аллергические заболевания относят к патологии с полигенным типом наследования, а потому реализация генетической предрасположенности и развитие аллергического фенотипа зависят от множества внешних факторов, воздействующих на ребенка уже с момента его внутриутробного развития [7]. Общеизвестно, что именно первая тысяча дней жизни, включая внутриутробный период и первые два года после рождения, является критическим временным промежутком для развития иммунной системы ребенка, установления Th1/Th2 баланса и формирования иммунной толерантности [8, 9]. Основа многих хронических болезней закладывается именно в этот период, и аллергические заболевания не исключение. Механизмы, вовлеченные в процесс становления иммунной системы ребенка и развития иммунной толерантности, продолжают активно изучаться.

Синтезируемые в организме матери цитокины, а также ее иммунные клетки, попадающие в организм плода трансплацентарно, могут играть роль в становлении и «обучении» иммунной

системы ребенка. Потенциальная значимость событий, способствующих развитию аллергии в самый ранний период жизни, подтверждается рядом фактов. Так, например, в литературе описаны случаи, когда впервые в жизни у взрослых людей развивалась пищевая аллергия после трансплантации пуповинной крови (ПК) как источника кроветворных стволовых клеток. Это явление получило название «пищевая аллергия, приобретенная в результате трансплантации» [10, 11]. Есть данные о том, что содержание IgE в ПК хорошо коррелирует с уровнем материнского иммуноглобулина. Поскольку IgE не проникает через плаценту, было высказано предположение, что не IgE, а материнские цитокины могут свободно проникать в кровь ребенка и индуцировать синтез IgE у плода. Последнее потенциально возможно, поскольку зрелые В-лимфоциты появляются примерно с 9-й недели внутриутробного периода [12]. Поиск новых биомаркеров аллергических заболеваний продолжается, и внимание исследователей сфокусировано на свободно проникающих через плаценту материнских цитокинах, ассоциированных с формированием оральной толерантности (IL-4, IL-5, IL-10, TSLP, IFN- γ , факторы роста TGF- β_1 и TGF- β_2 , хемокины CCL17 и CCL22). Информация о роли некоторых из них (TSLP, факторов роста TGF- β_1 и TGF- β_2 , хемокинов CCL17 и CCL22) в патогенезе аллергических заболеваний появилась совсем недавно, многие результаты получены пока только на животных и требуют дальнейшего изучения [13, 14]. Относительно недавно показана роль TSLP в развитии таких аллергических заболеваний, как атопический дерматит, гастроинтестинальная аллергия, обсуждается его влияние на развитие атопического марша [15]. Таким образом, ранее считалось, что плацента является своеобразным барьером, отделяющим иммунную систему матери от иммунной системы плода, препятствуя его отторжению. Сегодня понятно, что иммунологически непроницаемого барьера между организмом матери и плодом нет [16].

Грудное молоко (ГМ) содержит не только питательные вещества для ребенка, но и множество иммунологически активных компонентов, в том числе иммунных клеток, цитокинов, олигосахаридов и др. [17, 18]. Иммунные факторы ГМ не только компенсируют функциональную незрелость иммунной системы слизистых оболочек младенца, как предполагалось ранее, но и способны пересекать интестинальный барьер и напрямую взаимодействовать с компонентами мукозо-ассоциированной лимфоидной ткани кишечника. Благодаря этому происходит созревание и инициация дифференцировки иммунных клеток ребенка в определенном направлении, что способствует становлению мукозальной иммунной системы и формированию иммунной толерантности [19–21]. Грудное вскармливание ассоциировано со снижением риска неинфекционных заболеваний, таких как ожирение, аутоиммунные и онкологические заболевания, сердечно-сосудистая патология. Это так называемые эффекты метаболического программирования [22]. Однако в отношении снижения риска аллергических заболеваний результаты исследований противоречивы [19, 23]. Предполагается, что причиной является разный состав ГМ. Комбинация биологически активных молекул в женском молоке, как оказалось, зависит от многих факторов, например от периода лактации, здоровья женщины, особенностей диеты и страны проживания матери, что определяет эксклюзивность грудного вскармливания для каждого ребенка [17, 24–26].

Понимание механизмов, влияющих на становление иммунной системы ребенка в самый уязвимый период (внутриутробный и ранний постнатальный) играет важную роль для прогнозирования формирования определенных фенотипов и предрасположенности к болезням, а также для разработки эффективных стратегий профилактики заболеваний.

Цель работы – провести сравнительный анализ иммунного профиля пуповинной крови и грудного молока в группах детей, имеющих в анамнезе аллергическое заболевание, и у здоровых детей.

Материалы и методы исследования. В проспективное когортное исследование, согласно разработанным критериям, были включены 379 беременных женщин с разным индивидуальным аллергоанамнезом (группа 1) и рожденные ими дети (группа 2).

Критерии отбора в группу 1.

Критерии включения: беременные женщины (III триместр) в возрасте 18–45 лет как с аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, хроническая крапивница), так и без них; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: беременность, наступившая в результате ЭКО; любая соматическая патология у женщины, способная повлиять на течение и исход беременности и требующая проведения лечебных мероприятий.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании; отсутствие комплаентности; патологическое течение беременности; преждевременные роды; родоразрешение путем экстренного кесарева сечения; признаки инфекционного заболевания в течение месяца, предшествующего родам; прием стероидов за 1 мес. до исследования.

Критерии отбора в группу 2.

Критерии включения: возраст от 0 до 1 мес.; письменное информированное согласие родителей ребенка на участие в исследовании.

Критерии не включения: недоношенность; ребенок, родившийся в результате ЭКО.

Критерии исключения: тяжелое течение сопутствующей соматической патологии, признаки инфекционного заболевания в неонатальном периоде, отказ родителей от участия в исследовании, отсутствие комплаентности.

Для дальнейшего анализа группы 1 и 2 были разделены на подгруппы исследования и сравнения в зависимости от аллергологического анамнеза у матерей: подгруппа исследования 1 ($n = 114$) – беременные женщины, имеющие аллергическое заболевание; подгруппа сравнения 1 ($n = 265$) – беременные женщины без аллергического анамнеза; соответственно, подгруппа исследования 2 ($n = 114$) – дети, рожденные женщинами из подгруппы исследования 1; подгруппа сравнения 2 ($n = 265$) – дети, рожденные женщинами из подгруппы сравнения 1.

Динамическое клиническое наблюдение за детьми, включенными в исследование, проводилось педиатром и аллергологом-иммунологом с установленной периодичностью – с рождения и до 3 лет (в 1, 3, 6, 12, 18, 24, 36 мес., дополнительно – по показаниям при наличии симптомов аллергического заболевания). Диагноз атопический дерматит выставляли на основании модифицированных критериев, предложенных J. M. Hanifin и G. Rajka [5]. Пищевую аллергию подтверждали на основании анализа клинической симптоматики и результатов элиминационно-провокационного теста, дополнительно определяли в сыворотке крови sIgE к пищевым аллергенам методом ImmunoCap [27]. Для получения данных об акушерском и семейном аллергологическом анамнезе использовали специально разработанный опросник.

Проводимое исследование соответствовало этическим принципам и было одобрено комитетом по биомедицинской этике и деонтологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» (протокол № 2 от 12.02.2021 г.).

Материалы для исследования: ПК; ГМ, полученное через 1 и 3 мес. после рождения ребенка (ГМ1 и ГМ2 соответственно).

Забор ПК осуществляла акушерка родового отделения УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр» или УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Гродно». ПК забирали после рождения ребенка из *v. umbilicalis*, центрифугировали 1 500×g в течение 10–15 мин, полученную плазму хранили первые 3 мес. при -24°C , далее при -70 (80) $^{\circ}\text{C}$.

Женщины, включенные в исследование, были подробно инструктированы о способе сбора образцов ГМ. При наличии острого инфекционного заболевания забор биологического материала проводился не ранее, чем через 2 недели после завершения инфекционного эпизода. ГМ после сцеживания в стерильный контейнер оставляли в холодильнике на 4–6 ч, после чего замораживали и хранили при температуре -70°C ; после размораживания молоко центрифугировали 1 500×g в течение 15 мин при $+4^{\circ}\text{C}$, для анализа использовали сыворотку, липидный слой утилизировали.

Концентрации иммунных факторов в ПК и ГМ определяли в лаборатории ГУ «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии». Уровни иммуноглобулина E (IgE), секреторного иммуноглобулина A (sIgA), интерлейкинов IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-25, тимического стромального лимфопоэтина (TSLP), трансформирующих факторов роста β_1 и β_2 (TGFB β_1 , TGFB β_2), хемокинов (CCL17, CCL22, CXCL10) в ПК и ГМ определяли методом ИФА согласно рекомендациям в инструкции к используемым ИФА-наборам (Fine test, Китай), применяя автоматический анализатор SUNRISE TECAN (Австрия).

Для показателей, изучаемых в динамике (в ГМ в 1 и 3 мес.), рассчитывали абсолютный (D) и относительный (KD) прирост их концентрации. D рассчитывали как разность между уровнем изучаемого показателя X в 3 мес. (X2) и 1 мес. (X1): $D_x = X2 - X1$. KD рассчитывали как частное от деления абсолютного прироста на уровень изучаемого показателя в 1 мес. (X1): $KD_x = D_x / X1$.

Статистический анализ выполнен с использованием программы Statistica 10.0, лицензионный номер AXHAR207F394425FA-Q. Учитывая, что распределение большинства изученных признаков было отличным от нормального, применяли методы непараметрической статистики. Количественные переменные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [Q₁; Q₃]). Качественные переменные описывали абсолютными значениями и относительными частотами (абс. (%)). Межгрупповые различия оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни и ANOVA Краскела–Уоллиса. Нулевая гипотеза отвергалась при $p \leq 0,05$, для промежуточных значений $0,05 < p \leq 0,10$ обсуждали тенденцию к достоверности.

Результаты и их обсуждение. Основные характеристики групп наблюдения представлены в табл. 1, 2.

Подгруппа исследования 1 и подгруппа сравнения 1 статистически значимо не различались в зависимости от вида родоразрешения, возраста наступления беременности.

Подгруппа исследования 2 и подгруппа сравнения 2 были сопоставимы по полу и особенностям вскармливания в первые месяцы жизни. Отягощенный анамнез по аллергии со стороны

Таблица 1. Характеристика группы 1

Table 1. Characteristics of the group 1

Показатель	Подгруппа исследования 1	Подгруппа сравнения 1	Всего
Кол-во женщин, абс. (%)	114 (30)	265 (70)	379 (100)
Возраст на момент наступления беременности, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	30 [26; 35]	30 [26; 33]	30 [26; 33]
Вид родоразрешения, абс. (%):			
естественные роды	65 (57)	146 (55)	211 (56)
кесарево сечение	49 (43)	119 (45)	168 (44)
Аллергическое заболевание, абс. (%):			
кожные формы аллергии	37 (32)	–	
респираторная аллергия	58 (51)	–	
сочетанный вариант	19 (17)	–	

П р и м е ч а н и е. Кожные формы аллергии – атопический дерматит, хроническая крапивница, аллергический контактный дерматит; респираторная аллергия – бронхиальная астма, аллергический риноконъюнктивит; сочетанный вариант – формы кожной и респираторной аллергии.

Таблица 2. Характеристика группы 2

Table 2. Characteristics of the group 2

Показатель	Подгруппа исследования 2	Подгруппа сравнения 2	Всего
Кол-во детей, абс. (%)	114 (30)	265 (70)	379
Пол, абс. (%):			
девочки	53 (46)	125 (47)	178 (47)
мальчики	61 (54)	140 (53)	201 (53)
Вид вскармливания на 1-м месяце жизни, абс. (%):			
естественное	74 (65)	154 (58)	228 (60)
смешанное	24 (21)	63 (24)	87 (23)
искусственное	16 (14)	48 (18)	64 (17)
Вид вскармливания на 3-м месяце жизни, абс. (%):			
естественное	67 (59)	135 (51)	202 (53)
смешанное	18 (16)	37 (14)	55 (15)
искусственное	29 (25)	93 (35)	122 (32)
Аллергическое заболевание у отца, абс. (%):			
кожные формы аллергии	8 (7)	15 (6)	23 (6)
респираторная аллергия	12 (11)	33 (13)	45 (12)
сочетанный вариант	–	–	–

отца имели примерно 20 % детей, включенных в исследование. Кожные и респираторные формы аллергии у отца ребенка определялись примерно с одинаковой частотой в обеих подгруппах детей.

Атопический дерматит диагностирован у 54 детей (54/379): в подгруппе исследования – у 15,0 % (17/114), в подгруппе сравнения – у 14,0 % (37/265) ($p > 0,05$). Пищевая аллергия подтверждена у 11,3 % детей (30/265) из группы сравнения и у 18,4 % детей (21/114) из группы исследования ($p > 0,05$). У 78,4 % детей (40/51) диагностирована аллергическая реакция на молоко, у 58,8 % (30/51) – клинически значимая аллергическая реакция на яйцо, у 37,3 % (19/51) – аллергия на оба пищевых аллергена (на яйцо и молоко) и только у 2,0 % (1/51) – аллергия на пшеницу. Наиболее часто пищевая аллергия проявлялась кожными симптомами (при аллергии на молоко – у 52,5 %, на яйцо – у 76,7 %), на втором месте по частоте были сочетанные кожно-интестинальные или кожно-респираторные симптомы (у 30 % детей – аллергия на молоко, у 20 % – аллергия на яйцо), симптомы только со стороны желудочно-кишечного тракта (при аллергии на молоко – у 15,0 %, на яйцо – только у 3,3 %) встречались реже.

Сравнительный анализ иммунного профиля ПК и ГМ в группах детей с разным анамнезом (3-летний период наблюдения) в отношении манифестации аллергических заболеваний выявил следующие особенности.

Дети, имеющие в анамнезе пищевую аллергию, подвергались воздействию значительно более высоких концентраций IgE ($p = 0,008$) внутриутробно через ПК, а в первые месяцы после рождения получали гораздо меньшие ($p = 0,0025$) количества sIgA с ГМ (табл. 3, рис. 1, 2), чем дети без пищевой аллергии в анамнезе. Следует обратить внимание также на относительно более высокие уровни в ПК T2-ассоциированного хемокина CCL22 ($p = 0,067$) у детей с пищевой аллергией в анамнезе.

Т а б л и ц а 3. Содержание некоторых цитокинов (пг/мл) и иммуноглобулинов (нг/мл) в пуповинной крови и грудном молоке женщин в группах детей с разным анамнезом относительно пищевой аллергии

Table 3. Umbilical cord blood cytokine (pg/ml) and immunoglobulin (ng/ml) concentrations and breast milk cytokine (pg/ml) and immunoglobulin (ng/ml) levels for groups of children with different catamnesis regarding food allergy

Показатель	Пищевая аллергия в анамнезе						<i>p</i>
	Да			Нет			
	<i>n</i>	Me	Q ₁ ; Q ₃	<i>n</i>	Me	Q ₁ ; Q ₃	
IgE (ПК)	10	37,2	30,12; 83,00	93	27,41	23,81; 37,02	0,008
CCL22 (ПК)	11	840,24	433,64; 1675,6	93	407,58	236,18; 890,20	0,067
IgE (ГМ2)	34	14,49	9,39; 53,92	99	10,14	7,04; 21,93	0,096
sIgA (ГМ2)	23	120,26	109,69; 192,36	49	235,06	139,35; 298,00	0,0025
D IL-5	33	3,03	1,31; 5,21	95	-0,27	-3,98; 4,10	0,005
KD IL-5	33	0,5	0,08; 1,70	94	-0,14	-0,65; 0,69	0,001
D IFN- γ	28	0,76	-0,77; 6,57	70	-0,55	-7,27; 1,44	0,023
KD IFN- γ	27	0,02	-0,31; 1,47	64	-0,40	-0,74; 0,16	0,006

П р и м е ч а н и е. Здесь и в табл. 4: *p* – статистическая значимость различий (Манна–Уитни тест). ГМ2 – грудное молоко, полученное через 3 мес. после родов; D – абсолютный прирост концентрации вещества в грудном молоке; KD – относительный прирост концентрации вещества в грудном молоке.

Дети, имеющие в анамнезе атопический дерматит, подвергались воздействию значительно более высоких концентраций IgE ($p = 0,007$) и IFN- γ ($p = 0,017$) внутриутробно через ПК (табл. 4, рис. 3, 4), а в первые месяцы после родов получали более высокие концентрации ($p = 0,04$) IL-5 с ГМ, чем дети без атопического дерматита в анамнезе.

Связи других определяемых нами в биологических жидкостях цитокинов (IL-4, IL-6, IL-10, IL-25 TGF β ₁, TGF β ₂, CCL17, CXCL10) с манифестацией аллергопатологии не выявлено.

Клиническое значение имеет не только содержание иммунных факторов в биологических жидкостях в определенный период времени, но и динамика их концентрации в ГМ. По данным литературы, цитокиновый профиль ГМ варьируется в течение лактационного периода, при этом наиболее высокие концентрации многих иммунных факторов отмечаются в молозиве, а по мере

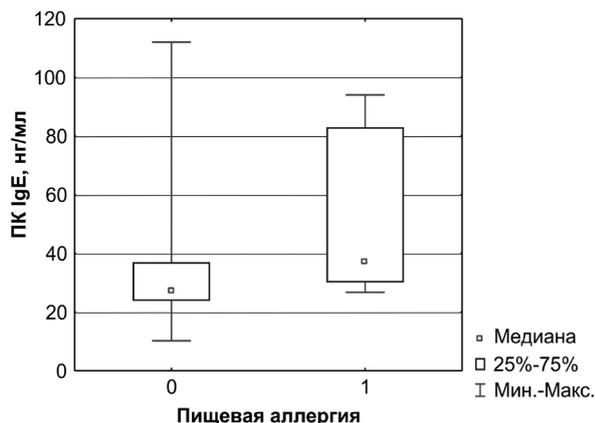


Рис. 1. Содержание IgE в пуповинной крови детей с пищевой аллергией в анамнезе (1) и детей без пищевой аллергии в анамнезе (0)

Fig. 1. Cord blood IgE concentrations in children who have developed a food allergy (1) and in those who have not (0)

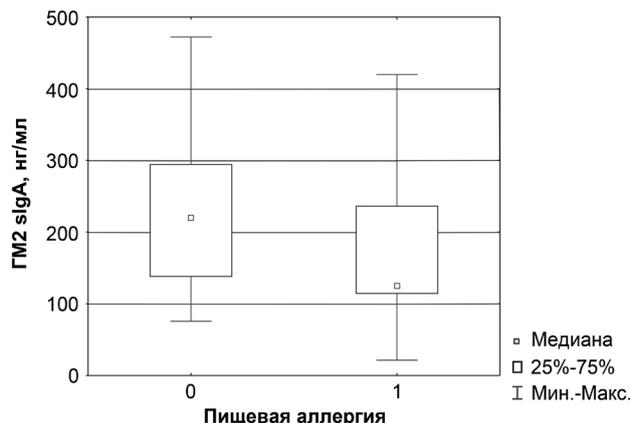


Рис. 2. Содержание sIgA в грудном молоке (через 3 мес. после родов), которое получали дети с пищевой аллергией в анамнезе (1), и у детей без пищевой аллергии в анамнезе (0)

Fig. 2. Breast milk (collected in 3 months after birth) sIgA concentrations in children who have developed a food allergy (1) and in those who hasn't developed (0)

увеличения длительности лактации их уровни в зрелом молоке снижаются. Динамика иммунных показателей имеет не одинаковый тренд и может зависеть также от географического региона проживания, особенностей акушерского анамнеза, питания [17, 21]. Согласно ранее опубликованным нами данным, в ГМ женщин, проживающих в западном регионе Беларуси, концентрации TGFβ, TSLP и IL-4 снижаются, а уровень sIgA увеличивается в период с первого по третий месяц после родов [28]. Известно, например, что меньшая скорость снижения TGFβ₁ в течение первого месяца после родов обладает протективным действием в отношении развития экземы у детей [29]. В обследуемой нами когорте детей наиболее значимой относительно прогноза развития как пищевой аллергии, так и атопического дерматита оказалась динамика IL-5 и IFN-γ в ГМ (см. табл. 3, 4). Статистически значимое снижение концентраций IL-5 и IFN-γ в ГМ в первые месяцы после родов характерно для группы детей, не имеющих в анамнезе пищевой аллергии и атопического дерматита, в то время как увеличение или отсутствие динамики концентраций IL-5 и IFN-γ в ГМ, которое получали дети в первые 3 мес. после рождения, было описано для детей, имеющих в анамнезе пищевую аллергию или атопический дерматит.

Описанные выше взаимосвязи между уровнем цитокинов и риском развития аллергических заболеваний представляются вполне логичными. Так, IL-5 и CCL22 являются одними из главных

Таблица 4. Содержание некоторых цитокинов (пг/мл) и иммуноглобулинов (нг/мл) в пуповинной крови и грудном молоке женщин в группах детей с разным анамнезом относительно атопического дерматита

Table 4. Umbilical cord blood cytokine (pg/ml) and immunoglobulin (ng/ml) concentrations and breast milk cytokine (pg/ml) and immunoglobulin (ng/ml) levels for groups of children with different catamnesis regarding atopic dermatitis

Показатель	Атопический дерматит в анамнезе						p
	Да			Нет			
	n	Me	Q ₁ ; Q ₃	n	Me	Q ₁ ; Q ₃	
IFN-γ (ПК)	7	159,86	84,04; 942,42	37	37,0	5,64; 113,28	0,017
IgE (ПК)	16	35,92	29,99; 65,77	87	26,61	23,33; 37,02	0,007
IL-5 (ГМ2)	33	11,66	5,25; 61,44	107	5,89	2,00; 16,98	0,040
IgE (ГМ2)	31	14,51	9,19; 50,7	102	10,48	6,89; 21,93	0,080
D IL-5	31	3,03	-0,14; 10,03	97	-0,10	-3,26; 4,02	0,017
KD IL-5	31	0,45	-0,11; 1,70	96	-0,09	-0,64; 0,67	0,004
D IFN-γ	26	1,79	-0,40; 6,55	72	-0,60	-7,00; 1,39	0,014
KD IFN-γ	24	0,14	-0,27; 1,11	67	-0,34	-0,79; 0,29	0,013

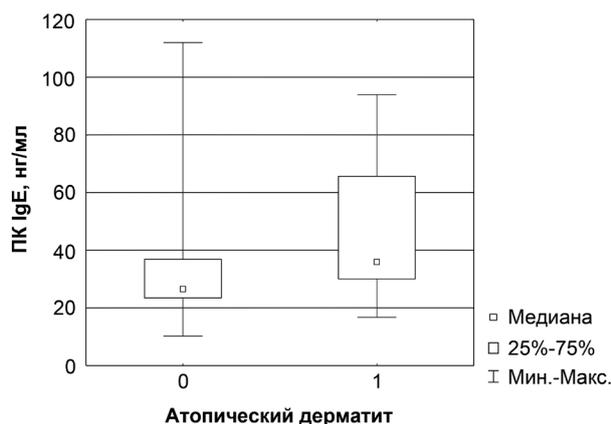


Рис. 3. Содержание IgE в пуповинной крови детей с атопическим дерматитом в анамнезе (1) и без атопического дерматита в анамнезе (0)

Fig. 3. Cord blood IgE concentrations in children who have developed atopic dermatitis (1) and in those who have not (0)



Рис. 4. Содержание IFN- γ в пуповинной крови детей с атопическим дерматитом в анамнезе (1) и без атопического дерматита в анамнезе (0)

Fig. 4. Cord blood IFN- γ concentrations in children who have developed atopic dermatitis (1) and in those who have not (0)

цитокинов, ассоциированных с развитием T2-воспаления и аллергических заболеваний. IL-5 важен для активации и пролиферации эозинофилов, а CCL22 – для привлечения Th2-клеток [13, 30]. У детей с диагностированной сенсибилизацией в анамнезе отмечалась положительная корреляционная связь между уровнем CCL22 в ПК и уровнем общего IgE, а также тенденция к более высокому соотношению CCL22/CXCL10 [13]. Определяемый в ПК IgE, вероятно, фетального происхождения, поскольку этот иммуноглобулин не может проникать через плаценту. Более высокий уровень IgE в ПК, как было неоднократно показано в научных исследованиях, связан с повышенным риском манифестации аллергических заболеваний у детей уже в раннем возрасте [31, 32]. IFN- γ является провоспалительным цитокином и обычно подавляет активность T2-ответа. Однако, как известно, IFN- γ повышает проницаемость эпителиальных барьеров посредством воздействия на функцию плотных соединений (TJ), а дисфункция эпителиальных барьеров на стадии внутриутробного и раннего постнатального созревания иммунной системы способствует нарушению формирования оральной толерантности и развитию аллергии [19, 23, 33]. Защитная роль sIgA в отношении развития аллергических заболеваний хорошо известна [34]. Исследование PASTURE показало, что содержание sIgA в ГМ обратно пропорционально связано с риском развития атопического дерматита у младенцев [35, 36]. Согласно данным других авторов, более высокий уровень sIgA в ГМ обладает протективным действием в отношении аллергии к белку коровьего молока [37].

Таким образом, экспозиция внутриутробно через ПК и в раннем возрасте через ГМ относительно более высоких концентраций IL-5, IgE, IFN- γ и в то же время отсутствие снижения в динамике концентраций IL-5 и IFN- γ в ГМ в течение первых месяцев после родов, а также более низкие уровни sIgA в ГМ в этот период могут приводить к сдвигу Th1/Th2 равновесия у ребенка в сторону доминирования T2-ответа и к нарушению формирования оральной толерантности, что подтверждает связь с развитием в анамнезе у детей пищевой аллергии и атопического дерматита.

Заключение. Впервые представлены данные о связи манифестации атопического дерматита и пищевой аллергии у детей раннего возраста с экспозицией внутриутробно через пуповинную кровь и в ранний постнатальный период через грудное молоко более высоких концентраций IL-5, IgE, IFN- γ и более низких уровней sIgA. Приведенные данные свидетельствуют о возможности иммунного программирования и формирования проаллергического фенотипа у детей уже в первые месяцы жизни. В свою очередь, коррекция факторов, потенциально влияющих на содержание цитокинов и иммуноглобулинов в грудном молоке и пуповинной крови, может в последующем иметь практическое значение и использоваться в рамках мероприятий по первичной профилактике аллергических заболеваний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Исследование выполнено в рамках Государственной программы научных исследований на 2021–2025 гг. ГПНИ 4 «Трансляционная медицина», подпрограмма 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской науки», задание 3.32 (01.01.2022–31.12.2024; № государственной регистрации 20220218, от 28.02.2022).

Acknowledgements. The study has been funded by the State Research Program for 2021–2025 No. 4 “Translational Medicine”, subprogram 4.2 “Fundamental Aspects of Medical Science”, task 3.32 (01.01.2022–31.12.2024; state registration №20220218, dated 28.02.2022).

Список использованных источников

1. Early intervention and prevention of allergic diseases / H. A. Brough, B. J. Lanser, S. B. Sindher [et al.] // *Allergy*. – 2022. – Vol. 7, N 2. – P. 416–441. <https://doi.org/10.1111/all.15006>
2. Worldwide trends in the burden of asthma symptoms in school-aged children: Global Asthma Network Phase I cross-sectional study / M. I. Asher, C. E. Rutter, K. Bissell [et al.] // *Lancet*. – 2021. – Vol. 398, N 10311. – P. 1569–1580. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01450-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01450-1)
3. Bartha, I. Feast for thought: A comprehensive review of food allergy 2021–2023 / I. Bartha, N. Almulhem, A. F. Santos // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2024. – Vol. 153, N 3. – P. 576–594. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.11.918>
4. Atopic dermatitis: Role of the skin barrier, environment, microbiome, and therapeutic agents / T. Luger, M. Amagai, B. Dreno [et al.] // *Journal of Dermatological Science*. – 2021. – Vol. 102, N 3. – P. 142–157. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2021.04.007>
5. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children / A. Wollenberg, S. Christen-Zäch, A. Taieb [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2020. – Vol. 34, N 12. – P. 2717–2744. <https://doi.org/10.1111/jdv.16892>
6. Predicting the atopic march: results from the Canadian healthy infant longitudinal development study / M. M. Tran [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2018. – Vol. 141, N 2. – P. 601–607.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.024>
7. Prescott, S. L. Early-life environmental determinants of allergic diseases and the wider pandemic of inflammatory noncommunicable diseases / S. L. Prescott // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2013. – Vol. 131, N 1. – P. 23–30. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.11.019>
8. Wopereis, H. The first thousand days – intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis / H. Wopereis, R. Oozeer, K. Knipping // *Pediatric Allergy and Immunology*. – 2014. – Vol. 25, N 5. – P. 428–438. <https://doi.org/10.1111/pai.12232>
9. Childhood allergy susceptibility: the role of the immune system development in the in-utero period / N. H. Mohamad Zainal, N. H. Mohd Nor, A. Saat, V. L. Clifton // *Human Immunology*. – 2022. – Vol. 83, N 5. – P. 437–446. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2022.02.002>
10. Transplant-acquired food allergy (TAFA) following cord blood stem cell transplantation in two adult patients with haematological malignancies / J. Feliu, J. Clay, K. Raj [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 2014. – Vol. 167, N 3. – P. 426–428. <https://doi.org/10.1111/bjh.12992>
11. New-onset food allergy following cord blood transplantation in adult patients / T. Mori, J. Kato, M. Sakurai [et al.] // *Bone Marrow Transplantation*. – 2016. – Vol. 51, N 2. – P. 295–296. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.243>
12. Prenatal development of human immunity / J. E. Park, L. Jardine, B. Gottgens [et al.] // *Science*. – 2020. – Vol. 368, N 6491. – P. 600–603. <https://doi.org/10.1126/science.aaz9330>
13. High cord blood CCL22/CXCL10 chemokine ratios precede allergic sensitization in early childhood / K. W. Yeh, C. Y. Chiu, K. W. Su [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, N 5. – P. 7384–7390. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13374>
14. Maternal cytokine profiles during pregnancy predict asthma in children of mothers without asthma / J. Rothers, D. A. Stern, I. C. Lohman [et al.] // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. – 2018. – Vol. 59, N 5. – P. 592–600. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2017-0410OC>
15. Zhu, L. Potential new targets for drug development in severe asthma / L. Zhu, C. E. Ciaccio, T. B. Casale // *World Allergy Organization Journal*. – 2018. – Vol. 11, N 1. – Art. 30. <https://doi.org/10.1186/s40413-018-0208-1>
16. T cell subsets in cord blood are influenced by maternal allergy and associated with atopic dermatitis / Y. Fu, H. Lou, C. Wang [et al.] // *Pediatric Allergy and Immunology*. – 2013. – Vol. 24, N 2. – P. 178–186. <https://doi.org/10.1111/pai.12050>
17. Rajani, P. S. Immunologically active components in human milk and development of atopic disease, with emphasis on food allergy, in the pediatric population / P. S. Rajani, A. E. Seppo, K. M. Järvinen // *Frontiers in Pediatrics*. – 2018. – Vol. 7, N 6. – Art. 218. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00218>
18. Duale, A. Breast milk: A meal worth having / A. Duale, P. Singh, S. Al Khodor // *Frontiers in Nutrition*. – 2022. – Vol. 8. – Art. 800927. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.800927>
19. Akdis, C. A. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? / C. A. Akdis // *Nature Reviews. Immunology*. – 2021. – Vol. 21, N 11. – P. 739–751. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00538-7>
20. Kielbasa, A. Cytokines-biogenesis and their role in human breast milk and determination / A. Kielbasa, R. Gadzała-Kopciuch, B. Buszewski // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, N 12. – Art. 6238. <https://doi.org/10.3390/ijms22126238>
21. Maternal and neonatal factors modulating breast milk cytokines in the first month of lactation / D. Ramiro-Cortijo, G. Herranz Carrillo, P. Singh [et al.] // *Antioxidants (Basel)*. – 2023. – Vol. 12, N 5. – Art. 996. <https://doi.org/10.3390/antiox12050996>

22. Epigenetic effects of human breast milk / E. Verduci, G. Banderali, S. Barberi [et al.] // *Nutrients*. – 2014. – Vol. 6, N 4. – P. 1711–1724. <https://doi.org/10.3390/nu6041711>
23. Cord blood zonulin is associated with high-level sensitization to food allergen and food allergy development / F. Yamaide, N. Oniki, B. Fikri [et al.] // *Allergology International*. – 2024. – Vol. 73, N 2. – P. 338–339. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2023.10.005>
24. Immune components in human milk are associated with early infant immunological health outcomes: a prospective three-country analysis / D. Munblit, M. Treneva, D. G. Peroni [et al.] // *Nutrients*. – 2017. – Vol. 9, N 6. – P. 532–538. <https://doi.org/10.3390/nu9060532>
25. Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome / P. S. Pannaraj, F. Li, C. Cerini [et al.] // *JAMA Pediatrics*. – 2017. – Vol. 171, N 7. – P. 647–654. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.0378>
26. Worldwide variation in human milk metabolome: indicators of breast physiology and maternal lifestyle? / M. C. L. Gay, P. T. Koleva, C. M. Slupsky [et al.] // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10, N 9. – Art. 1151. <https://doi.org/10.3390/nu10091151>
27. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy / A. F. Santos, C. Riggioni, I. Agache [et al.] // *Allergy*. – 2023. – Vol. 78, N 12. – P. 3057–3076. <https://doi.org/10.1111/all.15902>
28. Содержание иммунологически активных компонентов в грудном молоке женщин, проживающих в западном регионе Беларуси / Н. М. Тихон, С. А. Ляликов, М. В. Белевцев [и др.] // *Биохимия и молекулярная биология*. – 2024. – Т. 3, № 1. – С. 155–162.
29. TGF- β concentration in breast milk is associated with the development of eczema in infants / Y. Morita, E. Campos-Alberto, F. Yamaide [et al.] // *Frontiers in Pediatrics*. – 2018. – Vol. 6. – Art. 162. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00162>
30. Gurrarn, R. K. Orchestration between ILC2s and Th2 cells in shaping type 2 immune responses / R. K. Gurrarn, J. Zhu // *Cellular and Molecular Immunology*. – 2019. – Vol. 16, N 3. – P. 225–235. <https://doi.org/10.1038/s41423-019-0210-8>
31. Hopp, R. J. Allergic food sensitization and disease manifestation in the fetus and infant: a perspective / R. J. Hopp, P. Salazar, M. A. Pasha // *Allergies*. – 2021. – Vol. 1, N 2. – P. 115–122. <https://doi.org/10.3390/allergies1020009>
32. Fetal mast cells mediate postnatal allergic responses dependent on maternal IgE / R. Msallam, J. Balla, A. P. Rathore [et al.] // *Science*. – 2020. – Vol. 370, N 6519. – P. 941–950. <https://doi.org/10.1126/science.aba0864>
33. Interferon- γ downregulates tight junction function, which is rescued by interleukin-17A / Y. Mizutani, N. Takagi, H. Nagata, S. Inoue // *Experimental Dermatology*. – 2021. – Vol. 30, N 12. – P. 1754–1763. <https://doi.org/10.1111/exd.14425>
34. Dawod, B. Cytokines and soluble receptors in breast milk as enhancers of oral tolerance development / B. Dawod, J. S. Marshall // *Frontiers in Immunology*. – 2019. – Vol. 10. – Art. 16. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00016>
35. The role of IgA in the manifestation and prevention of allergic immune responses / S. Scheurer, A. C. Junker, C. He [et al.] // *Current Allergy and Asthma Reports*. – 2023. – Vol. 23, N 10. – P. 589–600. <https://doi.org/10.1007/s11882-023-01105-x>
36. Soluble immunoglobulin A in breast milk is inversely associated with atopic dermatitis at early age: the PASTURE cohort study / L. Orivuori, G. Loss, C. Roduit [et al.] // *Clinical and Experimental Allergy*. – 2014. – Vol. 44, N 1. – P. 102–112. <https://doi.org/10.1111/cea.12199>
37. Role of maternal elimination diets and human milk IgA in the development of cow's milk allergy in the infants / K. M. Järvinen, J. E. Westfall, M. S. Seppo [et al.] // *Clinical and Experimental Allergy*. – 2014. – Vol. 44, N 1. – P. 69–78. <https://doi.org/10.1111/cea.12228>

References

1. Brough H. A., Lanser B. J., Sindher S. B., Teng J. M. C., Leung D. Y. M., Venter C. [et al.]. Early intervention and prevention of allergic diseases. *Allergy*, 2022. vol. 7, no. 2, pp. 416–441. <https://doi.org/10.1111/all.15006>
2. Asher M. I., Rutter C. E., Bissell K., Chiang C. Y., El Sony A., Ellwood E. [et al.]. Worldwide trends in the burden of asthma symptoms in school-aged children: Global Asthma Network Phase I cross-sectional study. *Lancet*, 2021, vol. 398, no. 10311, pp. 1569–1580. <https://doi.org/10.1016/S0140>
3. Bartha I., Almulhem N., Santos A. F. Feast for thought: A comprehensive review of food allergy 2021–2023. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2024, vol. 153, no. 3, pp. 576–594. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.11.918>
4. Luger T., Amagai M., Dreno B., Dagnelie M. A., Liao W., Kabashima K. [et al.]. Atopic dermatitis: Role of the skin barrier, environment, microbiome, and therapeutic agents. *Journal of Dermatological Science*, 2021, vol. 102, no. 3, pp. 142–157. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2021.04.007>
5. Wollenberg A., Christen-Zäch S., Taieb A., Paul C., Thyssen J. P., de Bruin-Weller M. [et al.]. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2020, vol. 34, no. 12, pp. 2717–2744. <https://doi.org/10.1111/jdv.16892>
6. Tran M. M., Lefebvre D. L., Dharma C., Dai D., Lou W. Y. W., Subbarao P., Becker A. B., Mandhane P. J., Turvey S. E., Sears M. R. Predicting the atopic march: results from the Canadian healthy infant longitudinal development study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2018, vol. 141, no. 2, pp. 601–607.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.024>
7. Prescott S. L. Early-life environmental determinants of allergic diseases and the wider pandemic of inflammatory noncommunicable diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2013, vol. 131, no. 1, pp. 23–30. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.11.019>
8. Wopereis H., Oozeer R., Knipping K., Belzer C., Knol J. The first thousand days - intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2014, vol. 25, no. 5, pp. 428–438. <https://doi.org/10.1111/pai.12232>

9. Mohamad Zainal N. H., Mohd Nor N. H., Saat A., Clifton V. L. Childhood allergy susceptibility: The role of the immune system development in the in-utero period. *Human Immunology*, 2022, vol. 83, no. 5, pp. 437–446. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2022.02.002>
10. Feliu J., Clay J., Raj K., Barber L., Devlia V., Shaw B., Pagliuca A., Mufti G. Transplant-acquired food allergy (TAFA) following cord blood stem cell transplantation in two adult patients with haematological malignancies. *British Journal of Haematology*, 2014, vol. 167, no. 3, pp. 426–428. <https://doi.org/10.1111/bjh.12992>
11. Mori T., Kato J., Sakurai M., Hashimoto N., Kohashi S., Hashida R. [et al.]. New-onset food allergy following cord blood transplantation in adult patients. *Bone Marrow Transplantation*, 2016, vol. 51, no. 2, pp. 295–296. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.243>
12. Park J. E., Jardine L., Gottgens B., Teichmann S. A., Haniffa M. Prenatal development of human immunity. *Science (New York)*, 2020, vol. 368, no. 6491, pp. 600–603. <https://doi.org/10.1126/science.aaz9330>
13. Yeh K. W., Chiu C. Y., Su K. W., Tsai M. H., Hua M. C., Liao S. L., Lai S. H., Chen L. C., Yao T. C., Huang J. L. High cord blood CCL22/CXCL10 chemokine ratios precede allergic sensitization in early childhood. *Oncotarget*, 2017, vol. 8, no. 5, pp. 7384–7390. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13374>
14. Rothers J., Stern D. A., Lohman I. C., Spangenberg A., Wright A. L., DeVries A., Vercelli D., Halonen M. Maternal cytokine profiles during pregnancy predict asthma in children of mothers without asthma. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2018, vol. 59, no. 5, pp. 592–600. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2017-0410OC>
15. Zhu L., Ciaccio C. E., Casale T. B. Potential new targets for drug development in severe asthma. *World Allergy Organization Journal*, 2018, vol. 11, no. 1, art. 30. <https://doi.org/10.1186/s40413-018-0208-1>
16. Fu Y., Lou H., Wang C., Lou W., Wang Y., Zheng T., Zhang L. T cell subsets in cord blood are influenced by maternal allergy and associated with atopic dermatitis. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2013, vol. 24, no. 2, pp. 178–186. <https://doi.org/10.1111/pai.12050>
17. Rajani P. S., Seppo A. E., Järvinen K. M. Immunologically active components in human milk and development of atopic disease, with emphasis on food allergy, in the pediatric population. *Frontiers in Pediatrics*, 2018, vol. 7, no. 6, art. 218. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00218>
18. Duale A., Singh P., Al Khodor S. Breast milk: A meal worth having. *Frontiers in Nutrition*, 2022, vol. 8, art. 800927. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.800927>
19. Akdis C. A. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nature Reviews. Immunology*, 2021, vol. 21, no. 11, pp. 739–751. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00538-7>
20. Kielbasa A., Gadzala-Kopciuch R., Buszewski B. Cytokines-biogenesis and their role in human breast milk and determination. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 12, art. 6238. <https://doi.org/10.3390/ijms22126238>
21. Ramiro-Cortijo D., Herranz Carrillo G., Singh P., Rebollo-Hernanz M., Rodríguez-Rodríguez P., Ruvira S. [et al.]. Maternal and neonatal factors modulating breast milk cytokines in the first month of lactation. *Antioxidants (Basel)*, 2023, vol. 12, no. 5, art. 996. <https://doi.org/10.3390/antiox12050996>
22. Verduci E., Banderali G., Barberi S., Radaelli G., Lops A., Betti F., Riva E., Giovannini M. Epigenetic effects of human breast milk. *Nutrients*, 2014, vol. 6, no. 4, pp. 1711–1724. <https://doi.org/10.3390/nu6041711>
23. Yamaide F., Oniki N., Fikri B., Sato N., Nakano T., Shimojo N. Cord blood zonulin is associated with high-level sensitization to food allergen and food allergy development. *Allergology International*, 2024, vol. 73, no. 2, pp. 338–339. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2023.10.005>
24. Munblit D., Treneva M., Peroni D. G., Colicino S., Chow L. Y., Dissanayeke S. [et al.]. Immune components in human milk are associated with early infant immunological health outcomes: a prospective three-country analysis. *Nutrients*, 2017, vol. 9, no. 6, pp. 532–538. <https://doi.org/10.3390/nu9060532>
25. Pannaraj P. S., Li F., Cerini C., Bender J. M., Yang S., Rollie A. [et al.]. Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome. *JAMA Pediatrics*, 2017, vol. 171, no. 7, pp. 647–654. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.0378>
26. Gay M. C. L., Koleva P. T., Slupsky C. M., Toit E. D., Eggesbo M., Johnson C. C. [et al.]. Worldwide variation in human milk metabolome: indicators of breast physiology and maternal lifestyle? *Nutrients*, 2018, vol. 10, no. 9, art. 1151. <https://doi.org/10.3390/nu10091151>
27. Santos A. F., Riggioni C., Agache I., Akdis C. A., Akdis M., Alvarez-Perea A. [et al.]. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy*, 2023, vol. 78, no. 12, pp. 3057–3076. <https://doi.org/10.1111/all.15902>
28. Tikhon N. M., Lyalikov S. A., Belevtsev M. V., Zverko V. L., Kupchinskaya A. N., Dubovik O. S., Nikol'skaya A. K. Breast milk concentration of immunologically active factors in women residing in the western region of Belarus. *Biokhimiya i molekulyarnaya biologiya = Biochemistry and molecular biology*, 2024, vol. 3, no. 1, pp. 155–162 (in Russian).
29. Morita Y., Campos-Alberto E., Yamaide F., Nakano T., Ohnisi H., Kawamoto M. [et al.]. TGF- β concentration in breast milk is associated with the development of eczema in infants. *Frontiers in Pediatrics*, 2018, vol. 6, art. 162. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00162>
30. Gurram R. K., Zhu J. Orchestration between ILC2s and Th2 cells in shaping type 2 immune responses. *Cellular and Molecular Immunology*, 2019, vol. 16, no. 3, pp. 225–235. <https://doi.org/10.1038/s41423-019-0210-8>
31. Hopp R. J., Salazar P., Pasha M. A. Allergic food sensitization and disease manifestation in the fetus and infant: a perspective. *Allergies*, 2021, vol. 1, no. 2, pp. 115–122. <https://doi.org/10.3390/allergies1020009>
32. Msallam R., Balla J., Rathore A. P. S., Kared H., Malleret B., Saron W. A. A., Liu Z. [et al.]. Fetal mast cells mediate postnatal allergic responses dependent on maternal IgE. *Science (New York)*, 2020, vol. 370, no. 6519, pp. 941–950. <https://doi.org/10.1126/science.aba0864>

33. Mizutani Y., Takagi N., Nagata H., Inoue S. Interferon- γ downregulates tight junction function, which is rescued by interleukin-17A. *Experimental Dermatology*, 2021, vol. 30, no. 12, pp. 1754–1763. <https://doi.org/10.1111/exd.14425>

34. Dawod B., Marshall J. S. Cytokines and soluble receptors in breast milk as enhancers of oral tolerance development. *Frontiers in Immunology*, 2019, vol. 10, art. 16. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00016>

35. Scheurer S., Junker A.-C., He C., Schülke S., Toda M. The role of IgA in the manifestation and prevention of allergic immune responses. *Current Allergy and Asthma Reports*, 2023, vol. 23, no. 10, pp. 589–600. <https://doi.org/10.1007/s11882-023-01105-x>

36. Orivuori L., Loss G., Roduit C., Dalphin J. C., Depner M., Genuneit J. [et al.]. Soluble immunoglobulin A in breast milk is inversely associated with atopic dermatitis at early age: the PASTURE cohort study. *Clinical and Experimental Allergy*, 2014, vol. 44, no. 1, pp. 102–112. <https://doi.org/10.1111/cea.12199>

37. Järvinen K. M., Westfall J. E., Seppo M. S., James A. K., Tsuang A. J., Feustel P. J., Sampson H. A., Berin C. Role of maternal elimination diets and human milk IgA in the development of cow's milk allergy in the infants. *Clinical and Experimental Allergy*, 2014, vol. 44, no. 1, pp. 69–78. <https://doi.org/10.1111/cea.12228>

Информация об авторах

Тихон Наталья Михайловна – канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-7803-5460>. E-mail: tsikhannat@gmail.com

Ляликов Сергей Александрович – д-р мед. наук, профессор. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0009-0007-0085-0661>. E-mail: lalikov@tut.by

Белевцев Михаил Владимирович – канд. биол. наук, доцент, заместитель директора по научной работе. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0001-9533-4705>. E-mail: belevtsev_m@mail.ru

Кузнецов Олег Евгеньевич – канд. биол. наук, доцент, директор. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (пл. Ан. Тызенгауза, 7, 230023, г. Гродно, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-1348-8688>. E-mail: olegkuznetsov@inbox.ru

Зверко Владимир Леонтьевич – канд. мед. наук, доцент, глав. врач. Гродненский областной клинический перинатальный центр (ул. Горького, 77, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: perinatalcenter@roddom.by

Купчинская Александра Николаевна – науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-1931-7716>. E-mail: kupchinskayaa@gmail.com

Дубовик Ольга Сергеевна – мл. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: olgadubovik@mail.ru

Никольская Алена Константиновна – врач акушер-гинеколог, заведующий отделением. Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Гродно (ул. Советских Пограничников, 115, 230027, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: klochkonat@mail.ru

Information about the authors

Natallia M. Tsikhan – Ph. D. (Med.), Associate Professor, Head of the Department. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-7803-5460>. E-mail: tsikhannat@gmail.com

Siarhei A. Lialikau – D. Sc. (Med.), Professor. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0009-0007-0085-0661>. E-mail: lalikov@tut.by

Mikhail V. Belevtsev – Ph. D. (Biol.), Associate Professor, Head of Research Department. Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., 223053, v. Borovliany, Minsk region, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0001-9533-4705>. E-mail: belevtsev_m@mail.ru

Aleh E. Kuzniatsou – Ph. D. (Biol.), Associate Professor, Director. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (7, An. Tyzenhauz Sq., 230023, Grodno, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-1348-8688>. E-mail: olegkuznetsov@inbox.ru

Uladzimir L. Zverko – Ph. D. (Med.), Associate Professor, Head of Center. Grodno Regional Clinical Perinatal Center (77, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: perinatalcenter@roddom.by

Aliaksandra N. Kupchynskaya – Researcher. Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., v. Borovliany, 223053, Minsk Region, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-1931-7716>. E-mail: kupchinskayaa@gmail.com

Volha S. Dubovik – Junior Researcher. Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., v. Borovliany, 223053, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: olgadubovik@mail.ru

Alena K. Nikolskaya – Gynecologist, Head of the Department. City Clinical Emergency Hospital (115, Sovetskikh Pogranchnikov Str., 230027, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: klochkonat@mail.ru

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 577.161.23:616.31:316.662:656.04 (575.1-25)

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-3-195-204>

Поступила в редакцию 17.04.2025

Received 17.04.2025

С. П. Рубникович¹, О. Е. Бекжанова², Ж. Ж. Маннанов²

¹*Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь*

²*Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент, Республика Узбекистан*

СВЯЗЬ СЫВОРОТОЧНОГО УРОВНЯ 25-ГИДРОКСИВИТАМИНА D СО СТОМАТОЛОГИЧЕСКИМ СТАТУСОМ, СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ И СУБЪЕКТИВНЫМИ ЖАЛОБАМИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ТАШКЕНТА

Аннотация. Дефицит витамина D признан глобальной пандемией. Предполагается, что выявление связи между уровнем витамина D, стоматологической патологией, половозрастным и социальным статусом и субъективными жалобами на здоровье необходимо для предварительной диагностики D-гиповитаминоза.

Учитывая незначительное число исследований и важность терапии D-гиповитаминоза, целью данного исследования являлась разработка метода его обнаружения на стоматологическом приеме, основанного на комплексной оценке стоматологического, половозрастного и социального статуса пациентов и на их жалобах, а также определение его диагностической информативности.

Установлены диагностическая значимость и информативность стоматологического статуса, соматических характеристик и жалоб пациентов при D-гиповитаминозе. При наличии одного из предикторов D-гиповитаминоза вероятность его обнаружения колеблется в пределах от 51,70 до 89,00 %. Вероятность повышения риска развития D-гиповитаминоза при обнаружении у одного пациента двух и более стоматологических патологий высокой интенсивности возрастает до 77,89–92,0 %, при сочетании стоматологической патологии и демографических характеристик – до 88,69–93,00, а при одновременном наличии характерных жалоб – до 95,00 %.

Разработана вероятностная модель, позволяющая оценить чувствительность и специфичность диагностических тестов наличия D-гиповитаминоза без привязки к лабораторным методам исследования. Доказана высокая степень информативности комбинированного скрининга с расчетом риска развития D-гиповитаминоза.

Ключевые слова: авитаминоз витамина D, стоматологический статус, метод Байеса, диагностическая матрица вероятности возникновения заболевания, воспалительные осложнения после дентальной имплантации

Для цитирования: Рубникович, С. П. Связь сыровоточного уровня 25-гидрокси Витамина D со стоматологическим статусом, социально-демографическими характеристиками и субъективными жалобами взрослого населения Ташкента / С. П. Рубникович, О. Е. Бекжанова, Ж. Ж. Маннанов // Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2025. – Т. 22, № 3. – С. 195–204. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-3-195-204>

Sergey P. Rubnikovich¹, Olga E. Bekjanova², Javlonbek J. Mannanov²

¹*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

²*Tashkent State Dental Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan*

ASSOCIATION OF SERUM LEVELS OF 25-HYDROXYVITAMIN D WITH DENTAL STATUS, SOCIO-DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS AND SUBJECTIVE COMPLAINTS IN THE ADULT POPULATION OF TASHKENT CITY

Abstract. Vitamin D deficiency is recognized as a global pandemic. The identification of the relationship between hypovitaminosis D, dental pathology, gender and age, and social status, and subjective health complaints may be necessary for a preliminary diagnosis of hypovitaminosis D. Given the limited body of research and the importance of therapy, the main purpose of this research was to develop a method for detecting hypovitaminosis D during dental appointments based on a comprehensive assessment of the dental, gender and age, social status, patient complaints, as well as an evaluation of the diagnostic information these factors provide.

The diagnostic significance and informative value of dental status, somatic characteristics, and patient complaints in the diagnosis of hypovitaminosis D have been established. When one of the predictors of hypovitaminosis D is present, the probability of detection ranges from 51.70 to 89.00 %. The detection of two or more high-intensity dental pathologies in a single patient increases this probability to 77.89–92.00 %. The combination of dental pathology with demographic characteristics increases the risk of hypovitaminosis D to 88.69–93.00 %. The concurrent presence of characteristic complaints increases this risk to 95.00 %.

A probabilistic model has been developed to evaluate the sensitivity and specificity of diagnostic tests for the presence of vitamin D deficiency without reference to laboratory research methods. A high degree of informative value of combined screening with the calculation of the risk of vitamin D deficiency has been proven.

Keywords: vitamin D deficiency, dental status, Bayesian method, diagnostic matrix of the likelihood of the disease, inflammatory complications after dental implantation

For citation: Rubnikov S. P., Bekjanova O. E., Mannanov J. J. Association of serum levels of 25-hydroxyvitamin D with dental status, socio-demographic characteristics and subjective complaints in the adult population of Tashkent city. *Vestsi Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2025, vol. 22, no. 3, pp. 195–204 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-3-195-204>

Введение. Дефицитом витамина D (VDD), признанного в XXI в. глобальной пандемией [1], страдает более 1 млрд человек во всем мире. Распространенность VDD увеличивается даже в странах с высокой солнечной инсоляцией, таких как регионы Ближнего Востока и Северной Африки [2].

Наиболее изученным патогенетическим механизмом витамина D является участие фосфатов кальция в гомеостазе и ремоделировании костной ткани. Витамин D способствует лучшему усвоению кальция в кишечнике и стимулирует его реабсорбцию в почечных канальцах, подавляет синтез и секрецию паратгормона, активизирует активность остеокластов, что приводит к увеличению продукции внеклеточного матрикса за счет повышения уровня остеобластов и экспрессии генов – остеокальцина, остеопонтинина, кальбиндина и 24-гидроксилазы [3, 4]. Эти механизмы определяют роль витамина D в костном метаболизме и регенерации костной ткани после дентальной имплантации и костно-пластической хирургии.

Согласно литературным данным, оценка уровня витамина D до операции и восполнение его дефицита существенно влияют на повышение качества костной ткани в месте установки имплантата в процессе остеоинтеграции. Частота ранних осложнений после имплантации выше у пациентов с низким уровнем витамина D в сыворотке крови, но разница между группами статистически не значима [5, 6]. Так, прием витамина D в дозе 8 000 МЕ/день повышал его уровень в сыворотке крови до 30–50 нг/мл, что ускоряло остеоинтеграцию [7], а прием 5 000 МЕ витамина D и 600 мг кальция приводил к увеличению количества местных костно-резорбирующих остеокластов вокруг частиц трансплантата и к более выраженному ремоделированию кости [8]. При хирургических операциях в полости рта (удаление зубов, имплантация, наращивание костной ткани, ортогнатическая хирургия) предоперационная оценка сывороточного уровня витамина D и его коррекция приводят к восстановлению костного метаболизма [9]. Отдельные авторы не обнаружили статистически значимых различий в клиническом состоянии тканей вокруг имплантата при приеме витамина D в течение 8 недель, при этом уровень костного гребня оценивался как удовлетворительный [10]. Отмечено, что остеоинтеграция имплантатов протекает успешнее у пациентов, получающих витамин D [11]. Прием этого витамина приводит к снижению числа ранних осложнений после дентальной имплантации [12], а при его использовании с ксенотрансплантатами при аугментации альвеолярного гребня увеличивается скорость костеобразования, что повышает стабильность имплантата [13].

У взрослых пациентов дефицит витамина D не имеет специфических симптомов, поскольку организм человека, как правило, приспосабливается к его дефициту. У взрослых пациентов D-гиповитаминоз не диагностируется, если анализ крови не выявит потенциальную проблему. Если D-гиповитаминоз обнаружен, коррекция его сывороточного уровня, лечение и постоянный мониторинг с помощью обычных анализов позволяют предотвратить его прогрессирование, а также существенно повышают эффективность терапии при стоматологической патологии.

Высокая распространенность D-гиповитаминоза и его несомненная связь с патологией полости рта диктует необходимость разработки клинических инструментов для выявления пациентов, нуждающихся в определении сывороточного уровня витамина D. На сегодняшний день лишь в немногих исследованиях показана значительная связь между статусом витамина D и субъективными жалобами на здоровье [7, 8, 10, 11]. SHC представляет собой совокупность соматических симптомов (например, головная боль, боль в животе) и психологических симптомов (например, нервозность, депрессия), которые не могут быть обусловлены основным заболеванием [13, 14].

Диагноз выставляется врачом по мере сбора данных о наличии или отсутствии патологии. Метод Байеса количественно определяет влияние доказательств на увеличение вероятности того, что у пациента есть заболевание.

Выявление связи между уровнем витамина D в сыворотке крови и жалобами позволит понять критические механизмы проявления психологических и соматических симптомов и уменьшить тяжесть таких нарушений с помощью эффективных вмешательств.

Цель исследования – разработать метод диагностики D-гиповитаминоза на стоматологическом приеме с помощью установленных оптимальных предикторов и их комбинаций.

Материалы и методы исследования. В исследование было включено 248 пациентов (153 женщины и 92 мужчины), обратившихся по поводу установки дентальных имплантатов на кафедре хирургической стоматологии и дентальной имплантологии Ташкентского государственного стоматологического института в период с 2019 по 2024 г. Средний возраст участников составил $43,22 \pm 4,11$ года, все обследованные проживали в Ташкенте. Пациенты проходили лечение (дентальная имплантация и протезная реабилитация с опорой на имплантаты) под руководством одного опытного пародонтолога и двух врачей под руководством опытного стоматолога-имплантолога. С июня 2019 г. пациентов вызывали для повторного обследования.

Для выявления пациентов с вероятной недостаточностью витамина D по антропометрическим данным и социальным характеристикам использовался опросник для оценки его статуса [15].

У всех пациентов осуществлялся осмотр полости рта с заполнением карты осмотра «Обследования состояния полости рта – основные методы» (ВОЗ, Женева).

Обследования полости рта и сбор жалоб осуществляли два врача-стоматолога высшей квалификации (специализация – терапевтическая стоматология). До начала обследования осуществлялась калибровка экспертов.

Составление анкеты-опросника соматических и психических симптомов, ассоциированных с D-гиповитаминозом, осуществлялось на основании анализа литературы о сопряженности между статусом витамина D и большинством соматических и психологических симптомов, особенно связанных с костно-мышечной системой, когнитивными функциями и патологией желудочно-кишечного тракта. Анкету заполняли во время очного интервью с пациентами. Участников спрашивали, испытывали ли они какие-либо психологические (например, чувство подавленности, нервозность, трудности с засыпанием, раздражительность) или соматические (например, боль в животе, головная боль, боль в спине, головокружение) симптомы в течение последних 6 мес. перед исследованием. Фиксировали также частоту каждой жалобы.

Содержание витамина D в сыворотке крови оценивали по уровню 25(OH)D (нг/мл), используя коммерческие наборы реагентов (Alinity i 25-OH VitD, Abbott Park, IL, США).

Для оценки связи между статусом витамина D и SHC обследованные были разделены на две группы в зависимости от содержания витамина D (недостаточная концентрация – менее 30,0 нг/мл, оптимальная концентрация – более 30,0 нг/мл). В контрольную группу вошли пациенты с оптимальным уровнем витамина D в сыворотке крови.

Риск развития D-гиповитаминоза устанавливали в ходе осмотра полости рта и сбора доказательств. На основе этих данных обследуемого относили к классу пациентов с наличием или отсутствием D-гиповитаминоза, количественно определяя влияние доказательств об увеличении вероятности развития D-гиповитаминоза.

Информативные признаки наличия D-гиповитаминоза выявляли в ходе обследования и осмотра. Для установления положительной и/или отрицательной прогностической ценности каждого симптома или признака использовали хи-квадрат Пирсона. Данные о количестве признаков, жалоб и сочетаний признаков и жалоб, связанных D-гиповитаминозом, представляли в виде абсолютных и относительных величин. С учетом значений диагностических коэффициентов каждого показателя и жалоб оценивали их диагностическую значимость в наличии D-гиповитаминоза.

С целью выявления наиболее информативного сочетания признаков наличия D-гиповитаминоза использовали теорему Байеса. Применение байесовского анализа в диагностическом процессе повышает его эффективность.

Результаты исследования. Достаточное количество витамина D наблюдалось у 41,19 % обследованных. Межполовых различий в содержании витамина D не обнаружено.

На первом этапе исследований для установления наличия D-гиповитаминоза определяли прогностическую значимость стоматологической патологии, жалоб и социальных характеристик пациентов. Результаты исследования показали, что существует значительная связь между указанными показателями. Как видно из табл. 1, риск развития D-гиповитаминоза увеличивается от 71,90 до 82,90 % при наличии таких показателей, как тяжелая стоматологическая патология; возраст более 50 лет; избыточный вес и ожирение; отсутствие приема витамина D и продуктов, содержащих витамин D; отсутствие пребывания на солнце в течение последнего года и последней недели. Вероятность D-гиповитаминоза при отсутствии занятий спортом и курении увеличивается на 51,70–83,90 %, а при жалобах на состояние костно-мышечной системы, когнитивные и нервно-психические нарушения, наличие онкологической патологии, снижение аппетита, набор и/или снижение массы тела, патологию зрения, высокое А/Д, частые простуды и вирусные инфекции, грипп, потерю аппетита, нарушение сна, жжение во рту и горле, снижение веса, ухудшение зрения, судороги, боли в мышцах, остеопороз и патологические переломы, снижение иммунитета, частое развитие вирусных и бактериальных инфекций, отрыжку, вздутие живота, диарею и другие проявления работы органов пищеварения, чувство жжения в горле и на слизистой оболочке полости рта (СОПР) – на 67,5–89,00 % (табл. 1).

Таблица 1. Сравнительные частоты прогностически значимых предикторов наличия D-гиповитаминоза
Table 1. Comparative frequencies of prognostically significant predictors of the presence of hypovitaminosis D

Предиктор	Группа сравнения		χ^2	p	Вероятность по Байесу
	с D-гиповитаминозом (n = 140)	без D-гиповитаминоза (n = 104)			
<i>Социально-демографические характеристики</i>					
Возраст >50 лет	60 (42,86 %)	30 (28,85 %)	5,032	0,025	72,9
Избыточный вес, ожирение	55 (39,29 %)	27 (25,96 %)	4,748	0,030	73,30
Отсутствие приема витамина D	101 (72,14 %)	52 (50,0 %)	12,511	0,001	83,9
Отсутствие приема продуктов с витамином D	58 (41,43 %)	30 (28,85 %)	4,097	0,043	72,20
Отсутствие пребывания на солнце за последний год	72 (51,43 %)	40 (38,46 %)	4,041	0,048	70,80
Пребывание на солнце менее 1 ч в течение последней недели	48 (34,29 %)	20 (19,23 %)	6,728	0,01	76,40
Отсутствие занятий спортом	50 (35,71 %)	63 (60,58 %)	9,728	0,002	51,70
Курение	61 (43,57 %)	31 (29,81 %)	4,078	0,44	72,60
<i>Данные объективного осмотра полости рта (стоматологическая патология, связанная с низким уровнем 25-гидроксивитамина D)</i>					
Высокая интенсивность кариеса, агрессивное течение кариеса	76 (54,6 %)	40 (38,0 %)	5,464	0,020	71,90
Дефекты эмали и дентина, сколы, гипоплазия эмали	36 (25,71 %)	15 (9,62 %)	10,109	0,002	82,90
Тяжелое течение агрессивного пародонтита	82 (58,57 %)	31 (29,81 %)	17,929	0,001	78,1
Высокая распространенность патологии СОПР: расстройства аутистического спектра, красный плоский лишай, хейлит	53 (37,86 %)	20 (19,23 %)	8,980	0,002	78,1
Глоссит, ассоциация глоссита и стоматита, глоссит с линейными поражениями	44	12	12,445	0,001	79,9
<i>Жалобы, ассоциированные с низким уровнем 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови</i>					
Скелетно-мышечная система	92 (65,71 %)	41 (39,42 %)	14,535	0,001	75,1
Когнитивные нарушения	88 (62,86 %)	35 (33,65 %)	20,358	0,001	77,20
Жалобы на нервно-психические расстройства	68 (48,57 %)	24 (23,08 %)	16,513	0,001	74,2
Онкологическая патология	25 (17,86 %)	7 (6,73 %)	6,483	0,01	82,80
Нарушения обмена веществ	51 (36,43 %)	20 (19,23 %)	10,947	0,001	77,4

Окончание табл. 1

Предиктор	Группа сравнения		χ^2	p	Вероятность по Байесу
	с D-гиповитаминозом (n = 140)	без D-гиповитаминоза (n = 104)			
Патология зрения	95 (25,0 %)	6 (5,77 %)	15,756	0,001	89,0
Проблемы кровообращения	78 (55,71 %)	42 (46,38 %)	5,611	0,018	71,40
Иммунные нарушения	83 (55,29 %)	34 (32,69 %)	15,080	0,001	67,4
Патология желудочно-кишечного тракта	91 (65 %)	26 (25 %)	35,350	0,001	82,5
Жжение в горле и на СОПР	43 (30,7 %)	15 (14,42 %)	17,563	0,001	79,40
<i>Системная патология, ассоциированная с низким уровнем 25-гидроксивитамина D</i>					
Хроническая патология почек, заболевания почечных канальцев	77 (55,0 %)	40 (38,46 %)	5,46	0,02	77,2
Хроническая патология сердца	62 (44,29 %)	29 (31,73 %)	5,983	0,015	68,50
Патология желудочно-кишечного тракта	43	20	3,60	0,058	73,2
Хроническая нервно-психическая патология	35	12	6,408	0,018	71,40
Онкологическая патология	26	4	11,466	0,001	79,20
Респираторные заболевания	82 (58,57 %)	30 (28,5 %)	19,251	0,001	69,60
Инфекционная патология	32 (22,86 %)	5 (4,81 %)	14,427	0,001	87,9
Эндокринная патология	15 (10,71 %)	4 (3,85 %)	3,688	0,05	82,90
Сахарный диабет, ожирение	27 (19,29 %)	8 (7,70 %)	5,581	0,019	80,40
Аутоиммунные заболевания	12 (8,57 %)	3 (2,88 %)	3,155	0,05	83,90
Остеопороз	58 (41,43 %)	14 (13,46 %)	21,076	0,001	79,80
Системные поражения соединительной ткани	35 (25,0 %)	10 (9,61 %)	8,774	0,004	80,20
<i>Прием лекарственных препаратов, снижающих уровень 25-гидроксивитамина D</i>					
Антиретровирусные	55 (39,29 %)	20 (19,23 %)	10,294	0,001	74,40
Противогрибковые	20 (14,29 %)	4 (3,85 %)	6,968	0,009	86,10
Противосудорожные	12 (8,57 %)	3 (2,88 %)	3,155	0,05	83,90
Глюкокортикоиды	21 (15,0 %)	6 (5,76 %)	5,709	0,017	74,50
Холестирамин	12 (8,57 %)	2 (1,92 %)	4,659	0,031	88,60
Орлистат	17 (12,14 %)	5 (4,81 %)	3,560	0,050	81,3
Расщепляющие витамин D	32 (21,86 %)	10 (13,46 %)	8,446	0,001	74,0

Таким образом, использование метода Байеса позволило оценить вероятность наличия D-гиповитаминоза при наличии одного заболевания, признака или жалобы и классифицировать отдельные из них.

Многофакторность D-гиповитаминоза определяет наличие у пациентов случайных сочетаний нескольких признаков. С целью выявления наиболее информативных сочетаний признаков наличия D-гиповитаминоза использовали метод Байеса, который позволил создать диагностическую матрицу вероятности D-гиповитаминоза на стоматологическом приеме (табл. 2).

Таблица 2. Диагностическая матрица вероятности D-гиповитаминоза у пациента на стоматологическом приеме при сочетании информативных признаков
Table 2. Diagnostic matrix of the probability of hypovitaminosis D in a patient at a dental appointment with a combination of informative features

Показатель	Признаки
Высокая интенсивность кариеса	Агрессивное течение кариеса
	Дефекты эмали и дентина
	Гипоплазия и хрупкость эмали
	Переломы зубов
Патология пародонта	Высокая интенсивность и распространенность пародонтита (подвижность зубов, кровоточивость)
	Высокая распространенность назубных отложений
Высокая распространенность патологии СОПР	Расстройства аутистического спектра
	Красный плоский лишай Хейлит

Показатель	Признаки
Неспецифические заболевания полости рта	Глоссит
	Стоматит и изъязвление слизистой оболочки
	Глоссит с линейными поражениями
Сочетание признаков	Высокая интенсивность кариеса и патология пародонта
	Высокая интенсивность кариеса, патология пародонта и дефекты эмали и дентина
	Высокая интенсивность кариеса, патология пародонта, дефекты эмали и дентина, патология СОПР
	Стоматологическая патология и возраст более 50 лет
	Стоматологическая патология и соматическая патология, ассоциированная с D-гиповитаминозом
	Стоматологическая патология и отсутствие приема витамина D, пребывания на солнце и занятий спортом, курение
	Наличие одновременно с высокой интенсивностью стоматологической патологии жалоб, достоверно связанных с D-гиповитаминозом
	Высокая интенсивность стоматологической патологии, жалобы и демографические характеристики, достоверно связанные с D-гиповитаминозом

Как видно из представленных в табл. 2 данных, при наличии одного из предикторов D-гиповитаминоза вероятность его обнаружения колеблется в пределах от 51,70 до 89,00 %. При выявлении у одного пациента двух и более стоматологических заболеваний эта вероятность увеличивается до 77,89–92,0 %, при сочетании стоматологической патологии и демографических характеристик – до 88,69–93,00, а при одновременном присутствии характерных признаков – до 95,00 %.

Установлена диагностическая значимость и информативность стоматологической патологии, половозрастного и социального статуса, характерных жалоб, наличия соматической патологии и приема лекарственных препаратов, снижающих уровень 25-гидроксивитамина D при диагностике D-гиповитаминоза.

Выявление показателей и симптомов, легко обнаруживаемых во время стоматологического амбулаторного приема, позволит существенно повысить эффективность диагностики и оптимизировать лечебно-профилактические мероприятия.

Разработана вероятностная модель, позволяющая оценить чувствительность и специфичность диагностических тестов на наличие D-гиповитаминоза без привязки к лабораторным методам исследования. Доказана высокая степень информативности комбинированного скрининга с расчетом риска развития D-гиповитаминоза.

Обсуждение. Дефицит витамина D признан причиной стоматологической патологии самого различного генеза. Низкая концентрация витамина D также считается фактором снижения остеоинтеграции дентальных имплантатов [16].

Необходимо отметить, что существует большое количество исследований, направленных на установление факторов риска дефицита витамина D и их ассоциации с клинической ситуацией. Такие исследования, как правило, оценивают группы населения с определенными факторами риска (женщины в постменопаузе [17], пожилые люди [18] или беременные женщины [19]). Изучаются показатели D-гиповитаминоза в зависимости от региона проживания [20] и уровня солнечной инсоляции [21, 22].

Доказана связь концентрации витамина D с субъективными жалобами на здоровье у детей и подростков Ирана [23]. Показано отсутствие связи между дефицитом витамина D и избыточным весом, не наблюдавшееся при дислипидемии и резистентности к инсулину [24]. Для взрослого населения разработана прогностическая модель, которая с чувствительностью 78,0 % позволяет выявлять лиц с тяжелым дефицитом витамина D (25(OH)D в сыворотке – <25 нмоль/л), включающая такие факторы риска, как солнечная инсоляция, сезон года, возраст, пол, индекс массы тела, фототип кожи, статус работы, курение, занятия спортом, географическая широта проживания и прием витаминов D в предыдущем году [25].

Особенностью нашего исследования является тестирование большой когорты пациентов обоего пола со стоматологической патологией, проживающих в едином климатическом регио-

не и относящихся к городскому населению Ташкента. Проведение специального исследования с использованием разработанного вопросника позволило определить и измерить основные прогностические факторы, ассоциированные со стоматологической патологией. В отличие от большинства опубликованных моделей [26], нами разработан метод, необходимый для клинической практики. Используемые до настоящего времени модели прогнозирования или анкеты умеренно чувствительны и специфичны для выявления людей с дефицитом или недостаточностью витамина D и основаны на таком факторе риска, как воздействие солнечного света [25–28]. В этом контексте разработка клинического метода, предназначенного для выявления пациентов с риском дефицита витамина D, призвана помочь врачам ориентироваться в клинической ситуации, при которой показано определение сывороточного уровня витамина D.

В настоящем исследовании оценено влияние агрессивного течения стоматологической патологии и ее ассоциации с жалобами и социально-демографическими характеристиками на риск развития D-гиповитаминоза на стоматологическом приеме, что существенно повысило прогностическую способность модели. С целью дальнейшего совершенствования диагностического инструмента, основанного на факторах риска, которые можно было бы легко выявить, необходимо продолжить исследования с включением в прогностическую модель соматической патологии и медикаментозных препаратов, понижающих уровень сывороточного витамина D.

Заключение. Установленные диагностическая значимость и информативность стоматологического статуса, соматических характеристик и жалоб пациентов при диагностике D-гиповитаминоза, а также показатели и симптомы, легко обнаруживаемые на стоматологическом амбулаторном приеме, позволят существенно повысить эффективность диагностики и оптимизировать лечебно-профилактические мероприятия.

Разработан и научно обоснован метод диагностики D-гиповитаминоза на стоматологическом приеме, позволяющий отнести пациентов к группе риска D-гиповитаминоза для своевременного выявления пациентов, которым рекомендована профилактика заболевания.

Представленная прогностическая матрица оценки риска D-гиповитаминоза предназначена для применения на этапе скрининговой диагностики. Врачи-стоматологи получают информацию, которая не только повысит уровень диагностики D-гиповитаминоза, но и даст возможность осуществлять прицельные профилактические и лечебные мероприятия по профилактике и терапии воспалительных осложнений дентальной имплантации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Amr, A. E. H. Vitamin D3 in alveolar bone augmentation performed simultaneously with dental implant placement. A controlled clinical and radiographic study / A. E. H. Amr // *Egyptian Dental Journal*. – 2019. – Vol. 65, N 4. – P. 3375–3392. <https://doi.org/10.21608/edj.2019.74776>
2. Clinical identification of geriatric patients with hypovitaminosis D: The “Vitamin D status predictor for geriatrics” study / C. Annweiler, J. Riou, A. Alessandri [et al.] // *Nutrients*. – 2017. – Vol. 9, N 7. – Art. 658. <https://doi.org/10.3390/nu9070658>
3. Use of a questionnaire to assess vitamin D status in young adults / J. Bolek-Berquist, M. E. Elliott, R. E. Gangnon [et al.] // *Public Health Nutrition*. – 2009. – Vol. 12, N 2. – P. 236–243. <https://doi.org/10.1017/S136898000800356X>
4. The role of vitamins in oral health. A systematic review and meta-analysis / M. G. Cagetti, T. G. Wolf, C. Tennert [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2020. – Vol. 17, N 3. – Art. 938. <https://doi.org/10.3390/ijerph17030938>
5. Increase of vitamin D assays prescriptions and associated factors: a population-based cohort study / P. Caillet, A. Goyer-Joos, M. Viprey, A.-M. Schott // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7, N 1. – Art. 10361. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10263-8>
6. Is there an association between vitamin D concentrations and overweight in children and adolescents? / S. R. Coelho, J. C. P. Faria, F. L. A. Fonseca [et al.] // *Journal of Tropical Pediatrics*. – 2022. – Vol. 68, N 3. – Art. fmac033. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmac033>
7. Quick and easy screening for vitamin D insufficiency in adults: a scoring system to be implemented in daily clinical practice / M. Deschasaux, J.-C. Souberbielle, V. A. Andreeva [et al.] // *Medicine*. – 2016. – Vol. 95, N 7. – Art. e2783. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002783>
8. Prevalence of vitamin D deficiency and its predictors in the Portuguese population: a nationwide population-based study / C. Duarte, H. Carneiro, A. M. Rodrigues [et al.] // *Archives of Osteoporosis*. – 2020. – Vol. 15, N 1. – Art. 36. <https://doi.org/10.1007/s11657-020-0695-x>

9. Vitamin D deficiency in early implant failure: two case reports / T. Fretwurst, S. Grunert, J. P. Woelber [et al.] // *International Journal of Implant Dentistry*. – 2016. – Vol. 2, N 1. – Art. 24. <https://doi.org/10.1186/s40729-016-0056-0>
10. Comparative evaluation of crestal bone level in patients having low level of vitamin D treated with dental implant with or without vitamin D3 supplements / P. Garg, P. Ghalaut, K. Dahiya [et al.] // *National Journal of Maxillofacial Surgery*. – 2020. – Vol. 11, N 2. – P. 199–206. https://doi.org/10.4103/njms.NJMS_49_20
11. Glossitis with linear lesions: an early sign of vitamin B12 deficiency / J. Graells, R. M. Ojeda, C. Muniesa [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2009. – Vol. 60, N 3. – P. 498–500. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.09.011>
12. Gröber, U. Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism / U. Gröber, K. Kisters // *Dermato-Endocrinology*. – 2012. – Vol. 4, N 2. – P. 158–166. <https://doi.org/10.4161/derm.20731>
13. Predicting serum vitamin D concentrations based on self-reported lifestyle factors and personal attributes / V. Ho, C. Danieli, M. Abrahamowicz [et al.] // *British Journal of Nutrition*. – 2018. – Vol. 120, N 7. – P. 803–812. <https://doi.org/10.1017/S000711451800199X>
14. Holick, M. F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention / M. F. Holick // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. – 2017. – Vol. 18, N 2. – P. 153–165. <https://doi.org/10.1007/s1154-017-9424-1>
15. A simple questionnaire for the prediction of vitamin D deficiency in Japanese adults (Vitamin D Deficiency Questionnaire for Japanese: VDDQ-J) / A. Kuwabara, N. Tsugawa, K. Mizuno [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. – 2019. – Vol. 37, N 5. – P. 854–863. <https://doi.org/10.1007/s00774-018-0984-2>
16. Kwiatek, J. Impact of the 25-hydroxycholecalciferol concentration and vitamin D deficiency treatment on changes in the bone level at the implant site during the process of osseointegration: A prospective, randomized, controlled clinical trial / J. Kwiatek, A. Jaroń, G. Trybek // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10, N 3. – Art. 526. <https://doi.org/10.3390/jcm10030526>
17. Is low serum vitamin D associated with early dental implant failure? A retrospective evaluation on 1625 implants placed in 822 patients / F. Mangano, C. Mortellaro, N. Mangano, C. Mangano // *Mediators of Inflammation*. – 2016. – Vol. 2016. – Art. ID 5319718. <https://doi.org/10.1155/2016/5319718>
18. Low serum vitamin D and early dental implant failure: is there a connection? A retrospective clinical study on 1740 implants placed in 885 patients / F. G. Mangano, S. Oskouei, A. Paz [et al.] // *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*. – 2018. – Vol. 12, N 3. – P. 174–182. <https://doi.org/10.15171/joddd.2018.027>
19. Prediction of insufficient serum vitamin D status in older women: a validated model / T. Merlijn, K. M. A. Swart, P. Lips [et al.] // *Osteoporosis International*. – 2018. – Vol. 29, N 7. – P. 1539–1547. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4410-3>
20. Association of vitamin D concentrations with subjective health complaints in children and adolescents: the CASPIAN-V study / N. Namazi [et al.] // *BMC Public Health*. – 2021. – Vol. 21, N 1. – Art. 3. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-10020-z>
21. Effect of vitamin D supplementation on clinical and radiographic evaluation of oral rehabilitation with osseointegrated implants / A. Piccolotto, G. Toyama, M. Busato, A. Y. Togashi // *Journal of Health Sciences*. – 2019. – Vol. 21. – P. 518–522. <https://doi.org/10.17921/2447-8938.2019v21n5p518-522>
22. Systemic vitamin D supplementation and local bone formation after maxillary sinus augmentation—a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical investigation / U. Schulze-Späte, T. Dietrich, C. Wu [et al.] // *Clinical Oral Implants Research*. – 2015. – Vol. 27, N 6. – P. 701–706. <https://doi.org/10.1111/clr.12641>
23. Evaluation of fall sun exposure score in predicting vitamin D status in young Canadian adults, and the influence of ancestry / L. Sham, E. A. Yeh, S. Magalhaes [et al.] // *Journal of Photochemistry and Photobiology B*. – 2015. – Vol. 145. – P. 25–29. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2015.02.007>
24. Vitamin D levels and deficiency with different occupations: a systematic review / D. Sowah, X. Fan, L. Dennett [et al.] // *BMC Public Health*. – 2017. – Vol. 17, N 1. – Art. 519. <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4436-z>
25. Determinants of vitamin D status in young adults: influence of lifestyle, sociodemographic and anthropometric factors / R. Tønnesen, P. H. Hovind, L. T. Jensen, P. Schwarz // *BMC Public Health*. – 2016. – Vol. 16. – Art. 385. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-3042-9>
26. Development of an algorithm to predict serum vitamin D levels using a simple questionnaire based on sunlight exposure / E. Vignali, E. Macchia, F. Cetani [et al.] // *Endocrine*. – 2017. – Vol. 55, N 1. – P. 85–92. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-0901-1>
27. Development and validation of a predictive model of hypovitaminosis D in general adult population: SCOPYD study / M. Viprey, B. Merle, B. Riche [et al.] // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, N 8. – Art. 2526. <https://doi.org/10.3390/nu13082526>
28. Risk factors generally neglected in oral surgery and implantology: the high LDL-cholesterol and the insufficient level of vitamin D / K. Waskiewicz, O. Oth, N. Kochan, L. Evrard // *Revue Médicale de Bruxelles*. – 2018. – Vol. 39, N 2. – P. 70–77. <https://doi.org/10.30637/2018.17-075>

References

1. Amr A. E. H. Vitamin D3 in alveolar bone augmentation performed simultaneously with dental implant placement. A controlled clinical and radiographic study. *Egyptian Dental Journal*, 2019, vol. 65, no. 4, pp. 3375–3392. <https://doi.org/10.21608/edj.2019.74776>
2. Annweiler C., Riou J., Alessandri A., Gicquel D., Henni S., Féart C., Kabeshova A. Clinical identification of geriatric patients with hypovitaminosis D: The “Vitamin D status predictor for geriatrics” study. *Nutrients*, 2017, vol. 9, no. 7, art. 658. <https://doi.org/10.3390/nu9070658>
3. Bolek-Berquist J., Elliott M. E., Gangnon R. E., Gemar D., Engelke J., Lawrence S. J., Hansen K. E. Use of a questionnaire to assess vitamin D status in young adults. *Public Health Nutrition*, 2009, vol. 12, no. 2, pp. 236–243. <https://doi.org/10.1017/S136898000800356X>

4. Cagetti M. G., Wolf T. G., Tennert C., Camoni N., Lingström P., Campus G. The role of vitamins in oral health. A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2020, vol. 17, no. 3, art. 938. <https://doi.org/10.3390/ijerph17030938>
5. Caillet P., Goyer-Joos A., Viprey M., Schott A.-M. Increase of vitamin D assays prescriptions and associated factors: a population-based cohort study. *Scientific Reports*, 2017, vol. 7, no. 1, art. 10361. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10263-8>
6. Coelho S. R., Faria J. C. P., Fonseca F. L. A., de Souza F. I. S., Sarni R. O. S. Is there an association between vitamin D concentrations and overweight in children and adolescents? *Journal of Tropical Pediatrics*, 2022, vol. 68, no. 3, art. fmac033. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmac033>
7. Deschasaux M., Souberbielle J.-C., Andreeva V. A., Sutton A., Charnaux N., Kesse-Guyot E. [et al.]. Quick and easy screening for vitamin D insufficiency in adults: a scoring system to be implemented in daily clinical practice. *Medicine*, 2016, vol. 95, no. 7, art. e2783. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002783>
8. Duarte C., Carvalheiro H., Rodrigues A. M., Dias S. S., Marques A., Santiago T., Canhão H., Branco J. C., da Silva J. A. P. Prevalence of vitamin D deficiency and its predictors in the Portuguese population: a nationwide population-based study. *Archives of Osteoporosis*, 2020, vol. 15, no. 1, art. 36. <https://doi.org/10.1007/s11657-020-0695-x>
9. Fretwurst T., Grunert S., Woelber J. P., Nelson K., Semper-Hogg W. Vitamin D deficiency in early implant failure: two case reports. *International Journal of Implant Dentistry*, 2016, vol. 2, no. 1, art. 24. <https://doi.org/10.1186/s40729-016-0056-0>
10. Garg P., Ghalaut P., Dahiya K., Ravi R., Sharma A., Wakure P. Comparative evaluation of crestal bone level in patients having low level of vitamin D treated with dental implant with or without vitamin D3 supplements. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 2020, vol. 11, no. 2, pp. 199–206. https://doi.org/10.4103/njms.NJMS_49_20
11. Graells J., Ojeda R. M., Muniesa C., Gonzalez J., Saavedra J. Glossitis with linear lesions: an early sign of vitamin B12 deficiency. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2009, vol. 60, no. 3, pp. 498–500. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.09.011>
12. Gröber U., Kisters K. Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism. *Dermato-Endocrinology*, 2012, vol. 4, no. 2, pp. 158–166. <https://doi.org/10.4161/derm.20731>
13. Ho V., Danieli C., Abrahamowicz M., Belanger A.-S., Brunetti V., Delvin E., Lacaille J., Koushik A. Predicting serum vitamin D concentrations based on self-reported lifestyle factors and personal attributes. *British Journal of Nutrition*, 2018, vol. 120, no. 7, pp. 803–812. <https://doi.org/10.1017/S000711451800199X>
14. Holick M. F. The Vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 2017, vol. 18, no. 2, pp. 153–165. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>
15. Kuwabara A., Tsugawa N., Mizuno K., Ogasawara H., Watanabe Y., Tanaka K. A simple questionnaire for the prediction of vitamin D deficiency in Japanese adults (Vitamin D Deficiency Questionnaire for Japanese: VDDQ-J). *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 2019, vol. 37, no. 5, pp. 854–863. <https://doi.org/10.1007/s00774-018-0984-2>
16. Kwiatek J., Jaroń A., Trybek G. Impact of the 25-hydroxycholecalciferol concentration and vitamin D deficiency treatment on changes in the bone level at the implant site during the process of osseointegration: a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Journal of Clinical Medicine*, 2021, vol. 10, no. 3, art. 526. <https://doi.org/10.3390/jcm10030526>
17. Mangano F., Mortellaro C., Mangano N., Mangano C. Is low serum vitamin D associated with early dental implant failure? A retrospective evaluation on 1625 implants placed in 822 patients. *Mediators of Inflammation*, 2016, vol. 2016, art. ID 5319718. <https://doi.org/10.1155/2016/5319718>
18. Mangano F. G., Oskouei S., Paz A., Mangano N., Mangano C. Low serum vitamin D and early dental implant failure: is there a connection? A retrospective clinical study on 1740 implants placed in 885 patients. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*, 2018, vol. 12, no. 3, pp. 174–182. <https://doi.org/10.15171/joddd.2018.027>
19. Merlijn T., Swart K. M. A., Lips P., Heymans M. W., Sohl E., Van Schoor N. M., Netelenbos C. J., Elders P. J. M. Prediction of insufficient serum vitamin D status in older women: a validated model. *Osteoporosis International*, 2018, vol. 29, no. 7, pp. 1539–1547. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4410-3>
20. Namazi N., Qorbani M., Shafiee G., Ahmadian M. H., Motlagh M. E., Ebrahimi M., Asayesh H., Kelishadi R., Heshmat R. Association of vitamin D concentrations with subjective health complaints in children and adolescents: the CASPIAN-V study. *BMC Public Health*, 2021, vol. 21, no. 1, art. 3. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-10020-z>
21. Piccolotto A., Toyama G., Busato M., Togashi A. Y. Effect of vitamin D supplementation on clinical and radiographic evaluation of oral rehabilitation with osseointegrated implants. *Journal of Health Sciences*, 2019, vol. 21, pp. 518–522. <https://doi.org/10.17921/2447-8938.2019v21n5p518-522>
22. Schulze-Späte U., Dietrich T., Wu C., Wang K., Hasturk H., Dibart S. Systemic vitamin D supplementation and local bone formation after maxillary sinus augmentation—a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical investigation. *Clinical Oral Implants Research*, 2015, vol. 27, no. 6, pp. 701–706. <https://doi.org/10.1111/clr.12641>
23. Sham L., Yeh E. A., Magalhaes S., Parra E. J., Gozdzik A., Banwell B., Hanwell H. E. Evaluation of fall sun exposure score in predicting vitamin D status in young Canadian adults, and the influence of ancestry. *Journal of Photochemistry and Photobiology B*, 2015, vol. 145, pp. 25–29. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2015.02.007>
24. Sowah D., Fan X., Dennett L., Hagtvædt R., Straube S. Vitamin D levels and deficiency with different occupations: a systematic review. *BMC Public Health*, 2017, vol. 17, no. 1, art. 519. <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4436-z>
25. Tønnesen R., Hovind P. H., Jensen L. T., Schwarz P. Determinants of vitamin D status in young adults: influence of lifestyle, sociodemographic and anthropometric factors. *BMC Public Health*, 2016, vol. 16, art. 385. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-3042-9>
26. Vignali E., Macchia E., Cetani F., Reggiardo G., Cianferotti L., Saponaro F., Marcocci C. Development of an algorithm to predict serum vitamin D levels using a simple questionnaire based on sunlight exposure. *Endocrine*, 2017, vol. 55, no. 1, pp. 85–92. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-0901-1>

27. Viprey M., Merle B., Riche B., Freyssenge J., Rippert P., Chakir M. A. [et al.]. Development and validation of a predictive model of hypovitaminosis D in general adult population: SCOPYD study. *Nutrients*, 2021, vol. 13, no. 8, art. 2526. <https://doi.org/10.3390/nu13082526>

28. Waskiewicz K., Oth O., Kochan N., Evrard L. Risk factors generally neglected in oral surgery and implantology: the high LDL-cholesterol and the insufficient level of vitamin D. *Revue Médicale de Bruxelles*, 2018, vol. 39, no. 2, pp. 70–77. <https://doi.org/10.30637/2018.17-075>

Информация об авторах

Рубникович Сергей Петрович – д-р мед. наук, профессор, ректор. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-7450-3757>. E-mail: rubnikovichs@mail.ru

Бекжанова Ольга Есеновна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Ташкентский государственный стоматологический институт (ул. Сайрам, 25, 100170, г. Ташкент, Республика Узбекистан). <https://orcid.org/0000-0002-1686-1820>

Маннанов Жавлонбек Жамолитдинович – канд. мед. наук, ст. преподаватель. Ташкентский государственный стоматологический институт (ул. Сайрам, 25, 100170, г. Ташкент, Республика Узбекистан). <https://orcid.org/0009-0002-1932-2985>

Information about the authors

Sergey P. Rubnikovich – D. Sc. (Med.), Professor, Rector. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-7450-3757>. E-mail: rubnikovichs@mail.ru

Olga E. Bekjanova – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Tashkent State Dental Institute (25, Sayram Str., 100170, Tashkent, Republic of Uzbekistan). <https://orcid.org/0000-0002-1686-1820>

Javlonbek J. Mannanov – Ph. D. (Med.), senior lecturer. Tashkent State Dental Institute (25, Sayram Str., 100170, Tashkent, Republic of Uzbekistan). <https://orcid.org/0009-0002-1932-2985>

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.36-008.6:612.56

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-3-205-219>

Поступила в редакцию 17.04.2025

Received 17.04.2025

Ф. И. Висмонт

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

О ЗНАЧИМОСТИ ДЕТОКСИКАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ И ВЫРАЖЕННОСТИ ЭНДОТОКСИНЕМИИ В ФОРМИРОВАНИИ И РЕАЛИЗАЦИИ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ДИСРЕГУЛЯТОРНЫХ ВЛИЯНИЙ НА ТЕМПЕРАТУРУ ТЕЛА

Аннотация. На современном этапе развития медицинской науки уже ни у кого не вызывает сомнения тот факт, что дисрегуляция лежит в основе многих патологических процессов. Ведущим звеном в их патогенезе является эндотоксинемия, выраженность которой во многом определяется состоянием детоксикационной функции печени.

Целью исследования было выяснение значимости детоксикационной функции печени и выраженности эндотоксинемии в формировании и реализации центральных дисрегуляторных влияний на температуру тела.

В опытах на крысах и кроликах установлено, что направленность изменений температуры тела, как и характер изменений в процессах энергетического и пластического обеспечения организма при действии эндотоксина *E. coli*, зависит от состояния детоксикационной функции печени, выраженности эндотоксинемии, а также от сопровождающего ее нейромедиаторного, гормонального и гуморального дисбаланса, обеспечивающего взаимодействие различных органов и систем. Показано, что в зависимости от состояния детоксикационной функции печени эндотоксин в одной и той же дозе может вызывать повышение температуры тела, не оказывать на нее влияние или приводить к гипотермии. Обнаружено, что в условиях бактериальной эндотоксинемии, сопровождающейся повышением температуры тела, и активности аргиназы печени снижается уровень аминокислоты аргинина в плазме крови. Выявлено, что депрессия аргиназы печени при эндотоксиновой лихорадке препятствует активации детоксикационной функции печени и повышению температуры тела. Установлено, что неоднозначная направленность и характер выявленных изменений во многом обусловлены изменением свойств церебральных нейронов (в частности, холино- и адренореактивных систем гипоталамической области мозга) вследствие поступления аргинина из плазмы крови и ликвора в структуры гипоталамуса.

Полученные данные дают основание полагать, что недостаточность детоксикационной функции печени, выраженность эндотоксинемии имеют важное значение в формировании и реализации центральных дисрегуляторных влияний на температуру тела.

Ключевые слова: детоксикационная функция печени, эндотоксинемия, дисрегуляция, температура тела, тиреоидный статус, хемореактивные свойства церебральных нейронов, аргинин, ограниченный протеолиз, пептидергические механизмы

Для цитирования: Висмонт, Ф. И. О значимости детоксикационной функции печени и выраженности эндотоксинемии в формировании и реализации центральных дисрегуляторных влияний на температуру тела / Ф. И. Висмонт // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2025. – Т. 22, № 3. – С. 205–219. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-3-205-219>

Frantishek I. Vismont

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

THE IMPORTANCE OF LIVER DETOXICATION FUNCTION AND THE SEVERITY OF ENDOTOXINEMIA IN THE FORMATION AND IMPLEMENTATION OF CENTRAL DYSREGULATORY EFFECTS ON BODY TEMPERATURE

Abstract. At the present stage of the development of medical science, no one doubts that dysregulation underlies many pathological processes. Endotoxemia serves as a key factor in the pathogenesis of these processes, and its severity is largely determined by the state of detoxication function of the liver.

The aim of this study was to clarify the importance of liver detoxication function and the severity of endotoxemia in the formation and manifestation of central dysregulatory effects on body temperature.

Experiments conducted on rats and rabbits revealed that the direction of changes in body temperature, as well as the nature of changes in catabolic and anabolic processes of the body under the action of *E. coli* endotoxin, depend on the state of the liver detoxication function, the severity of endotoxemia, and the accompanying neurotransmitter, hormonal, and humoral imbalances, ensuring the interaction of various organs and systems. It has been shown that, depending on the state of liver detoxification capacity, the same dose of endotoxin can lead to an increase in body temperature, have no effect on it, or cause hypothermia.

Additionally, under conditions of bacterial endotoxemia, accompanied by elevated body temperature and increased liver arginase activity, the level of the amino acid arginine in blood plasma decreases. Furthermore, the liver arginase deficiency in conditions of endotoxin fever prevents the activation of liver detoxication function and the increase in body temperature. It was established that the ambiguous direction and nature of the revealed changes in the processes are largely due to changes in the properties of cerebral neurons, particularly within the cholinergic and adrenergic systems of the hypothalamic region of the brain. These changes are caused by the intake of arginine from blood plasma and cerebrospinal fluid into the structures of the hypothalamus.

The findings indicate that insufficient liver detoxication function and the severity of endotoxemia are significant factors in the formation and implementation of central dysregulatory effects on body temperature.

Keywords: liver detoxication function, endotoxemia, dysregulation, body temperature, thyroid status, chemoreactive properties of cerebral neurons, arginine, limited proteolysis, peptidergic mechanisms

For citation: Vismont F. I. The importance of liver detoxication function and the severity of endotoxemia in the formation and implementation of central dysregulatory effects on body temperature. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2025, vol. 22, no. 3, pp. 205–219 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-3-205-219>

Введение. Тенденция развития современной мировой медицинской науки состоит в том, что все в большей мере возникает необходимость изучения фундаментальных закономерностей жизнедеятельности организма как в нормальных условиях, так и при возникновении патологии.

Известно, что нарушения жизнедеятельности обусловлены протекающими в здоровом организме процессами, которые, изменяясь по интенсивности, длительности, локализации или характеру взаимоотношений, не имеют адаптивного характера и становятся патогенными, т. е. болезнетворными. Реализацию процессов жизнедеятельности и функций структур организма в необходимой мере обеспечивает регуляция. Изменение меры, обусловленное нарушением регуляции, является выражением, а также результатом дисрегуляционной патологии. Центральные дисрегуляторные влияния на орган могут заключаться либо в недостаточности контролирующих механизмов, либо в усилении патогенной стимуляции.

Общезвестно, что в патогенезе нарушения жизнедеятельности при экстремальных состояниях организма, вызванных воздействием самых разнообразных по своей природе раздражителей и различных заболеваний как инфекционной, так и неинфекционной природы, сопровождающихся изменением температуры тела, а также в механизмах поддержания температурного гомеостаза (в частности, при бактериальной эндотоксемии) особо важное значение имеет физиологическое состояние печени, ее детоксикационной функции и образуемых ею в процессе метаболизма многочисленных физиологически активных веществ и метаболитов, в избытке высвобождающихся во внутреннюю среду организма.

В последние годы все больше появляется данных о значимости токсинов бактериального происхождения в жизнедеятельности здорового и больного организма [1–4]. Оказывается, фактор эндотоксемии (содержание токсинов бактериального происхождения в циркулирующей крови) имеет важное значение для взаимодействия различных органов и систем и, как следствие, для формирования различных состояний организма. Считается, что поступающие в кровяное русло в небольших количествах и циркулирующие там эндотоксины бактериального происхождения выполняют функцию «гормона адаптации», т. е. фактора приспособления к меняющимся условиям жизнедеятельности. Однако поступающие в больших количествах (в частности, из кишечника) токсины бактериального происхождения в условиях недостаточности обезвреживающей (детоксикационной и эндотоксинэлиминирующей) функции клеток печени, особенно клеток Купфера (КК), становятся патогенным (болезнетворным) фактором, запускающим механизмы развития целого ряда патологических состояний и болезней.

Циркулирующие с кровью эндотоксины активируют клетки печени (гепатоциты и КК), а также крови (лейкоциты), которые защищают организм от всего чуждого. Такие активированные клетки начинают усиленно выделять цитокины – вещества, регулирующие и обеспечивающие процессы жизнедеятельности в новых условиях существования (при интоксикации токсинами бактериального происхождения). Однако, образуемые в больших количествах, они оказывают уже токсический, повреждающий эффект, нарушая процессы энергообеспечения клеток, органов и систем. Избыточное образование цитокинов приводит не только к непосредственному поврежде-

нию клеток, но и к расстройству гармоничных, скоординированных в интересах целостного организма процессов в деятельности нервной и иных регуляторных систем. Примечательно, что еще основоположник клеточной патологии Р. Вирхов пришел к заключению, что болезни начинаются с расстройства регуляции (дисрегуляции).

На современном этапе развития медицинской науки уже ни у кого не вызывает сомнения тот факт, что дисрегуляция лежит в основе многих патологических процессов [5, 6]. Ведущим звеном в их патогенезе является эндотоксинемия [1–3], выраженность которой во многом определяется состоянием детоксикационной функции печени [7].

Имеющиеся в научной литературе сведения дали основания полагать, что недостаточность детоксикационной функции печени и, соответственно, выраженность эндотоксинемии способны приводить к расстройству регуляции процессов жизнедеятельности, нарушению взаимодействия различных органов и систем, а также механизмов поддержания температурного гомеостаза.

Цель исследования – выяснение значимости активности детоксикационной функции печени и выраженности эндотоксинемии в формировании и реализации центральных дисрегуляторных влияний на температуру тела.

Материалы и методы исследования. Опыты выполнены на взрослых беспородных ненаркотизированных белых крысах массой 160–180 г и взрослых кроликах обоего пола массой 2,5–3,0 кг. До постановки эксперимента животных в течение недели адаптировали к условиям вивария. Температуру воздуха в виварии поддерживали на уровне 20–24 °С, что находится в пределах термонейтральной зоны для крыс и кроликов. Соблюдался световой и шумовой режим. Животные получали полноценный пищевой рацион в соответствии с нормами содержания лабораторных животных [8].

В связи с имеющимися в литературе данными о том, что у животных в течение суток происходят значительные колебания уровня ряда гормонов и биогенных аминов в крови, сопровождаемые изменениями в энергетическом и пластическом обмене, нейромедиаторном обеспечении регуляторных процессов, опыты проводили в строго определенное время (с 8.00 до 12.00). Все наблюдения осуществляли в термонейтральных условиях (20–22 °С). Предметом исследования были процессы терморегуляции, детоксикации, обмена белков и липидов печени и плазмы крови, активность адрено- и холинореактивных, ренин-ангиотензиновой, опиоидной систем гипоталамической области мозга, а также активность системы гипофиз–щитовидная железа. В работе применяли известные экспериментальные модели (бактериальной эндотоксинемии, эндотоксиновой лихорадки, острого токсического поражения печени четыреххлористым углеродом (CCl₄) и депрессии клеток КК гадолиния хлоридом (GdCl₃), гипер- и гипотиреоза), а также современные биохимические, физиологические, радиоиммунные, иммуноферментные методы исследования, использовали фармакологический подход.

Для создания модели бактериальной эндотоксемии и эндотоксиновой лихорадки использовали бактериальный липополисахарид (ЛПС) – эндотоксин *E. coli* (серотип 0111:B4, Sigma, США), который вводили однократно: крысам – внутривентриально, кроликам – в краевую вену уха.

Экспериментальный гипотиреоз воспроизводили с помощью тиреостатика мерказолила (НПО «Укрмедпрепараты», Украина), который ежедневно в течение 20 сут вводили крысам интрагастрально в дозе 25,0 мг/кг на 1%-м крахмальном растворе. Для создания модели гипертиреоза использовали синтетический препарат трийодтиронина гидрохлорид (Liothyronin, Berlin Chemie, Германия), который ежедневно в течение 20 сут вводили животным интрагастрально в дозе 30,0 мкг/кг на 1%-м крахмальном растворе.

Острое токсическое поражение печени вызывали однократным интрагастральным введением животным раствора CCl₄ (приготовленного на подсолнечном масле в соотношении 1 : 1) в дозе 5,0 мл/кг крысам и 2,0 мл/кг кроликам. Селективную депрессию КК вызывали у кроликов введением в кровотоки раствора гадолиния хлорида (GdCl₃, Sigma) в дозе 10,0 мг/кг. Считается, что GdCl₃ избирательно блокирует КК [7, 9].

В опытах на кроликах и крысах изучали в динамике изменения показателей физической и химической терморегуляции: для оценки процесса теплоотдачи определяли температуру мочки уха у кроликов или корня хвоста у крыс, частоту дыхания, а для оценки процессов термогенеза –

объем потребляемого животным кислорода, активность дыхательных ферментов митохондрий печени, уровень глюкозы и неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в крови.

Для оценки вегетативных показателей при бактериальной эндотоксинемии наряду с частотой дыхания регистрировали частоту сердечных сокращений. Частоту дыхания фиксировали с помощью угольной манжетки и регистрировали на 4-канальном чернильнопишущем электрокардиографе в определенные интервалы времени, частоту сердечных сокращений – по ЭКГ. Потребление животными кислорода определяли камерным способом методом Миропольского, описанным О. Н. Елизаровой [10].

О детоксикационной функции печени, степени эндогенной интоксикации судили по продолжительности наркотического сна (ПНС), содержанию в плазме крови фракции «средних молекул» (СМ) и степени токсичности крови (СТК). Содержание СМ определяли методом кислотнo-этанольного осаждения, разработанным В. М. Мойным с соавт. [11], и СТК-способом, предложенным О. А. Радьковой с соавт. [12]. О ПНС у крыс (гексенал 100,0 мг/кг, внутривнутрибрюшинно) судили по времени нахождения животных в боковом положении [13].

Уровень импульсной активности нейронов мозга кроликов оценивали под хлоралозо-уретановым наркозом (60/600 мг/кг, внутривнутрибрюшинно). Нейронную активность регистрировали внеклеточно, применяя вольфрамовые микроэлектроды с диаметром кончика 1–3 мкм. Отведения осуществляли от нейронов переднего гипоталамуса по координатам $A_3L_{1,5}H_{14}$ [14]. Эффекты веществ оценивали по изменению текущей частоты разрядов нейрона, которые регистрировали каждые 4 с, используя анализатор АМГ-1.

Забор крови и тканей (мозг, печень) для исследований производили за возможно минимальное время после декапитации животных. Кровь собирали в охлажденные пробирки и центрифугировали 10 мин (5 000 g при +4 °С). Полученную сыворотку или плазму отбирали пипеткой и использовали в дальнейшем: сыворотку – для определения содержания НЭЖК, мочевины, общего белка, липидов и глюкозы, плазму – для оценки активности трипсинподобных ферментов, концентрации интерлейкинов, нейропептидов, гормонов, свободных аминокислот и нитратов/нитритов (NO_3^-/NO_2^-).

Содержание свободных аминокислот в плазме крови крыс и ликворе у кроликов определяли методом жидкостной хроматографии на аналитической колонке Zorbax Eclipse XDB-C₈, активность аргиназы в печени – спектрофотометрически [15]. Продукцию NO оценивали по суммарному уровню NO_3^-/NO_2^- в плазме крови [16].

Для оценки процессов обмена белков плазмы крови определяли концентрации в крови животных общего белка, альбумина, свободных аминокислот, активность α_1 -антитрипсина (α_1 -АТ) и α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ).

Содержание интерлейкинов в крови определяли методом иммуноферментного анализа, а нейропептидов и гормонов – радиоиммунологическим методом с помощью наборов различных фирм. Активность системы гипофиз–щитовидная железа оценивали по содержанию в плазме крови гормонов: тиреотропного гормона (ТТГ), три- (T_3) и тетраiodтиронина (T_4). Уровень в плазме крови ТТГ, T_3 и T_4 определяли радиоиммунным методом с помощью тест-наборов ХОП ИБОХ НАН Беларуси.

Выделение гипоталамуса при температуре 0...+4 °С проводили по методу J. Glowinsky с соавт. [17]. Ткань гипоталамуса замораживали в жидком азоте и хранили до использования при температуре –15 °С. Для оценки протеолитической активности взятую ткань сразу гомогенизировали и определяли в ней кислую и нейтральную пептидгидролазную активность. Митохондрии печени выделяли на холоду методом дифференциального центрифугирования в триссахарозной среде. Активность сукцинатдегидрогеназы митохондрий печени определяли колориметрически по методике, разработанной Ф. Е. Путиловой и Н. Д. Ещенко [18], а активность цитохром с-оксидазы – методом, предложенным В. И. Малюк [19].

Содержание катехоламинов норадреналина (НА) и дофамина в гипоталамической области мозга определяли спектрофлуориметрическим методом, описанным R. Laverty, K. Taylor [20]. Для изучения скорости оборота НА в ткани гипоталамуса применяли ингибитор тирозингидроксилазы α -метил-*n*-тирозин (Regis, США) и ингибитор моноаминоксидазы паргилин (внутри-

брюшинные инъекции). Радиоактивность в пробах оценивали на жидкостном сцинтиляционном счетчике LS-5500 фирмы Beckman (США).

Для изменения активности центральных нейромедиаторных систем использовали холино- и адrenomиметики, адреноблокаторы, нейропептиды, а также аминокислоту L-аргинин, водные растворы которых вводили однократно: крысам – под местной анестезией (5%-й новокаин, подкожно) в правый боковой желудочек мозга (20 мкл) или в боковую вену хвоста (0,2 мл); кроликам – в полость правого бокового желудочка через вживленные химиотроды (не более 50 мкл) или в краевую вену уха (1,0 мл).

Для изучения распределения ^{14}C -аргинина солянокислого между кровью, ликвором и структурами головного мозга меченую аминокислоту вводили кроликам в краевую вену уха (25 мкКи/кг) на высоте лихорадки, вызываемой ЛПС. Через 30 мин после введения меченного по углероду аргинина животных декапитировали, а затем выделяли гипоталамус по описанной выше методике. Определение величины радиоактивности в пробах проводили на жидкостном сцинтиляционном счетчике LS-5500 фирмы Beckman (США).

С целью выяснения значимости аргиназы печени в регуляции детоксикационной функции печени и температуры тела использовали ингибитор аргиназы N^{o} -гидрокси-нор-L-аргинин (nor NOHA) фирмы VACHEM (Германия), а также L-валин фирмы Carl Roth GmbH+Co.KG (Германия). Для изучения влияния L-аргинина и NO на показатели детоксикации и терморегуляции кроликам внутривенно, а крысам внутрибрюшинно вводили раствор L-аргинина моногидрохлорида (Carl Roth GmbH+Co.KG, Германия) или неспецифический ингибитор NO-синтазы метилового эфира N^{G} -нитро-L-аргинина (L-NAME, Sigma, США).

Температуру кожи, как и ректальную температуру, у крыс и кроликов измеряли с помощью электротермометра ТПЭМ-1. В ряде опытов регистрацию температуры тела у бодрствующих крыс на протяжении всего опыта осуществляли при помощи телеметрической установки Mini Mitter (модель 4000, США).

Эксперименты на крысах и кроликах проводили в соответствии с этическими нормами обращения с животными, а также требованиями Директивы Европейского этического комитета 86/609 ЕЕС от 24.11.1986 г. и правилами «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» от 18.03.1986 г. и ТКП 125–2008 «Надлежащая лабораторная практика», утвержденной постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь (№ 56 от 28.03.2008 г.).

Полученные цифровые данные обрабатывали при помощи общепринятых методов вариационной биологической статистики с использованием критерия Стьюдента. Статистическую значимость различий полученных данных в случае их параметрического распределения оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), используя тесты множественных сравнений Данна и Бонферрони, при этом результаты представляли в виде среднего арифметического и средней ошибки среднего арифметического ($\bar{X} \pm S_x$). Достоверность результатов учитывали при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В опытах на крысах и кроликах установлено, что направленность и характер изменений в процессах теплообмена, энергетического и пластического обеспечения организма, их гормональной и гуморальной регуляции при действии ЛПС зависят от состояния детоксикационной функции печени, выраженности эндотоксинемии. Показано, что в условиях действия в организме ЛПС в следовых концентрациях повышается, а при выраженной эндотоксинемии снижается активность процессов энергетического и пластического обеспечения организма, детоксикации, системы гипофиз–щитовидная железа [2–4, 21, 22]. Внутрибрюшинное введение крысам ($n = 12$) бактериального эндотоксина в дозе 5,0 мкг/кг приводит к медленному повышению температуры тела и слабо выраженной гипертермии. Температура тела через 120, 180, 240, 300 и 330 мин после инъекции эндотоксина повышалась на 1,3; 1,2; 1,8; 1,2 и 0,7 °C ($p < 0,001$) и составляла $38,9 \pm 0,11$; $38,8 \pm 0,12$; $39,4 \pm 0,10$; $38,8 \pm 0,13$ и $38,3 \pm 0,12$ °C соответственно. Введение в кровотоки кроликам ($n = 9$) ЛПС (0,5 мкг/кг) приводило к быстрому и значительному повышению ректальной температуры. Температура тела у животных через 30, 60, 120 и 180 мин после введения ЛПС возрастала на 0,6; 1,3; 1,6 и 1,2 °C ($p < 0,001$) и составляла $39,2 \pm 0,12$; $39,9 \pm 0,10$;

$40,2 \pm 0,11$ и $39,8 \pm 0,12$ °C соответственно. Развитие эндотоксиновой лихорадки у крыс и кроликов сопровождалось, наряду с повышением температуры тела, активацией детоксикационной функции печени, о чем свидетельствовало снижение ПНС, СТК и содержание СМ в плазме крови [2–4, 22].

Развитие эндотоксиновой лихорадки сопровождалось уменьшением в плазме крови концентрации общего белка, альбуминов, свободной аминокислоты аргинина и увеличением содержания α_1 -АТ и α_2 -МГ [23–25].

Установлено, что в выявленных изменениях важное значение имеет повышение содержания в крови ИЛ-6, но не ИЛ-1 β , а также повышение активности системы гипофиз–щитовидная железа [21, 26, 27]. В опытах на гипо- и гипертиреоидных животных нами обнаружено, что именно повышение концентрации трийодтиронина в крови имеет важное значение для активации термогенеза и процессов детоксикации [21, 27].

Опыты показали, что в условиях эндотоксиновой лихорадки повышается, а при выраженной эндотоксинемии снижается активность тиреотропной функции гипофиза и изменяется содержание в крови йодсодержащих гормонов щитовидной железы [21, 27], имеющих важное значение в процессах терморегуляции, детоксикации и адаптации к экстремальным условиям существования. Внутривенное введение крысам ($n = 7$) ЛПС (5,0 мкг/кг) приводило через 120 и 180 мин после инъекции к повышению на 32,1 % ($p < 0,05$) и 40,7 % ($p < 0,05$) уровня ТТГ в плазме крови. Содержание T_3 в крови животных снижалось на 33,3 % ($p < 0,05$), а концентрация T_4 повышалась на 24,2 % ($p < 0,05$) только на 180-й минуте лихорадки.

Эндотоксин в большой дозе (100 мг/кг у крыс и 10 мг/кг у кроликов) вызывал выраженную гипотермию. Снижение температуры тела было обусловлено угнетением процессов теплопродукции и усилением теплоотдачи. В условиях выраженной эндотоксинемии (о чем свидетельствовало значительное повышение уровня СМ в плазме крови, степени ее токсичности и ПНС) имели место значительное повышение уровня ИЛ-1 β , но не ИЛ-6 в крови, угнетение тиреотропной функции гипофиза, повышение уровня T_4 и снижение концентрации T_3 . Выявленные изменения свидетельствовали о том, что в условиях выраженной бактериальной эндотоксинемии и снижения температуры тела угнетаются функциональная активность печени, ее детоксикационная функция, а также процессы метаболизма йодсодержащих гормонов щитовидной железы. Полученные данные дали основание полагать, что бактериальный эндотоксин в малых дозах является неспецифическим мультипотентным активатором метаболических систем клетки, активатором макрофагов, детоксикационной функции печени, а его действие в больших дозах, сопровождающееся резким повышением уровня ИЛ-1 β в крови, приводит к плуриорганной недостаточности и угнетению процессов жизнедеятельности [2, 4, 26].

Складывалось впечатление, что температура тела, процессы терморегуляции, энергетического и пластического обеспечения организма зависят от выраженности эндотоксинемии. А, как известно, развитие последней зависит не только и не столько от поступления в кровоток избыточного количества эндотоксинов, сколько от недостаточности детоксикационной функции печени и антиэндотоксиновой защиты. Подтверждение этому было получено в опытах с введением ЛПС животным с функциональной недостаточностью печени, ее детоксикационной и эндотоксинобезвреживающей функцией [4, 22, 26].

Выявлено, что в условиях острого токсического поражения печени, вызванного как одно-, так и трехкратным интрагастральным введением животным масляного раствора (1 : 1) CCl_4 (5,0 мл/кг), угнетаются процессы теплообмена, детоксикации, снижается температура тела и развивается стойкая и выраженная гипотермия [4, 22, 26]. Установлено, что развитие гипотермии в условиях поражения печени CCl_4 сопровождается также выраженным угнетением системы гипофиз–щитовидная железа, процессов дейодирования йодсодержащих гормонов. В этих условиях отмечалось понижение концентрации ИЛ-6 и повышение уровня ИЛ-1 β в крови [26].

С учетом того, что КК играют важную роль в инактивации эндотоксинов бактериального происхождения и образовании цитокинов, участвующих в регуляции температуры тела [7, 9], сделано предположение, что в выявленных изменениях температуры тела, тиреоидного статуса организма в условиях поражения печени CCl_4 могут иметь значение и КК.

Обнаружено, что действие в организме селективного ингибитора КК $GdCl_3$ (10 мкг/кг) [9] сопровождается активацией энергетических процессов в печени, процессов химической терморегуляции, повышением активности системы гипофиз–щитовидная железа, снижением концентрации ИЛ-1 β и ИЛ-6 и повышением температуры тела [26].

В опытах на крысах и кроликах установлено, что в условиях острого токсического поражения печени CCl_4 пиритической реакции на эндотоксин не возникает. Опыты также показали, что в зависимости от функционального состояния печени, ее детоксикационной функции действие ЛПС в одной и той же дозе может привести к повышению температуры тела, не оказывая на нее влияния или вызывать гипотермию [4, 22, 23]. Установлено, что действие бактериального эндотоксина в условиях предварительной затравки животного CCl_4 усугубляет нарушения в системе гипофиз–щитовидная железа, вызываемые гепатотропным ядом, и сопровождается значительным снижением концентрации α_1 -антитрипсина в крови [21, 23, 27].

Экспериментально вызванное угнетение $GdCl_3$ КК способствовало повышению активности системы гипофиз–щитовидная железа на действие эндотоксина и не отразилось на развитии эндотоксиновой лихорадки [26].

Известно, что конверсия тетраiodтиронина в трийодтиронин, происходящая в основном в печени, – одно из ведущих звеньев метаболизма тиреоидных гормонов [28, 29]. В связи с изложенными выше данными представляло интерес выяснить влияние гипертиреоза на состояние детоксикационной функции печени, теплообмен, процессы энергетического и пластического обеспечения организма у крыс при эндотоксиновой лихорадке.

Выявлено, что у гипертиреоидных крыс (ежедневное введение в течение 20 сут на 1%-м крахмальном растворе трийодтиронина гидрохлорида в дозе 30 мкг/кг) активируются процессы детоксикации и теплообразования и что развитие экспериментального гипертиреоза достоверно не сказывается на скорости подъема температуры тела при действии эндотоксина [21]. Необходимо отметить, что в механизмах выявленных изменений детоксикационной функции печени и температуры тела при действии бактериального эндотоксина наряду с йодсодержащими гормонами щитовидной железы, по-видимому, может иметь важное значение и продуцируемый КК ИЛ-6. Его уровень в плазме крови после введения эндотоксина повышался, а в условиях токсического поражения печени снижался [26].

В специальной серии исследований с целью уточнения роли КК в механизмах реализации гипертермического действия T_3 у крыс нами изучено влияние трийодтиронина гидрохлорида на температуру тела и процессы детоксикации в условиях депрессии функции КК $GdCl_3$. Получены убедительные доказательства того, что угнетение КК $GdCl_3$ препятствует развитию характерных изменений детоксикационной функции печени и температуры тела на действие экзогенного T_3 . Эти данные дали основание заключить, что КК участвуют в изменениях детоксикационной функции печени и температуры тела, индуцированных введением в организм T_3 [26].

Следовательно, изменения теплообмена у крыс и кроликов в условиях угнетения детоксикационной функции печени CCl_4 и ее эндотоксинобезвреживающей функции $GdCl_3$, по-видимому, в значительной степени обусловлены сдвигами содержания T_3 и ИЛ-6 в крови. Гипотермия и угнетение детоксикационной функции печени при ее поражении CCl_4 сопровождаются понижением активности системы гипофиз–щитовидная железа и содержания ИЛ-6 в крови, а развитие гипертермии и активация процессов детоксикации в условиях депрессии КК $GdCl_3$ – их повышением [26].

Полученные данные свидетельствуют о том, что состояние печени, ее детоксикационной и эндотоксинобезвреживающей функции определяет характер формирования вегетативных, в частности терморегуляторных, реакций организма при действии бактериального эндотоксина. Учитывая, что в условиях эндотоксиновой лихорадки в плазме крови животных повышается активность ингибиторов протеиназ и содержание ИЛ-6, в то время как снижение их уровня имеет место при поражении печени CCl_4 , сопровождающемся гипотермией, и что ингибиторы протеиназ играют важную роль в процессах образования и деградации пептидов [30], можно предположить, что ингибиторы протеиназ крови играют роль в процессах детоксикации и терморегуляции при эндотоксиновой лихорадке.

Опыты показали, что введение в кровотоки α_1 -АТ приводит к стойкой и длительной гипертермии [24]. Также установлено, что действие в организме α_1 -АТ сопровождается повышением активности детоксикационной функции печени и системы гипофиз–щитовидная железа [23, 25].

Результаты исследований свидетельствовали о том, что изменения теплообмена, энергетического и пластического обеспечения организма в условиях эндотоксинемии в значительной степени обусловлены сдвигами содержания T_3 , α_1 -АТ и ИЛ-6 в крови, определяющими во многом активность процессов детоксикации и терморегуляции. Все это позволило заключить, что ингибиторы протеиназ и ИЛ-6 играют важную роль в поддержании температурного гомеостаза, формировании вегетативных реакций организма при бактериальной эндотоксинемии, а увеличение их содержания в крови является ключевым фактором патогенеза эндотоксической лихорадки. Система протеолиза и эндогенных ингибиторов протеиназ, активность которой во многом определяется функциональным состоянием печени, влияет на баланс нейромедиаторов и нейромодуляторов в центрах регуляции вегетативных функций и, в частности, терморегуляции. Очевидно, что эта система может из фактора регуляции стать фактором патогенеза.

Нами установлено, что способность печени выполнять свои обезвреживающие функции определяет характер формирования вегетативных реакций организма на действие ЛПС. Выявлено, что изменения вегетативных функций организма и температуры тела при бактериальной эндотоксинемии являются следствием изменения активности гепатоцитов и КК и обусловлены сдвигами активности ряда регуляторных нейромедиаторных систем мозга. Обнаружено, что система протеолитических ферментов и их ингибиторов, активность которой во многом определяется процессами их образования в печени, определяя баланс нейромедиаторов и нейромодуляторов в центрах регуляции вегетативных функций и, в частности, терморегуляции, может из фактора регуляции стать фактором патогенеза, т. е. может стать болезнетворным, а не регуляторным фактором [2, 3, 23, 25].

Выявлено, что в развитии сдвигов в эффекторных процессах, гуморальных и гормональных механизмах регуляции теплообмена при бактериальной эндотоксинемии, сопровождающейся эндотоксической лихорадкой, значительная роль принадлежит снижению активности центральных адренореактивных систем и, в частности, α -адренореактивных систем гипоталамической области мозга [31, 32], обусловленному сдвигами в работе центральных пептидергических механизмов, проявляющимися угнетением ренин-ангиотензиновой системы [33–35], растворимых форм нейтральных пептидгидролаз [36–38] и повышением содержания β -эндорфина в гипоталамусе и ПГЕ₂ в ликворе [39, 40].

Также обнаружено, что неоднозначная направленность и характер изменений в процессах теплообмена, энергетического и пластического обеспечения организма, их нейромедиаторной, гормональной и гуморальной регуляции в условиях развития эндотоксинемии, зависящие от ее выраженности, во многом обусловлены также снижением уровня аргинина в плазме крови и ликворе [2–4, 41]. В условиях эндотоксической лихорадки, через 120 мин после инъекции ЛПС, в плазме крови крыс ($n = 7$) содержание аминокислоты аргинина снижалось на 32,4 % ($p < 0,02$) и составляло $163,5 \pm 12,96$ мкмоль/л. Опыты, выполненные на ненаркотизированных кроликах, показали, что введение в кровотоки ЛПС приводит к снижению (через 60 мин после инъекции) содержания свободной аминокислоты аргинина как в плазме крови (с $264 \pm 16,4$ до $115 \pm 23,5$ мкмоль/л, $p < 0,05$), так и в спинномозговой жидкости (с $44,7 \pm 4,5$ до $11,2 \pm 6,3$ мкмоль/л, $p < 0,05$).

Известно, что недостаток или чрезмерное содержание отдельных аминокислот в крови приводит к нарушению функций нервной системы. Выявлено, что L-аргинин, уровень которого снижается в плазме крови и ликворе при бактериальной эндотоксинемии, после его введения в кровотоки или желудочки мозга оказывает выраженное антипиретическое действие в условиях бактериальной эндотоксинемии, сопровождающейся лихорадочной реакцией [4, 41, 42].

Установлено, что введение L-аргинина солянокислого в желудочки мозга кроликам в дозе 100 мкг на животное или в кровотоки в дозе 20 мг/кг в условиях развивающейся лихорадки (через 60 мин после внутривенного введения ЛПС в дозе 0,5 мкг/кг) приводит к снижению температуры тела (рис. 1). Антипиретический эффект L-аргинина солянокислого сопровождался угнетением

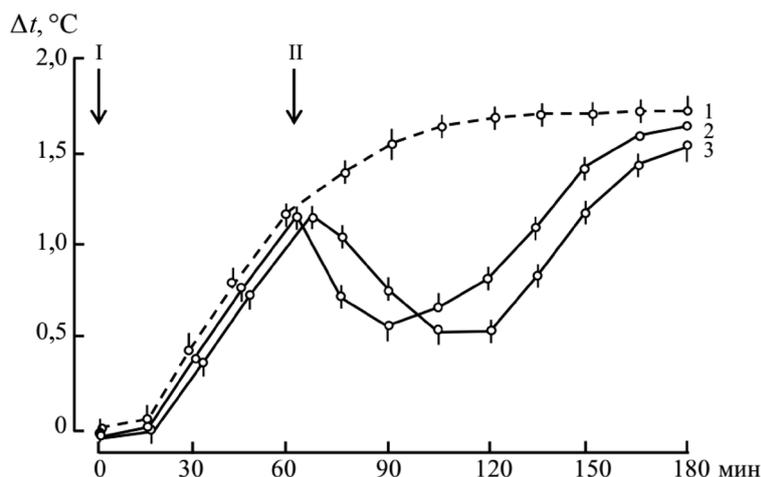


Рис. 1. Изменение температуры тела у кроликов под влиянием аргинина солянокислого в условиях эндотоксикозной лихорадки: 1 – ЛПС + бидист. вода, $n = 20$; 2 – ЛПС + аргинин-НСl (100 мкг в желудочки мозга), $n = 10$; 3 – ЛПС + аргинин-НСl (20 мг/кг внутривенно), $n = 16$, где n – число опытов. I (стрелка) – момент внутривенного введения ЛПС (0,5 мкг/кг), II (стрелка) – момент введения в желудочки мозга или в кровотоки препарата или бидист. воды (в контроле)

Fig. 1. Changes in body temperature in rabbits under the influence of arginine hydrochloride in conditions of endotoxin fever: 1 – LPS + bidistilled water ($n = 20$); 2 – LPS + arginine-HCl (100 micrograms into the ventricles of the brain, $n = 10$); 3 – LPS + arginine-HCl (20 mg/kg intravenously, $n = 16$), where n is the number of experiments. I (arrow) is the moment of intravenous administration of LPS (0.5 mcg/kg), II (arrow) is the moment of injection of the drug or bidistilled water (under control) into the ventricles of the brain or into the bloodstream

теплопродукции (снижение частоты сердечных сокращений, угнетение липолиза и т. д.) и усилением теплоотдачи (полипное, вазодилатация поверхностных сосудов).

В серии исследований, проведенных с целью выяснения центральных механизмов антипиретического действия аминокислоты аргинина, нами установлено, что, несмотря на то что содержание и скорость оборота НА в гипоталамусе после введения в желудочки мозга крыс аргинина солянокислого в дозе 100 мкг достоверно не изменяются по сравнению с таковыми в контроле, хемореактивные свойства терморегуляторных структур мозга меняются. Это проявляется в изменении выраженности и длительности терморегуляторных эффектов центрального действия НА и ацетилхолина [2, 3, 41–43].

В опытах на крысах установлено, что центральное действие 1-НА в дозе 10 мкг в условиях предварительного (за 15 мин) введения в желудочки мозга L-аргинина солянокислого в дозе 100 мкг на животное оказывает более выраженное и более продолжительное понижение температуры тела по сравнению с контролем, в то время как длительность и выраженность гипотермического эффекта от введения в желудочки мозга ацетилхолина (2,5 мкг) с эзерином (5 мкг) уменьшались (рис. 2) [2, 3, 41–43].

Были основания полагать, что неоднозначная направленность и характер изменений в процессах теплообмена, энергетического и пластического обеспечения организма, их нейромедиаторного, гормонального и гуморального обеспечения в условиях развития эндотоксинемии зависят от ее выраженности и во многом обусловлены изменением холино- и адренореактивных свойств церебральных нейронов [2–4, 41].

В специальной серии исследований установлено, что аргинин солянокислый в дозе 100 мкг при введении в желудочки мозга стимулирует увеличение импульсной активности теплочувствительных нейронов переднего гипоталамуса у кроликов, вызываемое повышением температуры мозга при нагревании тела животного. Введение в желудочки мозга кроликам L-аргинина солянокислого (100 мкг) при температуре мозга 35 °C вызывало значительное повышение (до 186,2 %) частоты импульсации всех 8 изученных нейронов [41–43].

Полученные данные дали основание полагать, что в основе одного из механизмов жаропонижающего действия аргинина лежит изменение адрено- и холинореактивных свойств церебральных

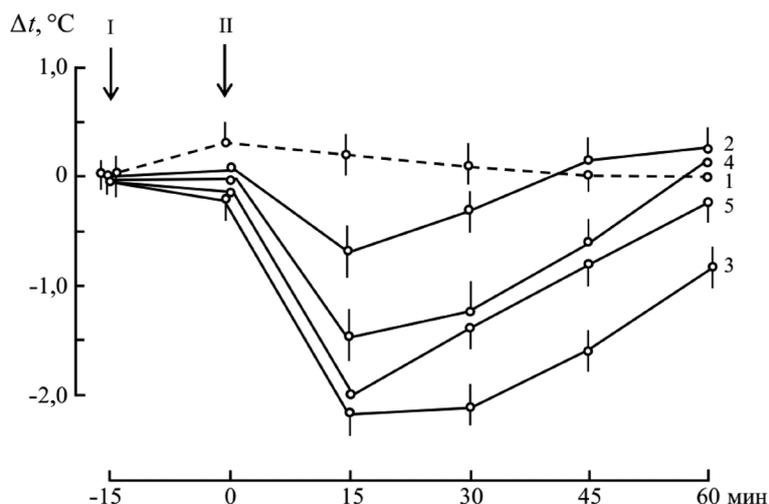


Рис. 2. Изменение температуры тела у крыс под влиянием центрального действия нейромедиаторов в условиях предварительного введения в желудочки мозга аргинина солянокислого: 1 – аргинин-НСl + бидист. вода, $n = 8$; 2 – бидист. вода + норадреналин (10 мкг), $n = 9$; 3 – бидист. вода + ацетилхолин (2,5 мкг) с эзерин (5 мкг), $n = 8$; 4 – аргинин-НСl + норадреналин (10 мкг), $n = 9$; 5 – аргинин-НСl + ацетилхолин (2,5 мкг) с эзерин (5 мкг), $n = 9$, где n – число животных в опыте. I (стрелка) – момент введения в желудочки мозга аргинина-НСl (100 мкг) или бидист. воды (в контроле), II (стрелка) – момент введения в желудочки мозга нейромедиаторов или бидист. воды (в контроле)

Fig. 2. Changes in body temperature in rats under the influence of the central action of neurotransmitters under conditions of preliminary injection of arginine hydrochloride into the ventricles of the brain: 1 – arginine-HCl + bidistilled water, $n = 8$; 2 – bidistilled water + norepinephrine (10 micrograms), $n = 9$; 3 – bidistilled water + acetylcholine (2.5 mcg) with ezerin (5 mcg), $n = 8$; 4 – arginine-HCl + norepinephrine (10 mcg), $n = 9$; 5 – arginine-HCl + acetylcholine (2.5 mcg) with ezerin (5 mcg), $n = 9$, where n is the number animals in the experience. I (arrow) – the moment of injection arginine-HCl (100 mcg) or bidistilled water (under control) into the ventricles of the brain, II (arrow) – the moment of introduction of neurotransmitters or bidistilled water (under control) into the ventricles of the brain

нейронов и, в частности, повышение чувствительности адренорецепторов мозга к НА. Учитывая, что в самих нейронах преоптической области переднего гипоталамуса прямая тепловая рецепция преобладает над холодной [44], а также то, что активность теплочувствительных нейронов переднего гипоталамуса играет ведущую роль в центральных, а следовательно, и в пусковых механизмах теплоотдачи, обеспечивающих понижение температуры тела, представляло интерес изучить влияние L-аргинина на активность теплочувствительных нейронов медиальной преоптической области переднего гипоталамуса у кроликов.

С целью выяснения вопроса, обусловлен ли антипиретический эффект L-аргинина солянокислого при его центральном введении на высоте эндотоксической лихорадки действием аминокислоты на гипоталамические центры регуляции вегетативных функций и центры терморегуляции в частности, нами изучено распределение радиоактивности между кровью, ликвором и тканями терморегуляторных структур мозга в условиях эндотоксической лихорадки после введения в кровотоки меченного по углероду аргинина солянокислого. Результаты опытов показали, что через 30 мин после внутривенного введения кроликам ^{14}C -аргинина солянокислого (25 мкКи/кг) на высоте эндотоксической лихорадки (через 60 мин после инъекции ЛПС) уровень радиоактивности в плазме крови по сравнению с таковым у животных контрольной группы понижается (на 28,9 %, $n = 8$, $p < 0,05$), а в спинномозговой жидкости и ткани гипоталамуса повышается (до 253 %, $n = 7$, $p < 0,02$, и 150 %, $n = 8$, $p < 0,05$ соответственно).

Были основания полагать, что в условиях бактериальной эндотоксинемии, сопровождающейся эндотоксической лихорадкой, идет усиленная утилизация из крови свободного аргинина тканями гипоталамуса, т. е. ведущей терморегуляторной структурой мозга и центром регуляции вегетативной функции организма.

Учитывая, что L-аргинин является основным источником образования NO [45, 46] и что гидролитическое расщепление аргинина аргиназой определяет уровень в крови и тканях свободного аргинина, имеющего важное значение в процессах терморегуляции и детоксикации [46, 47],

изучены особенности изменения температуры тела и процессов детоксикации после внутривенного введения ЛПС в условиях депрессии аргиназы печени как *por* NOHA, так и L-валином. Установлено, что в условиях эндотоксической лихорадки повышается активность аргиназы печени, снижаются уровни аминокислоты аргинина и валина и повышается содержание $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ (конечных продуктов дегградации NO) в плазме крови [4, 48, 49]. Выявлено, что депрессия аргиназы печени в условиях эндотоксической лихорадки препятствует активации детоксикационной функции печени и повышению температуры тела [48, 49].

Заключение. Полученные данные дали основание полагать следующее:

изменения в аппарате нервной, гормональной и гуморальной регуляции процессов поддержания температурного гомеостаза при недостаточности детоксикационной функции печени и развитии эндотоксинемии зависят от степени ее выраженности, а также от сопровождающего ее нейромедиаторного, гормонального и гуморального дисбаланса, имеющего значение для обеспечения взаимодействия различных органов и систем, формирования различных состояний организма;

неоднозначная направленность и характер изменений в процессах поддержания температурного гомеостаза (теплообмена, энергетического и пластического обеспечения организма), их нейромедиаторного, гормонального и гуморального обеспечения в условиях недостаточности детоксикационной функции печени и развития эндотоксинемии во многом обусловлены изменением свойств церебральных нейронов, в частности холино- и адренореактивных свойств нейронов гипоталамической области мозга, вызванных поступлением в структуры гипоталамуса аргинина из плазмы крови и ликвора.

Проведение исследований для изучения детоксикационной функции печени, возникновения дисрегуляционной патологии вследствие интоксикации бактериальными токсинами является весьма актуальным и перспективным направлением. Такие исследования имеют важное значение для познания механизмов поддержания гомеостаза и жизнедеятельности при различных состояниях, сопровождающихся эндотоксинемией, для понимания общих закономерностей реактивности, формирования представления о системных механизмах приспособления и восстановления, возмещения утраченных функций, а также для решения прикладных задач в плане повышения резистентности организма, действия болезнетворных факторов и обеспечения адаптации жизненно важных систем организма к постоянно изменяющимся условиям внешней и внутренней среды. Это определяет новые возможности для профилактики и лечения заболеваний человека и животных.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Яковлев, М. Ю. Системная эндотоксинемия. Гомеостаз и общая патология / М. Ю. Яковлев. – М.: Наука, 2021. – 184 с.
2. Висмонт, Ф. И. Роль эндотоксинемии в дисрегуляционной патологии / Ф. И. Висмонт // *Здравоохранение*. – 2012. – № 1. – С. 17–21.
3. Висмонт, Ф. И. Эндотоксинемия, дисрегуляция и формирование предболезни / Ф. И. Висмонт // *Весті НАН Беларусі. Серыя медыцынскіх навук*. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 7–16.
4. Висмонт, Ф. И. Значимость детоксикационной функции печени и эндотоксинемии в возникновении дисрегуляции и формировании предболезни / Ф. И. Висмонт // *Клиническая патофизиология*. – 2024. – Т. 30, № S2. – С. 29.
5. Крыжановский, Г. Н. Дисрегуляционная патология / Г. Н. Крыжановский // *Дисрегуляционная патология / И. Г. Акмаев, В. В. Александрин, П. Н. Александров [и др.]; под ред. Г. Н. Крыжановского*. – М., 2002. – Гл. 1. – С. 18–78.
6. Акмаев, И. Г. Физиология регуляторных систем и дисрегуляторная патология / И. Г. Акмаев // *Дисрегуляционная патология / Г. Н. Акмаев, В. В. Александрин, П. Н. Александров [и др.]; под ред. Г. Н. Крыжановского*. – М., 2002. – Гл. 2. – С. 79–96.
7. Маянский, Д. Н. Клетки Купфера и патология печени / Д. Н. Маянский // *Патологическая физиология и экспериментальная медицина*. – 1985. – Т. 29, № 4. – С. 80–86.
8. О нормах кормления лабораторных животных и продуцентов: приказ М-ва здравоохранения СССР от 10 марта 1966 г., № 163 // Библиотека нормативно-правовых актов Союза Советских Социалистических Республик. – URL: https://www.libussr.ru/doc_ussr/usr_6382.htm (дата обращения: 20.01.2025).
9. Blokade of Kupffer cells prevents the belrile and preoptic prostaglandin E2 responses to intravenous lipopolysaccharide in guinea pigs / E. Sehic, W. C. Hunter, A. L. Ungar, C. M. Blatteis // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 1997. – Vol. 813, N 1. – P. 448–452. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1997.tb51732.x>

10. Елизарова, О. Н. Определение пороговых доз промышленных ядов при пероральном введении / О. Н. Елизарова. – М.: Медгиз, 1962. – 174 с.
11. Авторское свидетельство SU 1520445 A1. Способ определения веществ группы средних молекул в биологических жидкостях: заявлено 02.11.1987: опубл. 07.11.1989 / Моин В. М., Николайчик В. В., Кирковский В. В., Лобачева Г. А., Мазур Л. И. – 2 с.
12. Авторское свидетельство SU 1146570 A1. Способ определения токсичности биологических жидкостей: заявлено 23.06.1982: опубл. 23.03.1985 / Радькова О. А., Бояринов Г. А., Балишина И. Н., Крылов К. В. – 2 с.
13. Парк, Д. В. Биохимия чужеродных соединений / Д. В. Парк. – М.: Медицина, 1973. – 287 с.
14. Sawyer, C. H. The rabbit diencephalon in stereotaxic coordinates / C. H. Sawyer, J. W. Everett, J. D. Green // *Journal of Comparative Neurology*. – 1954. – Vol. 101, N 3. – P. 801–824. <https://doi.org/10.1002/cne.901010307>
15. Geyer, J. W. Rapid method for determination of arginase activity in tissue homogenates / J. W. Geyer, D. Dabich // *Analytical Biochemistry*. – 1971. – Vol. 39, N 2. – P. 412–417. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(71\)90431-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(71)90431-3)
16. Moshage, H. Cytokines and the hepatic acute phase response / H. Moshage // *Pathology*. – 1997. – Vol. 181, N 3. – P. 257–266. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9896\(199703\)181:3<257::aid-path756>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9896(199703)181:3<257::aid-path756>3.0.co;2-u)
17. Iversen, L. L. Regional studies of catecholamines in the rat brain. II. Rate of turnover catecholamines in various brain regions / L. L. Iversen, J. Glowinski // *Journal of Neurochemistry*. – 1966. – Vol. 13, N 8. – P. 661–669. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1966.tb09874.x>
18. Путилина, Ф. Е. Активность некоторых дегидрогеназ цикла Кребса в мозгу, печени и почках / Ф. Е. Путилина, Н. Д. Ещенко // *Вестник Ленинградского университета. Серия Биология*. – 1969. – Вып. 4, № 21. – С. 74–78.
19. Малюк, В. И. Определение цитохром-с-оксидазы в митохондриях животных тканей / В. И. Малюк // *Вопросы медицинской химии*. – 1965. – Т. 11, вып. 4. – С. 88–91.
20. Laverty, R. The fluorometric assay of catecholamines and related compounds / R. Laverty, K. Taylor // *Analytical Biochemistry*. – 1968. – Vol. 22, N 2. – P. 269–279. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(68\)90316-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(68)90316-3)
21. Висмонт, Ф. И. Роль эндотоксемии в формировании тиреоидного статуса организма и терморегуляции / Ф. И. Висмонт // *Здравоохранение*. – 2011. – № 9. – С. 26–29.
22. Шуст, О. Г. Роль функциональной недостаточности печени в патогенезе эндотоксической лихорадки / О. Г. Шуст, Ф. И. Висмонт // *Здравоохранение*. – 2000. – № 8. – С. 23–25.
23. Висмонт, Ф. И. Роль детоксикационной функции печени и α_1 -антитрипсина крови в механизмах развития эндотоксической лихорадки / Ф. И. Висмонт, О. Г. Шуст // *Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыкабіялагічных навук*. – 2001. – № 1. – С. 41–48.
24. Висмонт, Ф. И. Гипертермический эффект ингибитора трипсина у крыс и кроликов / Ф. И. Висмонт, В. Н. Гурин // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 1985. – Т. 100, № 11. – С. 543–544.
25. Висмонт, Ф. И. Роль клеток Купфера и α_1 -антитрипсина плазмы крови в регуляции детоксикационной функции печени, формировании тиреоидного статуса организма и терморегуляции при бактериальной эндотоксемии / Ф. И. Висмонт, М. А. Глебов // *Медицинский журнал*. – 2013. – № 4. – С. 54–57.
26. Висмонт, Ф. И. Участие клеток Купфера и гепатоцитов в формировании терморегуляторных реакций организма на действие эндотоксина / Ф. И. Висмонт, К. Н. Грищенко // *Здравоохранение*. – 2001. – № 8. – С. 29–30.
27. Висмонт, Ф. И. Роль детоксикационной функции печени в формировании тиреоидного статуса организма и терморегуляции / Ф. И. Висмонт, М. А. Глебов // *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. – 2013. – № 2. – С. 61–65.
28. Туракулов, Я. Х. Активность конверсии тироксина в трийодтиронин в печени и почках крыс / Я. Х. Туракулов, Т. П. Ташкоджаева, Г. М. Артыкбаева // *Проблемы эндокринологии*. – 1991. – Т. 37, № 4. – С. 44–46.
29. Greg Kelly, N. D. Peripheral metabolism of thyroid hormones: A review / N. D. Greg Kelly // *Alternative Medicine Review*. – 2000. – Vol. 5, N 4. – P. 306–333.
30. Гурин, А. В. Ингибиторы протеиназ и цитокины крови в механизмах гипертермии при стрессе / А. В. Гурин. – Минск: Технопринт, 2003. – 124 с.
31. Висмонт, Ф. И. Роль центральных адренореактивных систем в регуляции липидного обмена у животных в условиях перегревания и простагландиновой лихорадки / Ф. И. Висмонт // *Здравоохранение Белоруссии*. – 1981. – № 2. – С. 61–62.
32. Висмонт, Ф. И. О роли центральных адренореактивных систем в механизмах антипиретического действия акупунктуры при эндотоксической лихорадке у кроликов / Ф. И. Висмонт, Е. А. Третьякович // *Медицинский журнал*. – 2007. – № 3. – С. 45–47.
33. Vismont, F. I. Angiotensin II as a factor of endogenous antipyresis in rats and rabbits / F. I. Vismont // *Thermoregulation and temperature adaptation* / ed. V. N. Gourine. – Minsk, 1995. – P. 73–78.
34. Висмонт, Ф. И. Об участии ангиотензина II в механизмах регуляции функциональной активности α -адренореактивных систем гипоталамической области мозга и температуры тела у крыс и кроликов / Ф. И. Висмонт // *Физиология и биохимия медиаторных процессов: тез. докл. V всесоюз. конф., посвящ. 90-летию со дня рождения акад. АН АрмССР, чл.-корр. АН СССР Х. С. Коштоянца, Москва, окт. 1990 г. / Отд.-ние физиологии АН СССР [и др.]*. – М., 1990. – С. 57.
35. Висмонт, Ф. И. О роли ренин-ангиотензиновой системы мозга в центральных механизмах терморегуляции при пирогеналовой лихорадке / Ф. И. Висмонт // *Система терморегуляции при адаптации организма к факторам среды: тез. докл. Всесоюз. конф., посвящ. памяти проф. А. Д. Слонима, 18–20 сент. 1990 г.: в 2 т. / редкол.: М. А. Якименко (отв. ред.) [и др.]*. – Новосибирск, 1990. – Т. 2. – С. 273–274.

36. Висмонт, Ф. И. Об участии пептигидролаз мозга в центральных механизмах терморегуляции при перегревании и пирогеналивой лихорадке / Ф. И. Висмонт // Нейропептиды и терморегуляция: материалы Междунар. симп. по проблемам управления и биоэнергетики процессов терморегуляции, Минск, 15–17 мая 1988 г. / под ред. В. Н. Гурина. – Минск, 1990. – С. 50–66.
37. Висмонт, Ф. И. О регуляторной и патогенетической роли системы протеолиза и эндогенных ингибиторов протеиназ в центральных механизмах терморегуляции / Ф. И. Висмонт // Девятый съезд Белорусского общества физиологов, Минск, 5–6 сентября 1996 г.: тез. докл. / Ин-т физиологии Акад. наук Беларуси; ред. совет: В. Н. Калюнов (пред.) [и др.]. – Минск, 1996. – С. 15.
38. Висмонт, Ф. И. О регуляторной роли пептигидролаз мозга и эндогенных ингибиторов протеиназ в центральных процессах терморегуляции / Ф. И. Висмонт, О. Г. Шуст // Роль нейромедиаторов и регуляторных пептидов в процессах жизнедеятельности: материалы конф., посвящ. 150-летию со дня рождения И. П. Павлова / Белорус. о-во физиологов, Ин-т физиологии НАН Беларуси; науч. ред. В. Н. Гурин [и др.]. – Минск, 1999. – С. 37–38.
39. Висмонт, Ф. И. О роли β -эндорфина гипоталамической области мозга в центральных адренергических механизмах теплообмена при бактериальной эндотоксинемии / Ф. И. Висмонт // XI съезд Белорусского общества физиологов (Минск, 21–22 сентября 2006 г.): тез. докл. / Бел. о-во физиологов [и др.]; ред. совет: В. Н. Гурин [и др.]. – Минск, 2006. – С. 20.
40. Гурин, В. Н. О роли нейропептидов в центральных механизмах терморегуляции / В. Н. Гурин, Ф. И. Висмонт, Ю. Б. Елкин // Физиологически активные пептиды: сб. науч. тр. / Науч. центр. биол. исслед. АН СССР; ред.: А. Ю. Буданцев, В. В. Шерстнев. – Пушкино, 1988. – С. 88–98.
41. Висмонт, Ф. И. К механизму формирования нейромедиаторной дисрегуляции в центральных структурах регуляции температуры тела при бактериальной эндотоксинемии / Ф. И. Висмонт, А. Ф. Висмонт // Медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 27–30.
42. Висмонт, Ф. И. Нейрохимические механизмы антипиретического действия L-аргинина в условиях экспериментальной лихорадки / Ф. И. Висмонт, Ю. Н. Степаненко // Весті Акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук. – 1997. – № 2. – С. 102–106.
43. Висмонт, Ф. И. Формирование «установочного» уровня регуляции температуры тела при эндотоксической лихорадке / Ф. И. Висмонт, А. Ф. Висмонт // Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 28–37.
44. Gordon, C. J. Integration in central processing in temperature regulation / C. J. Gordon, J. E. Heath // Annual Review of Physiology. – 1986. – Vol. 48. – P. 595–612. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.48.1.595>
45. Тэйлор, Б. С. Индуцибельная синтаза оксида азота в печени: регуляция и функции / Б. С. Тэйлор, Л. Х. Аларсон, Т. Р. Библиар // Биохимия. – 1998. – Т. 63, № 7. – С. 905–923.
46. Scibior, D. Arginina-metabolizm i funkcje w organizmie człowieka / D. Scibior, H. Czeczot // Postępy higieny i medycyny doświadczalnej. – 2004. – Vol. 58. – P. 321–332.
47. Gerstberger, R. Nitric oxide and body temperature control / R. Gerstberger // Journal of Physiological Sciences. – 1999. – Vol. 14, N 1. – P. 30–36. <https://doi.org/10.1152/physiologyonline.1999.14.1.30>
48. Лобанова, В. В. Об участии L-аргинин-NO системы в механизме антипиретического действия L-валина в условиях эндотоксической лихорадки / В. В. Лобанова, Ф. И. Висмонт // Военная медицина. – 2015. – № 4. – С. 105–107.
49. Лобанова, В. В. Об участии аргиназы печени в изменениях активности L-аргинин-NO системы, процессов детоксикации и температуры тела при бактериальной эндотоксинемии / В. В. Лобанова, Ф. И. Висмонт // Медицинский журнал. – 2014. – № 4. – С. 75–79.

References

1. Yakovlev M. Yu. *Systemic endotoxemia. Homeostasis and general pathology*. Moscow, Nauka Publ., 2021. 184 p. (in Russian).
2. Vismont F. I. Endotoxemia role in dysregulation pathologies. *Zdravookhranenie* [Healthcare], 2012, no. 1, pp. 17–21 (in Russian).
3. Vismont F. I. Endotoxemia, dysregulation and the pre-illness formation. *Vestsi Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 7–16 (in Russian).
4. Vismont F. I. The importance of the liver detoxication function and endotoxemia in the occurrence of dysregulation and the formation of pre-disease. *Klinicheskaya patofiziologiya = Clinical pathophysiology*, 2024, vol. 30 (suppl.), no. S2, p. 29 (in Russian).
5. Kryzhanovskii G. N. *Dysregulation pathology*. Moscow, 2002, pp. 18–78 (in Russian).
6. Akmaev I. G. *Physiology of regulatory systems and dysregulatory pathology*. Moscow, 2002, pp. 79–96 (in Russian).
7. Mayanskii D. N. Kupffer cells and liver pathology. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya* [Pathological physiology and experimental medicine], 1985, vol. 29, no. 4, pp. 80–86 (in Russian).
8. On the norms of feeding laboratory animals and producers: order of the USSR Ministry of Health on March 10, 1966, No. 163. *Library of legal acts of the Union of Soviet Socialist Republics*. Available at: https://www.libussr.ru/doc_ussr/usr_6382.htm (accessed 20.01.2025) (in Russian).

9. Sehice E., Hunter W. S., Ungar A. L., Blatteis C. M. Blockade of Kupffer cells prevents the febrile and prooptic prostaglandin E2 responses to intravenous lipopolysaccharide in guinea pigs. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1997, vol. 813, no. 1, pp. 448–452. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1997.tb51732.x>
10. Elizarova O. N. *Determination of threshold doses of industrial poisons upon oral administration*. Moscow, Medgiz Publ., 1962. 174 p. (in Russian).
11. Moin V. M., Nikolaichik V. V., Kirkovskii V. V., Lobacheva G. A., Mazur L. I. *Method of determining substances belonging to the group of mean molecules in biological liquids*. Patent USSR No. SU 1520445 A1, 1989. 2 p. (in Russian).
12. Rad'kova O. A., Boyarinov G. A., Balishina I. N., Krylov K. V. *Biological liquid toxicity determination method*. Patent USSR No. SU 1146570 A1, 1985. 2 p. (in Russian).
13. Park D. V. *Biochemistry of foreign compounds*. Moscow, Medicine Publ., 1973. 287 p.
14. Sawyer C. H., Everett J. W., Green J. D. The rabbit diencephalon in stereotaxic coordinates. *Journal of Comparative Neurology*, 1954, vol. 101, no. 3, pp. 801–824. <https://doi.org/10.1002/cne.901010307>
15. Geyer J. W., Dabich D. Rapid method for determination of arginase activity in tissue homogenates. *Analytical Biochemistry*, 1971, vol. 39, no. 2, pp. 412–417. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(71\)90431-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(71)90431-3)
16. Moshage H. Cytokines and the hepatic acute phase response. *Pathology*, 1997, vol. 181, no. 3, pp. 257–266. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9896\(199703\)181:3<257::aid-path756>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9896(199703)181:3<257::aid-path756>3.0.co;2-u)
17. Iversen L. L., Glowinski J. Regional studies of catecholamines in the rat brain. II. Rate of turnover catecholamines in various brain regions. *Journal of Neurochemistry*, 1966, vol. 13, no. 8, pp. 661–669. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1966.tb09874.x>
18. Putilina F. Ye., Eshchenko N. D. Activity of some dehydrogenases of the Krebs cycle in the brain, liver and kidneys. *Vestnik Leningradskogo universiteta. Seriya Biologiya* [Bulletin of Leningrad University. Series Biology], 1969, vol. 4, no. 21, pp. 74–78 (in Russian).
19. Malyuk V. I. Determination of cytochrome-c-oxidase in mitochondria of animal tissues. *Voprosy meditsinskoi khimii* [Issues of medical chemistry], 1965, vol. 11, no. 4, pp. 88–91 (in Russian).
20. Lavery R., Taylor K. The fluorometric assay of catecholamines and related compounds. *Journal of Analytical Biochemistry*, 1968, vol. 22, no. 2, pp. 269–279. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(68\)90316-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(68)90316-3)
21. Vismont F. I. The role of endotoxemia in the formation of the thyroid status of the body and thermoregulation. *Zdravookhranenie* [Healthcare], 2011, no. 9, pp. 26–29 (in Russian).
22. Shust O. G., Vismont F. I. On the role of functional liver failure in the pathogenesis of endotoxin fever. *Zdravookhranenie* [Healthcare], 2000, no. 8, pp. 23–25 (in Russian).
23. Vismont F. I., Shust O. G. The role of the liver detoxification function and blood α_1 -antitrypsin in the mechanisms of endotoxin fever development. *Vestsi Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medyka-biyalagichnykh navuk* [Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical and biological sciences series], 2001, no. 1, pp. 41–48 (in Russian).
24. Vismont F. I., Gurin V. N. Hyperthermic effect of trypsin inhibitor in rats and rabbits. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny* [Bulletin of experimental biology and medicine], 1985, vol. 100, no. 11, pp. 543–544 (in Russian).
25. Vismont F. I., Glebov M. A. The role of Kupffer cells and plasma α_1 -antitrypsin in the regulation of the liver detoxification function, the formation of thyroid status and thermoregulation in bacterial endotoxemia. *Meditsinskii zhurnal* [Medical journal], 2013, no. 4, pp. 54–57 (in Russian).
26. Vismont F. I., Grishchenko K. N. Participation of Kupffer cells and hepatocytes in the formation of thermoregulatory reactions of the body to the action of endotoxin. *Zdravookhranenie* [Healthcare], 2001, no. 8, pp. 29–30 (in Russian).
27. Vismont F. I., Glebov M. A. Role of the liver detoxification function in thyroid status formation and thermoregulation. *Mediko-biologicheskie problemy zhiznedeyatel'nosti* [Medical and biological problems of life activity], 2013, no. 10, pp. 61–65 (in Russian).
28. Turakulov Ya. Kh., Tashkodzhayeva T. P., Artykbayeva G. M. Activity of thyroxine conversion to triiodothyronine in the liver and kidneys of rats. *Problemy endokrinologii* [Problems of endocrinology], 1991, vol. 37, no. 4, pp. 44–46 (in Russian).
29. Greg Kelly N. D. Peripheral metabolism of thyroid hormones. *Alternative Medicine Review*, 2000, vol. 5, no. 4, pp. 306–333.
30. Gurin A. V. *Proteinase inhibitors and blood cytokines in the mechanisms of hyperthermia under stress*. Minsk, Tekhnoprint Publ., 2003. 124 p. (in Russian).
31. Vismont F. I. The role of central adrenoreactive systems in the regulation of lipid metabolism in animals under conditions of overheating and prostaglandin fever. *Zdravookhranenie Belorussii* [Healthcare in Belarus], 1981, no. 9, pp. 61–62 (in Russian).
32. Vismont F. I., Tret'yakovich E. A. On the role of central adrenoreactive systems in the mechanisms of antipyretic action of acupuncture in endotoxin fever in rabbits. *Meditsinskii zhurnal* [Medical journal], 2007, no. 3, pp. 45–47 (in Russian).
33. Vismont F. I. Angiotensin II as a factor of endogenous antipyresis in rats and rabbits. *Thermoregulation and temperature adaptation*. Minsk, 1995, pp. 73–78.
34. Vismont F. I. On the participation of angiotensin II in the mechanisms regulating the functional activity of α -adrenoreactive systems of the hypothalamic region of the brain and body temperature in rats and rabbits. *Fiziologiya i biokhimiya mediatornykh protsessov: tezisy dokladov V vsesoyuznoi konferentsii, posvyashchennoi 90-letiyu so dnya rozhdeniya akademika AN Armyanskoi SSR, chlena-korrespondenta AN SSSR Kh. S. Koshtoyantsa, Moskva, oktyabr' 1990 goda* [Physiology and biochemistry of mediator processes: abstracts of reports of the All-Union conference dedicated to the 90th anniversary of the birth of Academician of the Academy of Sciences of the Armenian SSR, Corresponding Member of the USSR Academy of Sciences Kh. S. Koshtoyants, Moscow, October 1990]. Moscow, 1990, p. 57 (in Russian).

35. Vismont F. I. On the role of the renin-angiotensin system of the brain in the central mechanisms of thermoregulation in pyrogenal fever. *Sistema termoregulyatsii pri adaptatsii organizma k faktoram srede: tezisy dokladov Vsesoyuznoi konferentsii, posvyashchennoi pamyati professora A. D. Slonima, 18–20 sentyabrya 1990 goda. Tom 2* [Thermoregulation system in the adaptation of the organism to environmental factors: abstracts of reports of the All-Union conference dedicated to the memory of Professor A. D. Slonim, September 18–20, 1990. Vol. 2]. Novosibirsk, 1990, pp. 273–274 (in Russian).
36. Vismont F. I. On the participation of brain peptide hydrolases in the central mechanisms of thermoregulation during overheating and pyrogenal fever. *Neuropeptidy i termoregulyatsiya: materialy Mezhdunarodnogo simpoziuma po problemam upravleniya i bioenergetiki protsessov termoregulyatsii, Minsk, 15–17 maya 1988 goda* [Neuropeptides and thermoregulation: Proceedings of the International symposium on problems of control and bioenergetics of thermoregulation processes, Minsk, May 15–17, 1988]. Minsk, 1990, pp. 50–66 (in Russian).
37. Vismont F. I. On the regulatory and pathogenetic role of the proteolysis system and endogenous proteinase inhibitors in the central mechanisms of thermoregulation. *Devyatyi s'ezd Belorusskogo obshchestva fiziologov, Minsk, 5–6 sentyabrya 1996 goda: tezisy dokladov* [Ninth congress of the Belarusian society of physiologists, Minsk, September 5–6, 1996: abstracts of reports]. Minsk, 1996, p. 15 (in Russian).
38. Vismont F. I., Shust O. G. On the regulatory role of brain peptide hydrolases and endogenous proteinase inhibitors in central thermoregulation processes. *Rol' neiromediatorov i regulatorynykh peptidov v protsessakh zhiznedeyatel'nosti: materialy konferentsii, posvyashchennoi 150-letiyu so dnya rozhdeniya I. P. Pavlova* [The role of neurotransmitters and regulatory peptides in life processes: Proceedings of the conference dedicated to the 150th anniversary of the birth of I. P. Pavlov]. Minsk, 1999, pp. 37–38 (in Russian).
39. Vismont F. I. On the role of β -endorphin of the hypothalamic region of the brain in the central adrenergic mechanisms of heat exchange in bacterial endotoxemia. *XI s'ezd Belorusskogo obshchestva fiziologov (Minsk, 21–22 sentyabrya 2006 goda): tezisy dokladov* [XI Congress of the Belarusian society of physiologists (Minsk, September 21–22, 2006): abstracts of reports]. Minsk, 2006, p. 20 (in Russian).
40. Gurin V. N., Vismont F. I., Elkin Yu. B. On the role of neuropeptides in the central mechanisms of thermoregulation. *Fiziologicheski aktivnye peptidy: sbornik nauchnykh trudov* [Physiologically active peptides: collection of scientific papers]. Pushchino, 1988, pp. 88–98 (in Russian).
41. Vismont F. I., Vismont A. F. To the mechanism of the neurotransmitter disregulation formation in the central structures of the body temperature regulation during bacterial endotoxemia. *Meditsinskii zhurnal* [Medical journal], 2011, no. 2, pp. 27–30 (in Russian).
42. Vismont F. I., Stepanenko N. N. Central neurochemical mechanisms of antipyretic action of L-arginine under endotoxin fever conditions. *Vesti Akademii navuk Belarusi. Seriya khimichnykh navuk* [Bulletin of the Academy of Sciences of Belarus. Chemical series], 1997, no. 2, pp. 102–106 (in Russian).
43. Vismont F. I., Vismont A. F. Formation of the “setpoint” level of body temperature regulation in endotoxin fever. *Vesti Natsyonal'noi akademii navuk Belarusi. Seriya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2020, vol. 11, no. 1, pp. 28–37 (in Russian).
44. Gordon C. J., Heath J. E. Integration in central processing in temperature regulation. *Annual Review of Physiology*, 1986, no. 48, pp. 595–612. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.48.1.595>
45. Taylor B. S., Alarcon L. H., Billiar T. R. Inducible nitric oxide synthase in the liver: regulation and function. *Biochemistry (Moscow)*, 1998, vol. 63, no. 7, pp. 766–781.
46. Scibior D., Czeczot H. Arginine – metabolism and functions in the human organism. *Postępy higieny i medycyny doświadczalnej = Advances in hygiene and experimental medicine*, 2004, no. 58, pp. 321–332 (in Polish).
47. Gerstberger R. Nitric Oxide and body temperature control. *Journal of Physiological Sciences*, 1999, vol. 14, no. 1, pp. 30–36. <https://doi.org/10.1152/physiologyonline.1999.14.1.30>
48. Lobanova V. V., Vismont F. I. About L-arginine-NO system participation in the mechanisms of L-valine antipyretic action during endotoxine fever. *Voyennaya meditsina* [Military medicine], 2015, no. 4, pp. 105–107 (in Russian).
49. Lobanova V. V., Vismont F. I. To the participation of liver arginase in L-arginine-NO system activity changes, detoxification processes and body temperature in bacterial endo toxinemia. *Meditsinskii zhurnal* [Medical journal], 2014, no. 4, pp. 75–79 (in Russian).

Информация об авторе

Висмонт Франтишек Иванович – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр-т Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: patfiz@bsmu.by

Information about the author

Frantishek I. Vismont – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave, 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: patfiz@bsmu.by

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616-08-07:[602.9:616-089.843:611.36]

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-3-220-231>

Поступила в редакцию 03.06.2025

Received 03.06.2025

**С. В. Коротков, В. В. Смольникова, В. Ю. Гриневич, А. Е. Щерба,
С. И. Кривенко, О. О. Руммо**

*Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии,
Минск, Республика Беларусь*

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Аннотация. Цель исследования – оценка особенностей иммунофенотипа мононуклеаров периферической крови у пациентов после трансплантации печени на фоне системной терапии мезенхимальными стволовыми клетками (МСК) в сравнении с применением стандартных схем иммуносупрессии.

Проведено рандомизированное проспективное исследование, включавшее 30 реципиентов. Пациенты основной группы ($n = 15$) получали стандартную иммуносупрессивную терапию в сочетании с системным введением МСК, пациенты контрольной группы ($n = 15$) – только стандартную иммуносупрессию. Проведен комплексный анализ иммунофенотипа мононуклеаров периферической крови методом многоцветной проточной цитофлуориметрии с оценкой основных популяций и субпопуляций лимфоцитов и дендритных клеток.

Установлено, что применение МСК способствует формированию иммунотолерантного фенотипа, характеризующегося повышением уровня регуляторных Т-клеток и В1а-лимфоцитов, снижением количества эффекторных CD4+ Т-клеток памяти и В-лимфоцитов, а также модуляцией активности дендритных клеток. В группе МСК отмечены меньшая частота острого отторжения (20 % против 33 %), более низкая экспрессия металлопротеиназы-10 в трансплантате, ускоренное восстановление функции печени и возможность снижения дозы такролимуса без риска отторжения. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности применения МСК как дополнительного метода иммуносупрессии при трансплантации печени.

Ключевые слова: трансплантация печени, мезенхимальные стволовые клетки, иммунофенотип, иммуносупрессия, отторжение трансплантата

Для цитирования: Особенности иммунного статуса пациентов после трансплантации печени с применением мезенхимальных стволовых клеток / С. В. Коротков [и др.] // Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Сeryя медыцынскіх навук. – 2025. – Т. 22, № 3. – С. 220–231. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-3-220-231>

**Sergey V. Korotkov, Viktoriya V. Smolnikova, Viktoriya Yu. Grinevich, Aleksey E. Shcherba,
Svetlana I. Krivenko, Oleg O. Rummo**

Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Republic of Belarus

CHARACTERISTICS OF IMMUNE STATUS IN PATIENTS AFTER LIVER TRANSPLANTATION WITH MESENCHYMAL STEM CELL THERAPY

Abstract. The aim of the study was evaluation of the characteristics of the immunophenotype of peripheral blood mononuclear cells in patients after liver transplantation with systemic mesenchymal stem cells (MSCs) therapy.

A randomized prospective study was conducted involving 30 recipients. Patients in the MSC group ($n = 15$) received standard immunosuppressive therapy in combination with systemic application of MSCs, and patients in the control group ($n = 15$) received only standard immunosuppression. The analysis of the immunophenotype of peripheral blood mononuclear cells was performed by flow cytometry with assessment of the main populations and subpopulations of lymphocytes and dendritic cells. The application of MSCs resulted in an immunotolerant phenotype, characterized by an increase in the level of regulatory T cells and B1a lymphocytes, a decrease in the number of effector CD4+ memory T cells and B lymphocytes, as well as a modulation of dendritic cells activity. The MSC group demonstrated a lower incidence of acute rejection (20 % compared to 33 %), lower expression of MMP10 in the graft, accelerated recovery of liver function, and the ability to reduce the dose of Tacrolimus without the risk of rejection. These results indicate the potential of MSCs to serve as an additional method of immunosuppression in liver transplantation.

Keywords: liver transplantation, mesenchymal stem cells, immunophenotype, immunosuppression, transplant rejection

For citation: Korotkov S. V., Smolnikova V. V., Grinevich V. Yu., Shcherba A. E., Krivenko S. I., Rummo O. O. Characteristics of immune status in patients after liver transplantation with mesenchymal stem cell therapy. *Vesti Natsyyanal'noi akademii nauk Belarusi. Seryya medytsynskikh nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2025, vol. 22, no. 3, pp. 220–231 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-3-220-231>

Введение. Трансплантация печени (ТП) является жизненноспасающей операцией для пациентов с терминальными стадиями заболевания печени [1]. Тем не менее, несмотря на значительные успехи современной трансплантологии, вопросы отторжения трансплантата и наличия побочных эффектов после стандартной иммуносупрессивной терапии (ИСТ) все еще не решены, что влияет на результаты лечения пациентов. В связи с этим поиск новых, более безопасных и эффективных методов иммуносупрессии является приоритетной задачей современной трансплантологии [2–4].

Одним из перспективных направлений является использование мезенхимальных стволовых клеток (МСК), обладающих мощным иммуномодулирующим потенциалом [5]. Способность МСК подавлять пролиферацию и дифференцировку цитотоксических лимфоцитов, а также активировать супрессорные механизмы иммунитета открывает возможности для индукции иммунологической толерантности у реципиентов печеночного аллографта [6–9].

Цель исследования – комплексная оценка особенностей иммунофенотипа мононуклеаров периферической крови у пациентов после трансплантации печени на фоне системной терапии мезенхимальными стволовыми клетками в сравнении со стандартными схемами иммуносупрессии.

Материалы и методы исследования. Дизайн исследования. Проведено проспективное рандомизированное сравнительное исследование с участием 30 пациентов. Терапию МСК получили 15 пациентов основной группы исследования, стандартную иммуносупрессивную терапию согласно протоколу «Трансплантация печени (взрослое и детское население)» [10] – 15 пациентов контрольной группы.

Критерии включения в исследование: совершеннолетние пациенты (18 лет и старше) с подтвержденным диагнозом цирроза печени, которым выполнялась классическая трансплантация печени от посмертного донора с резекцией ретропеченочного отдела нижней полой вены.

Критерии исключения из исследования: развитие первичного нефункционирования или тяжелой дисфункции трансплантата, требующих повторной пересадки печени.

Конечные точки: частота гистологически подтвержденного отторжения, динамика восстановления лабораторных показателей функции печени и почек, концентрация такролимуса в крови, показатели иммунофенотипа (ИФТ) мононуклеаров периферической крови, длительность лечения.

Соответствие принципам этики. Проведенное исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

Характеристика клеточного продукта. Аллогенные МСК, выделенные из жировой ткани доноров с установленной смертью мозга, входили в состав применяемого биомедицинского клеточного продукта «Клетки мезенхимальные человека ТУ ВУ 100660677.001» (регистрационное удостоверение № ИМ-7.101480, регистрационный номер: Мн-7.117650-1402 от 29.05.2014 г.). Клеточный продукт соответствовал всем «минимальным критериям мезенхимальных стволовых клеток», установленным ISCT (International Society for Cellular Therapy) в 2006 г. [11].

Методика системного введения МСК. Терапию с помощью МСК проводили путем двух последовательных внутривенных инфузий. Первое введение МСК выполняли интраоперационно через центральный венозный катетер, повторную инфузию – на 4-е сутки после трансплантации через доступный венозный доступ (центральный или периферический). В обоих случаях использовали дозировку $2 \cdot 10^6$ кл/кг массы тела реципиента.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование трансплантата. Морфологическую оценку трансплантата выполняли на 7-е сутки послеоперационного периода (СПО), а также при развитии дисфункции графта. Диагностика острого клеточного отторжения базировалась на критериях Банфской классификации с определением индекса активности отторжения (RAI). Верификацию гуморального отторжения проводили путем выявления C4d-депозитов компонента, используя иммуногистохимический метод [12–14]. Для углубленного анализа выраженности аллоиммунного ответа дополнительно исследовали экспрессию матриксной металлопротеиназы-10 (ММП-10) и каспазы-3 (Касп-3) [15, 16].

Проточная цитофлуориметрия. ИФТ клеток периферической крови определяли методом многоцветной проточной цитофлуориметрии на аппарате FACSLytic (Becton Dickinson, США),

оснащенном тремя лазерами с длиной волны 488, 633 и 405 нм, и путем детекции 10 каналов флуоресценции. Сбор и анализ данных проводили в рабочей программе FACSuite (v.5.1).

Статистические методы оценки результатов исследования. Статистический анализ осуществляли в программе Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения оценивали с помощью теста Шапиро–Уилка. При отсутствии нормального распределения данные представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [Q_{25} ; Q_{75}]. Межгрупповые различия количественных показателей оценивали с помощью *U*-критерия Манна–Уитни (MW), качественных параметров – с использованием точного критерия Фишера (F) на основе таблиц сопряженности [17].

Результаты исследования. Сравнительный анализ демографических и клинических характеристик продемонстрировал однородность исследуемых групп (табл. 1). Средний возраст составил 48 (35; 51) лет в группе МСК и 49 (39; 57) лет в группе контроля ($p_{MW} > 0,05$). По половому составу группы также были сопоставимы: в основной группе соотношение мужчин и женщин составило 9 к 6 (60 и 40 % соответственно), в контрольной – 7 к 8 (47 и 53 %) ($p_F > 0,05$).

В группе пациентов, получавших терапию МСК, основными показаниями к трансплантации печени являлись: цирроз печени вирусной С-этиологии (HCV) – 5 (33 %) случаев, HCV-ассоциированный цирроз с гепатоцеллюлярной карциномой – 2 (13,4 %), криптогенный цирроз – 2 (13,4 %), цирроз при болезни Вильсона–Коновалова – 2 (13,4 %) случая. Единичные случаи (по 6,7 %) были представлены циррозом в исходе вирусного В (HBV) + D (HDV) гепатитов, первичным склерозирующим холангитом с холангиокарциномой, первичным билиарным циррозом и циррозом аутоиммунной этиологии.

В группе сравнения наиболее частыми показаниями являлись криптогенный цирроз – 5 (33 %) наблюдений и цирроз HCV-этиологии – 3 (20,1 %) наблюдения. По 2 (13,4 %) случая составили цирроз HBV-этиологии и первичный билиарный цирроз. Единичные (по 6,7 %) случаи включали цирроз HBV + HDV-этиологии, HCV-ассоциированный цирроз с гепатоцеллюлярной карциномой и цирроз в исходе первичного склерозирующего холангита. Распределение пациентов по этиологии заболеваний в обеих группах было сопоставимым ($p_F > 0,05$).

Таблица 1. Характеристика групп исследования

Table 1. Characteristics of patient groups

Показатель	Группа МСК	Контрольная группа	p_{MW}
Реципиенты			
MELD, баллы	23 (21; 27)	24 (22; 28)	$p > 0,05$
Na, ммоль/л	131 (127; 133)	134 (129; 137)	
Билирубин, мкмоль/л	124 (111; 193)	125 (46; 459)	
МНО	1,9 (1,48; 2,03)	1,6 (1,28; 1,94)	
Мочевина, ммоль/л	7 (4; 10,9)	7,1 (4,5; 9,6)	
Креатинин, мкмоль/л	63 (59; 91)	64 (56; 95)	
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	41 (24; 61)	35 (28; 53)	
Донорские факторы			
Возраст донора, лет	46 (32; 49)	46 (36; 55)	$p > 0,05$
Сутки в отделении анестезиологии и реанимации	5 (4; 5)	4 (3; 6)	
Hb, г/л	107 (93; 141)	113 (102; 131)	
АСТ, Е/л	59 (32; 89)	44 (34; 68)	
АЛТ, Е/л	43 (27; 69)	40 (23; 54)	
Na, ммоль/л	147 (141; 157)	153 (149; 155)	
МНО	1,13 (0,97; 1,31)	1,22 (1,11; 1,32)	
Операция			
Кровопотеря, мл	1 800 (700; 3 000)	1 400 (800; 2 500)	$p > 0,05$
Общая ишемия, мин	540 (495; 610)	550 (480; 600)	
Тепловая ишемия, мин	40 (35; 45)	42 (40; 45)	
Агепатический период, мин	50 (42; 55)	54 (45; 60)	

В качестве индукционной иммуносупрессии все пациенты получали глюкокортикостероиды. Учитывая высокие значения индекса MELD (более 20 баллов) у всех реципиентов, схема индукционной терапии, согласно принятому клиническому протоколу [10], не включала применение блокаторов рецептора интерлейкина-2 (IL2RA). Базовая иммуносупрессивная терапия предполагала использование комбинации трех препаратов: такролимуса, микофенолата мофетила и метилпреднизолон. Такролимус назначали с первых послеоперационных суток в дозе 0,1 мг/кг/сут. При развитии острой почечной дисфункции назначение ингибиторов кальцинейрина приостанавливали до нормализации почечной функции. В случаях стабильности трансплантата на фоне острого почечного повреждения допускалось использование сниженной концентрации такролимуса (ниже 5 нг/мл) [10] для поддержания его функции. Терапия острого клеточного отторжения основывалась на введении высоких доз метилпреднизолон. При гуморальном типе отторжения использовали сочетание плазмафереза и внутривенное введение иммуноглобулина. В случае развития иммунологических осложнений проводили коррекцию иммуносупрессивной схемы путем включения эверолимуса и повышения суточной дозы микофенолата мофетила до 2 000 мг [10].

Применение МСК продемонстрировало благоприятный профиль безопасности: отсутствовали как локальные реакции (тромбоз, флебит, геморрагические и инфекционные осложнения в области катетеризации), так и системные нежелательные явления (аллергические реакции, гипотензия, аритмии, гипертермия, тромбоэмболические осложнения).

МСК продемонстрировали позитивное воздействие на функциональную активность трансплантата.

В основной группе пациентов, получавших МСК, отмечалось более раннее восстановление биохимических показателей – АСТ, АЛТ и билирубина (табл. 2) ($p_{MW} < 0,05$). Анализ трансаминаз показал более низкие значения в группе МСК по сравнению с контролем. К 7-м СПО уровень АСТ в группе МСК достиг 59 (27; 116) Ед/л по сравнению с 81 (40; 170) Ед/л в контрольной группе. На 10-е СПО эти показатели составили 32 (18; 44) и 41 (25; 86) Ед/л соответственно. Показатели АЛТ также демонстрировали сходную тенденцию: на 7-е СПО – 155 (66; 250) Ед/л в группе МСК и 199 (125; 334) Ед/л в контроле, к 10-м – 78 (63; 136) и 98 (66; 167) Ед/л соответственно ($p_{MW} < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2. Сравнительная характеристика лабораторных показателей в послеоперационном периоде
Table 2. Comparative characteristics of laboratory tests in postoperative period

Показатель	Группа	СПО			
		1-е	4-е	7-е	10-е
АСТ, Ед/л	МСК	997 (418; 2282)	133,5 (68; 224)	59 (27; 116)*	32 (18; 44)*
	Контроль	1 132 (733; 2372)	147,5 (103; 248)	81 (40; 170)	41 (25; 86)
АЛТ, Ед/л	МСК	579 (273; 1162)	257 (82; 391)	155 (66; 250)*	78 (63; 136)*
	Контроль	699 (572; 1251)	256 (167; 450)	199 (125; 334)	98 (66; 167)
Билирубин, мкмоль/л	МСК	91 (54; 126)	67 (31; 135)	43,5 (37; 112)*	34 (32; 48)*
	Контроль	113 (59; 180)	76 (46; 115)	98 (67; 164)	53 (39; 138)

Примечание. Здесь и в табл. 3–9: * – отличия достоверны ($p < 0,05$) по отношению к контрольной группе.

Уровень билирубина у пациентов, получавших МСК, показал значительно более низкие значения в сравнении с контрольной группой: к 7-м СПО он составил 43,5 (37; 112) и 98 (67; 164) мкмоль/л соответственно, а к 10-м – 34 (32; 48) и 53 (39; 138) мкмоль/л ($p_{MW} < 0,05$) (табл. 2).

Гистологическое исследование биоптатов трансплантата на 7-е СПО выявило признаки отторжения у 3 (20 %) пациентов в группе МСК и у 5 (33 %) лиц в контрольной группе ($p_F > 0,05$) (табл. 3).

В группе с применением МСК зарегистрированы два эпизода острого клеточного отторжения (легкой (RAI 5 – 6,5 %) и умеренной (RAI 7 – 6,5 %) степени) и один (6,5 %) случай острого гуморального отторжения. В контрольной группе выявлены следующие типы отторжения: острое клеточное отторжение легкой (RAI 5), умеренной (RAI 7) и тяжелой (RAI 9) степени – по одному (6,5 %) случаю, а также два (13 %) случая гуморального отторжения ($p_F > 0,05$) (табл. 3).

Интегральная оценка результатов лабораторных и морфологических исследований показала, что отсроченное восстановление функции трансплантата обусловлено иммунологическими нарушениями и подтверждается данными гистологического исследования. У пациентов контрольной группы более высокий уровень печеночных ферментов связан с увеличением количества и выраженности иммунологических осложнений.

Таблица 3. Сравнительная характеристика гистологического исследования биоптатов трансплантата

Table 3. Comparative histological characteristics of transplant biopsies

Показатель	Группа МСК (n = 15)	Контрольная группа (n = 15)
Отторжение, n	3 (20 %)	5 (33 %)
Степень отторжения, n:		
ACR	3	3
легкая (RAI 4-5)	1	1
средняя (RAI 6-7)	1	1
тяжелая (RAI 8-9)	–	1
AMR	1	2
ММП-10, %	15 (5; 25)*	20 (10; 30)
Каспаза-3, %	80 (70; 85)	82,5 (80; 87,5)

При иммуногистохимическом анализе биоптатов трансплантатов выявлено, что в группе с применением МСК экспрессия ММП-10 была статистически значимо ниже – 15 (5; 25) %, тогда как в контрольной группе данный показатель достигал 20 (10; 30) % ($p_{\text{MW}} = 0,046$) (табл. 3).

При оценке уровня экспрессии Касп-3 в гепатоцитах трансплантатов между группами не обнаружено достоверных различий ($p_{\text{MW}} > 0,05$) (табл. 3).

Мониторинг концентрации такролимуса выявил более низкие показатели иммуносуппрессанта в крови пациентов группы МСК на протяжении всего раннего послеоперационного периода (табл. 4).

Таблица 4. Сравнительная характеристика концентраций такролимуса (нг/мл) в группах

Table 4. Comparative characteristics of Tacrolimus concentrations (ng/ml) in groups

Группа	СПО				
	2-е	4-е	7-е	10-е	14-е
МСК	0 (0; 0)	2 (0; 2,9)	3,1 (2,2; 4,9)*	4,5 (2,4; 5,8)	4,95 (3,05; 6,85)
Контроль	0 (0; 1,5)	2,3 (1; 3,9)	4,7 (3,1; 7,8)*	5,7 (3; 7)	6,7 (3,5; 7,8)

К 7-м СПО выявлена достоверная разница между концентрациями такролимуса: 3,1 (2,2; 4,9) и 4,7 (3,1; 7,8) нг/мл ($p_{\text{MW}} < 0,05$).

Выявленные различия в концентрации демонстрируют важное преимущество МСК: возможность снижения дозы такролимуса при сохранении адекватной функции трансплантата.

Сравнение иммунофенотипических показателей мононуклеаров периферической крови у пациентов после пересадки печени на фоне терапии МСК или стандартной иммуносупрессии.

С целью определения эффективности иммуносупрессивного действия МСК проведено исследование ИФТ мононуклеаров периферической крови (МПК). Методом цитофлуометрии изучены основные клеточные популяции иммунного ответа – Т-лимфоциты с их субпопуляциями (регуляторными, хелперными, цитотоксическими), дендритные клетки как представители антиген-презентирующего звена, а также В-лимфоциты и их разновидности, отвечающие за гуморальный иммунитет.

Важно отметить, что у всех пациентов дотрансплантационный показатель MELD превышал 20 баллов, что исключало потребность в применении препаратов IL2RA при проведении индукционной иммуносупрессивной терапии. Это создало условия для объективного мониторинга Т-регуляторных клеток, определяющих формирование иммунологической толерантности [11].

Исследование включало оценку общего пула лимфоцитов, CD3+ Т-лимфоцитов, CD3+CD4+ Т-хелперов, CD3+CD8+ Т-цитотоксических клеток, Т-регуляторных лимфоцитов, CD16+CD56+ ЕК-клеток и CD19+ В-лимфоцитов.

Сравнительный анализ ИФТ МПК выявил статистически значимые более высокие показатели регуляторных Т-клеток (как относительные, так и абсолютные) при терапии МСК (табл. 5).

Статистически значимые различия были обнаружены также в уровне CD19+ В-лимфоцитов: их количество было существенно ниже в группе МСК (табл. 5).

Т а б л и ц а 5. Характеристика основных популяций мононуклеоров периферической крови

Table 5. Characteristics of the main populations of peripheral blood mononuclear cells

Группа		СПО				
		0-е	4-е	7-е	10-е	14-е
Регуляторные Т-лимфоциты						
МСК	%	3,55 (1,8; 3,9)	3,035 (2,9; 5,3)*	12,95 (4,9; 17,8)*	4,35 (3,6; 10,99)*	3,39 (3,3; 6,0)
Контроль		2,81 (1,6; 3,8)	1,27 (0,5; 2,4)*	4,785 (0,1; 6,6)*	3,965 (0,6; 5,7)*	2,835 (0,04; 5,2)
МСК	тыс/мкл	0,0464 (0,0272; 0,0508)	0,0108 (0,0074; 0,0155)*	0,0824 (0,0276; 0,1267)*	0,08571 (0,05848; 0,1287)*	0,0511 (0,0166; 0,0725)
Контроль		0,0274 (0,0119; 0,0548)	0,0054 (0,0027; 0,0152)*	0,0429 (0,0007; 0,0908)*	0,02790 (0,0103; 0,0579)*	0,0244 (0,0002; 0,0753)
CD19+ (В-лимфоциты)						
МСК	%	6,2 (3,8; 13,3)	13,7 (6,9; 21,7)*	6,85 (1,2; 9,7)*	3,9 (2,1; 9,5)*	7,6 (1,3; 16,3)*
Контроль		8 (4,5; 16,8)	33,75 (20; 48,3)*	17,35 (12,1; 28,2)*	18,9 (12; 32,1)*	19,65 (9,1; 30,2)*
МСК	тыс/мкл	0,079064838 (0,02896; 0,19137)	0,030525 (0,018; 0,0629)*	0,04819 (0,0085; 0,0624)*	0,071228 (0,03402; 0,10773)*	0,09260 (0,0032; 0,1031)*
Контроль		0,1074 (0,046; 0,2082)	0,1718 (0,088; 0,2544)*	0,1762 (0,0813; 0,4847)*	0,2183 (0,1487; 0,2995)*	0,2468 (0,0908; 0,33)*

В количестве основных эффекторных популяций (CD4+ Т-хелперов, CD8+ Т-цитотоксических лимфоцитов и ЕК-клеток), общего количества CD3+ Т-лимфоцитов статистически значимых изменений не обнаружено.

Углубленное изучение функционального состояния эффекторных популяций включало оценку субпопуляций Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов (наивных клеток, центральных, эффекторных и терминально-дифференцированных клеток памяти) на разных стадиях дифференцировки.

Сравнительный анализ показал достоверно значимо более низкие показатели CD3+CD4+ ТЕМ-клеток в группе МСК-терапии по сравнению с контрольной группой (табл. 6) ($p_{MW} < 0,05$). Стабильное подавление эффекторного звена CD3+CD4+ Т-клеточного иммунного ответа под влиянием МСК подтверждалось сохранением выявленных изменений на протяжении всего периода

Т а б л и ц а 6. Характеристика субпопуляций CD3+CD4+ Т-лимфоцитов

Table 6. Characteristics of CD3+CD4+ T-lymphocyte subpopulations

Группа		СПО				
		0-е	4-е	7-е	10-е	14-е
CD4+ CD45RA–CD62L– (эффекторные Т-клетки памяти, ТЕМ)						
МСК	%	11,75 (6,9; 24,1)	6,75 (5,4; 11,4)*	8,15 (4,9; 9,1)*	9,8 (8,7; 24,1)*	12,9 (9,4; 23)*
Контроль		14 (11; 21,8)	11,55 (7,8; 17,8)	13,95 (9,4; 18,4)	14,9 (11,1; 18,8)	14 (9,9; 18,2)
МСК	×10 ³ /мкл	0,0843 (0,0191; 0,2017)	0,0105 (0,0069; 0,0139)*	0,0270 (0,0168; 0,035)*	0,0587 (0,016; 0,081)*	0,0391 (0,0116; 0,0846)
Контроль		0,0628 (0,0393; 0,1419)	0,0183 (0,0109; 0,026)*	0,0605 (0,0432; 0,0945)	0,0772 (0,0292; 0,1061)	0,0596 (0,0323; 0,0838)

мониторинга (4–14-е СПО). Статистически значимых отличий в количестве наивных клеток, центральных клеток памяти и терминально-дифференцированных эффекторных клеток в исследуемых группах не выявлено.

Анализ субпопуляций CD3+CD8+ Т-лимфоцитов не выявил достоверных отличий между группами.

Изучение субпопуляций дендритных клеток показало существенное снижение плазмоцитонидных дендритных клеток (pDC) в контрольной группе на 4, 10 и 14-е СПО. На 7-е СПО наблюдалась тенденция к статистически значимому снижению относительного количества pDC в контрольной группе, составившему 0,004 (0,002; 0,008) % по сравнению с 0,006 (0; 0,011) % в группе МСК ($p_{MW} = 0,07$) (табл. 7).

Таблица 7. Характеристика субпопуляций дендритных клеток

Table 7. Characteristics of dendritic cell subpopulations

Группа		СПО				
		0-е	4-е	7-е	10-е	14-е
mDCs CD11c+CD123low HLA-DR+						
МСК	%	0,2725 (0,075; 0,785)	0,028 (0,0035; 0,089)	0,026 (0; 0,07)	0,38 (0,134; 0,45)*	0,174 (0,122; 1,31)
Контроль		0,21 (0,1; 0,551)	0,046 (0,009; 0,111)	0,0545 (0,032; 0,146)	0,1265 (0,0705; 0,2015)	0,2635 (0,097; 0,37)
МСК	×10 ³ /мкл	0,0097895 (0,0046; 0,0323)	0,0017237 (0,00029; 0,00333)	0,0027 (0; 0,0041)	0,03447 (0,0101; 0,0383)*	0,0149118 (0,0059; 0,0226)
Контроль		0,015768 (0,007; 0,0309)	0,00237925 (0,00065; 0,00639)	0,0056 (0,0024; 0,013)	0,0106 (0,0052; 0,0177)	0,01722575 (0,0086; 0,0343)
pDCs CD11c- CD123br HLA-DR+						
МСК	%	0,0755 (0,056; 0,124)	0,0035 (0; 0,005)*	0,006 (0; 0,011)	0,056 (0,016; 0,15)*	0,026 (0,01; 0,05)*
Контроль		0,05 (0,01; 0,092)	0,001 (0; 0,004)	0,004 (0,002; 0,008)	0,007 (0,005; 0,013)	0,009 (0,004; 0,023)*
МСК	×10 ³ /мкл	0,00342 (0,0028; 0,0071)	0,00009 (0; 0,0004)*	0,000279 (0; 0,00113)	0,00595 (0,0012; 0,0115)*	0,00086 (0,00054; 0,0021)
Контроль		0,00267 (0,00067; 0,00683)	0,00007 (0; 0,00023)	0,00041 (0,0002; 0,00065)	0,000651 (0,00038; 0,00135)	0,00093 (0,00036; 0,00174)

Динамика субпопуляции миелоидных дендритных клеток (mDC) характеризовалась волнообразным течением с достоверным повышением их относительного и абсолютного количества в группе пациентов МСК на 10-е СПО, что составило в основной группе 0,38 (0,134; 0,45) % и 0,03447 (0,0101; 0,0383) · 10³/мкл, в группе контроля – 0,1265 (0,07; 0,202) % и 0,0106 (0,0052; 0,0177) · 10³/мкл ($p_{MW} < 0,05$) (табл. 7).

Анализ ИФТ В-лимфоцитов после трансплантации показал, что в группе пациентов с МСК уровень наивных зрелых CD19+ В-клеток был ниже. На протяжении всего послеоперационного периода сохранялись достоверные отличия в абсолютном количестве naïve В cells (табл. 8).

Наблюдаемые изменения, по данным современных исследований, связаны с иммуномодулирующими свойствами МСК, которые реализованы как через прямой механизм за счет продукции биоактивных веществ, снижающих пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов и уменьшающих популяцию наивных зрелых [18], так и опосредованно – через усиление пролиферации регуляторных Т-лимфоцитов, подавляющих функции CD19+ В-клеток [19, 20].

В ходе анализа В-лимфоцитарных субпопуляций отмечались волнообразные колебания их числа с перекрестной динамикой. Углубленный анализ ИФТ МПК, включающий определение В-клеточных подтипов, выявил тенденцию к формированию толерогенного фенотипа периферических мононуклеаров у пациентов, получавших МСК.

В группе применения МСК выявлено достоверное уменьшение абсолютного количества МЗВ-клеток к 4-м и 7-м СПО и увеличение относительного содержания В-регуляторных лимфоцитов

Таблица 8. Характеристика субпопуляций В-лимфоцитов
Table 8. Characteristics of B-lymphocyte subpopulations

Группа		СПО				
		0-е	4-е	7-е	10-е	14-е
CD19 наивные зрелые – CD19+ CD27– IgD+ IgM+ (naive B cells)						
МСК	%	58,6 (53,8; 67,1)	74,75 (63,3; 88,6)*	71,75 (56,2; 75,8)*	73,9 (57,5; 86,3)	75,6 (59,9; 85,2)
Контроль		72,7 (55,6; 91,7)	85,05 (70,6; 92,3)	79,4 (65,2; 87,4)	81,1 (60; 92,2)	82,2 (65,6; 91,7)
МСК	тыс/мкл	0,01155 (0,0042; 0,0756)	0,01935 (0,0145; 0,0478)*	0,02038 (0,0064; 0,039)*	0,03422 (0,0293; 0,0856)*	0,08297 (0,0547; 0,0873)*
Контроль		0,06122 (0,0317; 0,2178)	0,09378 (0,0565; 0,1833)	0,10832 (0,0459; 0,1922)	0,14205 (0,0845; 0,2524)	0,20191 (0,0641; 0,2676)
В-клетки маргинальной зоны – CD19+ CD27+ IgD+ IgM+ (MZB клетки)						
МСК	тыс/мкл	0,00211 (0,00065; 0,01526)	0,00395 (0,00026; 0,00577)*	0,00463 (0,00078; 0,00958)*	0,00532 (0,00054; 0,00797)	0,01944 (0,009; 0,0233)
Контроль		0,00673 (0,0031; 0,009)	0,00781 (0,004; 0,0126)	0,00928 (0,0048; 0,0302)	0,01495 (0,0065; 0,0305)	0,01775 (0,0059; 0,0289)
В-регуляторные клетки – CD19+ CD38++24++ IgM+ IgD+ (Breg)						
МСК	%	12,6 (3,2; 16,2)	14,75 (3,5; 19,2)*	9,2 (1,7; 14,7)*	4,5 (1,5; 18,4)	6,1 (0,3; 19,4)
Контроль		2,8 (1; 5,2)	2,55 (0,7; 6,9)	2,1 (0,9; 6,5)	2,2 (0; 5,8)	5,7 (0,1; 9,1)
В1а-лимфоциты – CD19+ CD5+ CD20+						
МСК	%	5 (3; 20)	12,4 (2,5; 18,7)*	8,5 (1,2; 15,4)	8,3 (3,5; 12,4)*	4,2 (1; 16,5)
Контроль		3,9 (2; 9,6)	3,45 (1,4; 5,8)*	4,6 (1,3; 5,1)	2,4 (0,9; 7,8)*	3,4 (1,6; 4,9)

в течение всего послеоперационного периода. При этом в основной группе исследования отмечался повышенный уровень относительного количества субпопуляций В-лимфоцитов с иммуносупрессивным эффектом – В1а-лимфоцитов (табл. 8).

При анализе В-лимфоцитов по классификационной системе Vm1-Vm5, основанной на экспрессии маркеров IgD/CD38, выявлена статистически значимая разница – более высокое содержание абсолютного количества Vm1, Vm2, Vm2' клеток в группе без применения МСК (табл. 9).

Позитивное воздействие МСК на иммунологический статус отразилось и на длительности госпитализации пациентов. Наблюдалась тенденция к сокращению как времени пребывания в реанимации, так и общей продолжительности лечения. В группе МСК отмечено сокращение сроков пребывания в отделении реанимации до 3 (3; 4) сут по сравнению с 4 (2; 7) сут в контрольной группе ($p_{MW} > 0,05$). Аналогичная динамика наблюдалась в отношении общей продолжительности стационарного лечения: 18 (14; 23) сут в группе МСК и 20 (17; 25) сут в контрольной группе ($p_{MW} > 0,05$).

Обсуждение. Результаты настоящего исследования демонстрируют, что системное применение МСК способствует более быстрому восстановлению функции печени при ее трансплантации.

Таблица 9. Характеристика субпопуляций В-лимфоцитов по экспрессии IgD/CD38
Table 9. Characteristics of B-lymphocyte subpopulations by IgD/CD38 expression

Группа		СПО				
		0-е	4-е	7-е	10-е	14-е
Vm1 (наивные)						
МСК	тыс/мкл	0,0029 (0,0006; 0,0128)	0,0031 (0,0014; 0,0124)*	0,0053 (0,0003; 0,0067)*	0,0096 (0,0026; 0,0149)	0,0076 (0,0003; 0,0205)
Контроль		0,0096 (0,0039; 0,0258)	0,0131 (0,006; 0,026)	0,0147 (0,0065; 0,0324)	0,0201 (0,0121; 0,0305)	0,0335 (0,0112; 0,0634)

Группа		СПО				
		0-е	4-е	7-е	10-е	14-е
Вm2 (наивные активированные)						
МСК	тыс/мкл	0,0079 (0,0026; 0,0755)	0,0133 (0,0114; 0,0378)*	0,0251 (0,0063; 0,0386)	0,0258 (0,0235; 0,0832)*	0,0548 (0,0019; 0,0874)
Контроль		0,0583 (0,0309; 0,1876)	0,0903 (0,0503; 0,1494)	0,0990 (0,0549; 0,1819)	0,1316 (0,0722; 0,2457)	0,1222 (0,0543; 0,2171)
Вm2' (герминальный центр)						
МСК	тыс/мкл	0,0021 (0,0011; 0,0031)	0,0029 (0,0015; 0,0042)	0,0010 (0,00062; 0,00212)*	0,0023 (0,0013; 0,0134)	0,0005 (0,0004; 0,0072)
Контроль		0,0041 (0,0003; 0,0074)	0,0022 (0,0006; 0,0112)	0,0053 (0,0013; 0,0108)	0,0024 (0,0002; 0,0182)	0,0041 (0,0006; 0,0177)

Данный эффект обусловлен комплексным воздействием МСК на аллоиммунный ответ, направленный на снижение риска отторжения пересаженной печени.

Гистологические данные свидетельствуют о том, что в группе пациентов, получавших МСК, частота морфологически подтвержденного острого отторжения составила 20 % ($n = 3$), тогда как в контрольной группе – 33 % ($n = 5$). При этом более низкая экспрессия матричной металлопротеиназы-10 в биоптатах (15 % по сравнению с 20 % в контроле) указывает на ослабление процессов иммунологического повреждения трансплантата под воздействием МСК.

Проведенный анализ ИФТ МПК у пациентов после трансплантации печени показал, что иммуномодулирующий эффект МСК реализуется посредством нескольких механизмов.

Во-первых, происходит стимуляция мезенхимальными стволовыми клетками супрессорного звена трансплантационного иммунитета – Т-регуляторных лимфоцитов, а также отмечается подавление эффекторных путей развития острого клеточного отторжения – угнетения активности CD3+CD4+ эффекторных Т-клеток.

Во-вторых, модуляция антиген-презентирующей функции проявляется в виде повышения количества миелоидных и плазмацитоидных дендритных клеток под влиянием МСК, что указывает на формирование толерогенного фенотипа дендритных клеток и согласуется с иммуносупрессивным профилем. Снижение популяции обоих типов дендритных клеток у пациентов на стандартной иммуносупрессии связано с миграцией этих клеток в трансплантат и иммунные органы, где они участвуют в инициации аллоспецифического иммунного ответа.

В-третьих, уменьшение популяций наивных зрелых В-клеток и MZ В-клеток и увеличение доли иммуносупрессивной популяции В1а-лимфоцитов способствует снижению иммунизации реципиентов анти-HLA антителами и ограничивает потенциал гуморального иммунного ответа против трансплантата.

Полученные данные по изучению особенностей ИФТ МПК у пациентов после трансплантации печени с применением МСК коррелируют с данными литературы [21–23], а также с результатами ранее проведенных нами исследований по изучению иммунологической реактивности [24] и неинвазивной диагностики отторжения при трансплантации почки [25], демонстрируя повышение эффекторных CD3+CD4+ Т-лимфоцитов и снижение миелоидных и плазмацитоидных дендритных клеток у нетолерантных реципиентов.

Выводы

1. Применение МСК является безопасным методом иммуносупрессивной терапии, что подтверждено отсутствием местных и системных осложнений.

2. Применение МСК на этапе индукции иммуносупрессии при трансплантации печени способствует формированию иммуноtolерантного фенотипа, который характеризуется повышением уровня регуляторных Т-клеток и В1а-лимфоцитов, снижением количества эффекторных CD4+ Т-клеток памяти и В-лимфоцитов, повышением уровня миелоидных и плазмацитоидных дендритных клеток.

3. Системное применение МСК является эффективным методом иммуносупрессивной терапии, что подтверждается меньшей частотой острого клеточного отторжения (20 % по сравнению с 33 % в контрольной группе); более низкой экспрессией ММП-10 в трансплантате – 15 (5; 25) % по сравнению с 20 (10; 30) % ($p_{MW} = 0,046$); ускоренным восстановлением функции пересаженной печени – к 10-м СПО уровень АЛТ составил 78 (63; 136) Ед/л vs 98 (66; 167) Ед/л, билирубина – 34 (32; 48) ммоль/л vs 53 (39; 138) ммоль/л ($p_{MW} < 0,05$).

4. Формирование иммунотолерантного фенотипа позволяет минимизировать концентрацию ингибиторов кальцинейрина без риска развития иммунологической дисфункции трансплантата (на 7-е СПО концентрация такролимуса оставила 3,1 (2,2; 4,9) нг/мл в группе МСК и 4,7 (3,1; 7,8) нг/мл в контрольной группе) ($p_{MW} < 0,05$).

5. Комплексное воздействие МСК на иммунный ответ позволило сократить сроки послеоперационного лечения пациентов в группе МСК до 18 (14; 23) сут (для сравнения: в контрольной группе – 20 (17; 25) сут) ($p_{MW} > 0,05$).

6. Полученные результаты демонстрируют перспективность применения МСК как дополнительного и альтернативного эффективного метода иммуносупрессии при трансплантации печени.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. EASL Clinical Practice Guidelines on liver transplantation / D. Samuel, E. de Martin, T. Berg [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2024. – Vol. 81, N 6. – P. 1040–1086. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.07.032>
2. Antibody mediated rejection in liver transplantation: immunopathological characteristics and longterm follow-up / L. Cicalese, Z. C. Walton, X. Du [et al.] // *Transplant International*. – 2024. – Vol. 37. – Art. 13232. <https://doi.org/10.3389/ti.2024.13232>
3. Sensing acute cellular rejection in liver transplant patients using liver derived extracellular particles: a prospective, observational study / K. Kamali, M. Schmelzle, C. Kamali [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 12. – Art. 647900. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.647900>
4. Longterm outcomes of patients undergoing liver transplantation for acute-on-chronic liver failure / V. Sundaram, N. Mahmud, G. Perricone [et al.] // *Liver Transplantation*. – 2020. – Vol. 26, N 12. – P. 1594–1602. <https://doi.org/10.1002/lt.25831>
5. Immunosuppressive drugs in liver transplant: an insight / C. Panackel, J. F. Mathew, M. Fawas, M. Jacob // *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. – 2022. – Vol. 12, N 6. – P. 1557–1571. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2022.06.007>
6. Rationale for the potential use of mesenchymal stromal cells in liver transplantation / M. Vandermeulen, C. Grégoire, A. Briquet [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 20, N 44. – P. 16418–16432. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i44.16418>
7. Mesenchymal stem cell therapy for liver transplantation: clinical progress and immunomodulatory properties / F. Wen, G. Yang, S. Yu [et al.] // *Stem Cell Research and Therapy*. – 2024. – Vol. 15, N 1. – Art. 320. <https://doi.org/10.1186/s13287-024-03943-6>
8. Применение мезенхимальных стромальных клеток при трансплантации солидных органов: вызовы и перспективы / Ю. Б. Басок, А. С. Пономарева, Н. В. Грудинин [и др.] // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2025. – Т. 27, № 1. – С. 114–134.
9. Allogeneic mesenchymal stem cells as induction therapy are safe and feasible in renal allografts: pilot results of a multi-center randomized controlled trial / Q. Sun, Z. Huang, F. Han [et al.] // *Journal of Translational Medicine*. – 2018. – Vol. 16, N 1. – Art. 52. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1422-x>
10. Клинический протокол «Трансплантация печени (взрослое и детское население)»: утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 13 февр. 2023 г., № 31 // Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – URL: <https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/СПротокол/Т-печень.pdf> (дата обращения: 14.05.2025).
11. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement / M. Dominici, K. Blanc, I. Mueller [et al.] // *Cytotherapy*. – 2006. – Vol. 8, N 4. – P. 315–317. <https://doi.org/10.1080/14653240600855905>
12. 2016 Comprehensive Update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology: Introduction of Antibody-Mediated Rejection / A. Demetris, C. Bellamy, S. Hübscher [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2016. – Vol. 16, N 10. – P. 2816–2835. <https://doi.org/10.1111/ajt.13909>
13. Протокол гистологического исследования дисфункции трансплантата печени / А. М. Борбат, Е. А. Дубова, Е. Р. Гайнуллина, С. В. Лишук // *Архив патологии*. – 2019. – Т. 81, № 6. – С. 71–73.
14. Диагностика острого отторжения по пункционным биоптатам аллотрансплантированной печени / Л. Шкалова, Н. П. Можейко, И. М. Ильинский [и др.] // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 15–19.
15. Matrix metalloproteinases in liver injury, repair and fibrosis / S. Duarte, J. Baber, T. Fujii, A. Coito // *Matrix Biology*. – 2015. – Vol. 44–46. – P. 147–156. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.01.004>
16. Влияние гипотермической оксигенированной машинной перфузии на степень ишемического повреждения трансплантатов печени / Д. Федорук, Л. В. Кирковский, Д. Н. Садовский [и др.] // *Военная медицина*. – 2020. – № 2. – С. 68–75.

17. Трухачёва, Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н. В. Трухачёва. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 384 с.
18. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions / A. Corcione, F. Benvenuto, E. Ferretti [et al.] // *Blood*. – 2006. – Vol. 107, N 1. – P. 367–372. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-07-2657>
19. Aggarwal, S. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses / S. Aggarwal, M. Pittenger // *Blood*. – 2005. – Vol. 105, N 4. – P. 1815–1822. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-04-1559>
20. Donor-derived mesenchymal stem cells combined with low-dose tacrolimus prevent acute rejection after renal transplantation: a clinical pilot study / Y. Peng, M. Ke, L. Xu [et al.] // *Transplantation*. – 2013. – Vol. 95, N 1. – P. 161–168. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182754c53>
21. Morelli, A. E. Dendritic cells: regulators of alloimmunity and opportunities for tolerance induction / A. E. Morelli, A. W. Thomson // *Immunological Reviews*. – 2004. – Vol. 196, N 1. – P. 125–146. <https://doi.org/10.1046/j.1600-065X.2003.00079.x>
22. Liu, Y. Dendritic cell subsets and lineages, and their functions in innate and adaptive immunity / Y. Liu // *Cell*. – 2001. – Vol. 106, N 3. – P. 259–262. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(01\)00456-1](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(01)00456-1)
23. Alloantigen-presenting plasmacytoid dendritic cells mediate tolerance to vascularized grafts / J. C. Ochando, C. Homma, Y. Yang [et al.] // *Nature Immunology*. – 2006. – Vol. 7, N 6. – P. 652–662. <https://doi.org/10.1038/ni1333>
24. CD4+ Т-клетки и их субпопуляции как прогностический маркер острого отторжения при трансплантации почки / С. В. Коротков, А. В. Носик, В. В. Смольникова [и др.] // *Наука и инновации*. – 2016. – № 8. – С. 33–36.
25. Эффекторные CD4+ Т-лимфоциты и дендритные клетки – неинвазивные биомаркеры позднего клеточного отторжения при трансплантации почки / А. В. Носик, С. В. Коротков, В. В. Смольникова [и др.] // *Трансплантология*. – 2018. – Т. 10, № 3. – С. 207–216.

References

1. Samuel D., de Martin E., Berg T., Berenguer M., Burra P., Fondevila C., Heimbach J. K., Pageaux G.-P., Sanchez-Fueyo A., Toso C. EASL Clinical Practice Guidelines on liver transplantation. *Journal of Hepatology*, 2024, vol. 81, no. 6, pp. 1040–1086. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.07.032>
2. Cicalese L., Walton Z. C., Du X., Kulkarni R., Qiu S., El Hag M., Stevenson H. L. Antibody mediated rejection in liver transplantation: immunopathological characteristics and longterm follow-up. *Transplant International*, 2024, vol. 37, art. 13232. <https://doi.org/10.3389/ti.2024.13232>
3. Kamali K., Schmelzle M., Kamali C., Brunnbauer P., Splith K., Leder A. [et al.]. Sensing acute cellular rejection in liver transplant patients using liver derived extracellular particles: a prospective, observational study. *Frontiers in Immunology*, 2021, vol. 12, art. 647900. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.647900>
4. Sundaram V., Mahmud N., Perricone G., Katarey D., Wong R., Karvellas C. [et al.]. Longterm outcomes of patients undergoing liver transplantation for acute-on-chronic liver failure. *Liver Transplantation*, 2020, vol. 26, no. 12, pp. 1594–1602. <https://doi.org/10.1002/lt.25831>
5. Panackel C., Mathew J. F., Fawas M., Jacob M. Immunosuppressive drugs in liver transplant: an insight. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 2022, vol. 12, no. 6, pp. 1557–1571. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2022.06.007>
6. Vandermeulen M., Grégoire C., Briquet A., Lechanteur C., Beguin Y., Detry O. Rationale for the potential use of mesenchymal stromal cells in liver transplantation. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, vol. 20, no. 44, pp. 16418–16432. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i44.16418>
7. Wen F., Yang G., Yu S., Liu H., Liao N., Liu Z. Mesenchymal stem cell therapy for liver transplantation: clinical progress and immunomodulatory properties. *Stem Cell Research and Therapy*, 2024, vol. 15, no. 1, art. 320. <https://doi.org/10.1186/s13287-024-03943-6>
8. Basok Ju. B., Ponomareva A. S., Grudin N. V., Bogdanov V. K., Belova A. D., Sevast'yanov V. I. Use of mesenchymal stem cells in solid organ transplantation: challenges and prospects. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian journal of transplantology and artificial organs*, 2025, vol. 27, no. 1, pp. 114–134 (in Russian).
9. Sun Q., Huang Z., Han F., Zhao M., Cao R., Zhao D. [et al.]. Allogeneic mesenchymal stem cells as induction therapy are safe and feasible in renal allografts: pilot results of a multicenter randomized controlled trial. *Journal of Translational Medicine*, 2018, vol. 16, no. 1, art. 52. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1422-x>
10. Clinical protocol «Liver transplantation (adult and pediatric population)»: approved by the Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated February 13, 2023, No. 31. *Ministry of Health of the Republic of Belarus*. Available at: <https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/CProtokol/T-печень.pdf> (date of access: 14.05.2025) (in Russian).
11. Dominici M., Blanc K., Mueller I., Slaper-Cortenbach I., Marini F., Krause D. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*, 2006, vol. 8, no. 4, pp. 315–317. <https://doi.org/10.1080/14653240600855905>
12. Demetris A., Bellamy C., Hübscher S., O'Leary J., Randhawa P., Feng S. [et al.]. 2016 Comprehensive Update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology: Introduction of Antibody-Mediated Rejection. *American Journal of Transplantation*, 2016, vol. 16, no. 10, pp. 2816–2835. <https://doi.org/10.1111/ajt.13909>
13. Borbat A. M., Dubova E. A., Gainullina E. R., Lishchuk S. V. Protocol for histological examination of liver transplant dysfunction. *Arkhiv patologii [Archive of pathology]*, 2019, vol. 81, no. 6, pp. 71–73 (in Russian).
14. Shkalova L. V., Mozheiko N. P., Il'inskii I. M., Moisyuk Ya. G., Tsurul'nikova O. M., Got'e S. V. The diagnosis of liver allograft acute rejection in liver biopsies. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian journal of transplantology and artificial organs*, 2011, vol. 13, no. 3, pp. 15–19 (in Russian).

15. Duarte S., Baber J., Fujii T., Coito A. Matrix metalloproteinases in liver injury, repair and fibrosis. *Matrix Biology*, 2015, vol. 44–46, pp. 147–156. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.01.004>
16. Fedoruk D. A., Kirkovskii L. V., Sadovskii D. N., Petrenko K. I., Lebed' O. A., Fedoruk A. M., Rummo O. O. Influence of hypothermic oxygenated machine perfusion on the degree of ischemic damage of *ecd* liver grafts. *Voennaya meditsina* [Military medicine], 2020, no. 2, pp. 68–75 (in Russian).
17. Trukhacheva N. V. *Mathematical statistics in medical and biological research using the Statistica package*. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2013. 384 p. (in Russian).
18. Corcione A., Benvenuto F., Ferretti E., Giunti D., Cappiello V., Cazzanti F. [et al.]. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. *Blood*, 2006, vol. 107, no. 1, pp. 367–372. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-07-2657>
19. Aggarwal S., Pittenger M. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood*, 2005, vol. 105, no. 4, pp. 1815–1822. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-04-1559>
20. Peng Y., Ke M., Xu L., Liu L., Chen X., Xia W. [et al.]. Donor-derived mesenchymal stem cells combined with low-dose tacrolimus prevent acute rejection after renal transplantation: a clinical pilot study. *Transplantation*, 2013, vol. 95, no. 1, pp. 161–168. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182754c53>
21. Morelli A. E., Thomson A. W. Dendritic cells: regulators of alloimmunity and opportunities for tolerance induction. *Immunological Reviews*, 2004, vol. 196, no. 1, pp. 125–146. <https://doi.org/10.1046/j.1600-065X.2003.00079.x>
22. Liu Y. Dendritic cell subsets and lineages, and their functions in innate and adaptive immunity. *Cell*, 2001, vol. 106, no. 3, pp. 259–262. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(01\)00456-1](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(01)00456-1)
23. Ochando J. C., Homma C., Yang Y., Hidalgo A., Garin A., Tacke F. [et al.]. Alloantigen-presenting plasmacytoid dendritic cells mediate tolerance to vascularized grafts. *Nature Immunology*, 2006, vol. 7, no. 6, pp. 652–662. <https://doi.org/10.1038/nri1333>
24. Korotkov S. V., Nosik A. V., Smol'nikova V. V., Grinevich V. Yu., Efimov D. Yu., Syantovich A. A. [et al.]. CD4+ T-cells and their subpopulations as a prognostic marker of acute rejection in kidney transplantation. *Nauka i innovatsii* [Science and innovation], 2016, no. 8, pp. 33–36 (in Russian).
25. Nosik A. V., Korotkov S. V., Smol'nikova V. V., Grinevich V. Yu., Efimov D. Yu., Dmitrieva M. V. [et al.]. Effector memory CD4+ T-cells and dendritic cells are noninvasive biomarkers of late cellular rejection after kidney transplantation. *Transplantologiya* [Transplantology], 2018, vol. 10, no. 3, pp. 207–216 (in Russian).

Информация об авторах

Коротков Сергей Владимирович – канд. мед. наук, доцент. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220045, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-8536-6911>. E-mail: skorotkov@tut.by

Смольникова Виктория Владимировна – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220045, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0001-5947-8285>. E-mail: vsmolnikova2603@mail.ru

Гриневич Виктория Юрьевна – заведующий лабораторией. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220045, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-4505-4884>. E-mail: grinevich.viktorija@gmail.com

Щерба Алексей Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220045, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0003-0569-6150>. E-mail: aleina@tut.by

Кривенко Светлана Ивановна – д-р мед. наук, профессор. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220045, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-3011-2287>. E-mail: svtl_kr@tut.by

Руммо Олег Олегович – академик, д-р мед. наук, профессор, директор. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220045, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0001-7023-4767>. E-mail: olegrumm@tut.by

Information about the authors

Sergey V. Korotkov – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantation and Hematology (8, Semashko Str., 220045, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-8536-6911>. E-mail: skorotkov@tut.by

Viktoriya V. Smolnikova – Ph. D. (Biol.), Leading Researcher. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantation and Hematology (8, Semashko Str., 220045, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0001-5947-8285>. E-mail: vsmolnikova2603@mail.ru

Viktoriya Yu. Grinevich – Head of the Laboratory. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantation and Hematology (8, Semashko Str., 220045, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-4505-4884>. E-mail: grinevich.viktorija@gmail.com

Aleksey E. Shcherba – D. Sc. (Med.), Professor. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantation and Hematology (8, Semashko Str., 220045, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0003-0569-6150>. E-mail: aleina@tut.by

Svetlana I. Krivenko – D. Sc. (Med.), Professor. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantation and Hematology (8, Semashko Str., 220045, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-3011-2287>. E-mail: svtl_kr@tut.by

Oleg O. Rummo – Academician, D. Sc. (Med.), Professor, Director. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantation and Hematology (8, Semashko Str., 220045, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0001-7023-4767>. E-mail: olegrumm@tut.by

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616.5-004
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-3-232-238>

Поступила в редакцию 25.12.2024
Received 25.12.2024

О. И. Емельянова, А. С. Трофименко, О. А. Русанова

*Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии
имени А. Б. Зборовского, Волгоград, Российская Федерация*

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АНТИТЕЛООБРАЗОВАНИЯ К ГЛУТАТИОНПЕРОКСИДАЗЕ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

Аннотация. Цель работы – изучение клинической и патогенетической роли антител (АТ) к глутатионпероксидазе (ГП) у больных системной красной волчанкой (СКВ) с использованием технологии иммобилизации антигена на полиакриламидных гранулах с магнитными свойствами.

В исследование было включено 65 пациентов с верифицированной СКВ в возрасте от 18 до 67 лет, находившихся на стационарном лечении. Верификацию диагноза осуществляли согласно критериям EULAR/ACR 2019 г., активность заболевания оценивали по шкале ECLAM. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц. АТ к ГП в сыворотке крови пациентов определяли методом непрямого ИФА с использованием полиакриламидных гранул с магнитными свойствами, синтезированных по оригинальной технологии, активность фермента в плазме крови – методом Флоэ–Гюнцлера.

В группе больных СКВ отмечалось уменьшение активности фермента по сравнению с таковой в контрольной группе, а уровень АТ к ГП был статистически значимо выше, чем у доноров. Наблюдалась тенденция к увеличению содержания аутоантител по мере возрастания активности патологического процесса. АТ к ГП чаще выявлялись у пациентов с активной СКВ (ECLAM > 2). У больных СКВ, у которых были выявлены сывороточные АТ, активность фермента была статистически значимо ниже, чем у пациентов без АТ. Наибольший исходный уровень АТ отмечался также при поражении сердца, нервной системы и суставов, наименьший – при поражении почек. Максимально выраженной была динамика концентрации АТ при лечении пациентов с поражением сердца, статистически значимыми также были различия при нейролупусе, поражении суставов и кожи.

Таким образом, при СКВ наблюдалась отчетливая тенденция к снижению плазменной активности ГП и повышению средней концентрации циркулирующих АТ к ГП с ростом активности заболевания. Лечение СКВ сопровождалось тенденцией к нормализации ферментативной активности и уменьшению концентрации специфических АТ. Показатели уровня активности ГП плазмы крови и содержания сывороточных АТ к ГП являются перспективными биомаркерами для оценки активности СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка, глутатионпероксидаза, антитела, магнитосорбенты

Для цитирования: Емельянова, О. И. Патогенетические и клинические аспекты антителообразования к глутатионпероксидазе при системной красной волчанке / О. И. Емельянова, А. С. Трофименко, О. А. Русанова // *Вестні Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук.* – 2025. – Т. 22, № 3. – С. 232–238. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-3-232-238>

Olga I. Emelyanova, Andrey S. Trofimenko, Olga A. Rusanova

Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A. B. Zborovsky, Volgograd, Russian Federation

PATHOGENETIC AND CLINICAL ASPECTS OF ANTIBODY FORMATION TO GLUTATHIONE PEROXIDASE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Abstract. This study aims to explore the clinical and pathogenetic role of antibodies (AT) to glutathione peroxidase (GP) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) using antigen immobilization technology on polyacrylamide granules with magnetic properties.

The study involved 65 patients with diagnosed SLE, aged 18 to 67, years who were receiving inpatient treatment. The diagnosis was verified according to the EULAR/ACR 2019 criteria, and disease activity was assessed using the ECLAM scale. The control group consisted of 30 practically healthy individuals. The presence of antibodies to glutathione peroxidase was determined in the blood serum of patients by means of the indirect ELISA method, using polyacrylamide granules with magnetic properties synthesized by the original technology. The enzyme activity in blood plasma was measured by the Flohe–Günzler method.

In the group of patients diagnosed with SLE, a decrease in enzyme activity was observed in comparison to the control group. The level of antibodies to glutathione peroxidase in patients with SLE was found to be statistically significantly higher than the level of the same indicator in donors. There was a tendency for the content of autoantibodies to increase with the activity of the pathological process. AT to GP were more frequently detected in patients with active SLE (ECLAM > 2). Among patients

with SLE who demonstrated the presence of serum antibodies, enzyme activity was statistically significantly lower when compared to patients without antibodies. The highest initial antibody levels were also observed in cases involving of heart, nervous system, and joint damage, whereas the lowest levels were observed in cases of kidney damage. The dynamics of antibody concentrations were most pronounced in patients with heart damage, and statistically significant differences were also observed in cases of neurolupus, joint damage, and skin damage.

In SLE, there is a clear tendency for plasma GP activity to decrease and the average concentration of circulating antibodies to GP to increase with increasing disease activity. Treatment of SLE is accompanied by a tendency to normalize enzymatic activity and decrease the concentration of specific antibodies. Determination of plasma GP activity and serum antibodies to GP are promising biomarkers for assessing SLE activity.

Keywords: systemic lupus erythematosus, glutathione peroxidase, antibodies, magnetic carriers

For citation: Emelyanova O. I., Trofimenko A. S., Rusanova O. A. Pathogenetic and clinical aspects of antibody formation to glutathione peroxidase in systemic lupus erythematosus. *Vesti Natsyonal'noi akademii nauk Belarusi. Seriya medytsynskikh nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2025, vol. 22, no. 3, pp. 232–238 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-3-232-238>

Введение. Системная красная волчанка (СКВ) представляет собой аутоиммунное воспалительное заболевание, характерной чертой которого является выработка крайне многообразного спектра аутоантител, в особенности против антигенов клеточных ядер. В настоящее время преобладает точка зрения, согласно которой этиопатогенез СКВ является мультифакториальным, с доминирующим вкладом иммунных, генетических, гормональных и экзогенно-экологических влияний. Тем не менее молекулярные механизмы, лежащие в основе данного системного аутоиммунного ответа, все еще до конца не изучены [1, 2]. Особенно важным с точки зрения патогенеза СКВ является механизм утери иммунологической толерантности по отношению к внутриклеточным антигенам. Основными возможными причинами инициирования при СКВ аутоиммунных реакций, направленных против таких эпитопов, могут являться активизация апоптоза и/или НЕТоза и нарушение элиминации апоптотных телец и внеклеточных ловушек нейтрофилов, обусловленные внутриклеточной гиперпродукцией активных форм кислорода (АФК), источником которых при СКВ, помимо митохондриальной синтеза АФК, связанного с клеточным дыханием, может быть активность НАДФН-оксидазы – ключевого фермента, участвующего в инициации выработки внеклеточных ловушек при НЕТозе. Наиболее высока выработка АФК НАДФН-оксидазой мононуклеарных фагоцитов, эндотелиоцитов, Т- и В-лимфоцитов [3]. Неоэпитопы, образующиеся в результате окислительной модификации внеклеточного нуклеопротеинового и липидного материала, могут впоследствии стимулировать образование соответствующих аутоантител, вызывая системное воспаление и повреждение органов при СКВ. Опубликованы результаты генетических и биохимических исследований, подтверждающие наличие связи оксидативного статуса организма с патогенезом СКВ. В частности, идентифицированы полиморфизмы генов ферментов антиоксидантной системы, ассоциированные с тяжелым течением заболевания [3, 4]. Продукты окислительной модификации различных биомолекул могут быть обнаружены в крови пациентов с СКВ, а их количество коррелирует с активностью заболевания и повреждением органов [5].

Помимо прооксидантных факторов, существенное влияние на интенсивность свободнорадикального и перекисного окисления оказывают и антиоксидантные факторы, в том числе неферментные (ретинол, токоферолы, глутатион), а также ферменты – супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза (ГП), глутатионредуктаза, каталаза. Установлено, что повышение содержания белков, модифицированных малоновым диальдегидом, а также антител (АТ) к супероксиддисмутазе и каталазе в сыворотке крови больных СКВ ассоциировано с активностью заболевания [5, 6]. ГП обладает мощным антипероксидным действием и играет важную роль в процессах оксидации/антиоксидации. Поскольку при СКВ происходит увеличение генерации АФК, то, исходя из известных принципов функционирования антиоксидантной системы, должно наблюдаться компенсаторное увеличение активности ее компонентов, в частности ГП, что, в свою очередь, приведет к нейтрализации действия свободных радикалов. Однако при СКВ, напротив, отмечается накопление вторичных токсичных продуктов свободнорадикальных реакций, что может быть связано с антителообразованием к антиоксидантным ферментам [7, 8].

Цель работы – изучение клинической и патогенетической роли антител к глутатионпероксидазе у больных системной красной волчанкой с использованием технологии иммобилизации антигена на полиакриламидных гранулах с магнитными свойствами.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Международной медицинской ассоциации. В исследование были включены больные СКВ, находившиеся на стационарном лечении в ревматологическом отделении, при наличии их информированного согласия и подтвержденного диагноза СКВ. Верификацию диагноза осуществляли согласно критериям EULAR/ACR 2019 г. [9]. Активность СКВ оценивали по шкале ECLAM [10], значения от 0 до 2 баллов соответствовали низкой, от 2 до 6 – умеренной, более 6 – высокой активности заболевания. Варианты течения заболевания определяли общепринятым способом. Все пациенты получали терапию глюкокортикостероидами парентерально или *per os*, при высокой активности СКВ назначали цитостатические иммунодепрессанты и, по показаниям, генно-инженерные биологические препараты. В результате лечения у 53 (81,5 %) пациентов отмечалась позитивная клинико-лабораторная динамика. Контрольная группа включала 30 здоровых лиц без выявленных острых или хронических заболеваний.

Измерение активности ГП и АТ к ней производили дважды: при поступлении и перед выпиской из стационара. АТ к ГП класса IgG определяли в сыворотке крови больных СКВ иммуноферментным методом в модификации И. П. Гонтаря [11]. В качестве антигена для иммобилизации на полиакриламидных гранулах с магнитными свойствами [11] использовали препарат бычьей эритроцитарной ГП (Merck, США). Результаты измерений выражали в единицах оптической плотности (ед. опт. пл.) и интерпретировали как положительные при превышении величины экстинкции, характерной для здоровых лиц, более чем на три средних квадратических отклонения. Активность ГП в плазме крови определяли методом Флоэ–Гюнцлера [12] и выражали в ЕД/мл. Результаты представлены в виде среднего арифметического и 95%-го доверительного интервала (М (95 % ДИ)). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для обработки данных использовали программный пакет Statistica 12.0 for Windows (США).

Результаты и их обсуждение. В контрольную группу были включены 30 здоровых лиц (20 женщин и 10 мужчин) в возрасте от 18 до 45 лет. Среднее значение активности ГП у здоровых лиц составило 0,149 (0,120–0,178) ЕД/мл, средняя концентрация АТ к ГП в сыворотках крови доноров – 0,198 (0,156–0,240) ед. опт. пл.

В исследование было включено 65 больных СКВ в возрасте от 18 до 67 лет. Все больные СКВ были женского пола, их возраст составлял от 22 до 72 лет, средний возраст – 34,1 (31,6–36,6) года. 19 (29,2 %) больных СКВ имели низкую, 34 (52,3 %) – умеренную, 12 (18,4 %) – максимальную степень активности патологического процесса. Хроническое течение СКВ было выявлено у 13 (20 %) пациентов, подострое – у 48 (73,8 %), острое – у 4 (6,1 %) пациентов. Наиболее частыми были следующие клинические проявления: у 52 (80 %) пациентов – поражения кожи, преимущественно в виде эритемы-«бабочки», у 38 (58,4 %) – артриты, у 38 (58,4 %) пациентов – поражения сердца, в основном в виде экссудативного перикардита. Волчаночная нефропатия выявлена у 35 (53,7 %) пациентов, как правило, с острым и подострым течением заболевания. Поражение легких отмечалось у 12 (18,4 %) пациентов, проявляясь как экссудативный плеврит и/или пневмонит. Все обследуемые получали терапию глюкокортикостероидами системного действия, в том числе 8 (12,3 %) – пульс-терапию метилпреднизолоном по общепринятой схеме. При наличии показаний для лечения применяли цитостатические иммунодепрессанты и генно-инженерные биологические препараты. Продолжительность стационарного лечения составляла в среднем 18,2 (11,9–24,5) сут. Среднее значение индекса ECLAM у больных СКВ изначально составило 10,2 (8,6–11,8) балла, после лечения – 4,9 (3,0–6,8) балла.

При анализе результатов измерения активности ГП (рис. 1) выявлено, что в группе больных СКВ наблюдается отчетливая тенденция к снижению активности фермента при умеренной и высокой активности заболевания. Подавление активности аутоиммунного воспаления в результате лечения способствует значительному росту активности ГП, особенно у пациентов с умеренной активностью СКВ. Меньшую выраженность такой нормализации при высокой активности СКВ можно объяснить более медленным достижением необходимого уровня медикаментозной иммуносупрессии и терапевтического эффекта в целом, что также влияет на баланс про- и антиоксидантных процессов в организме.

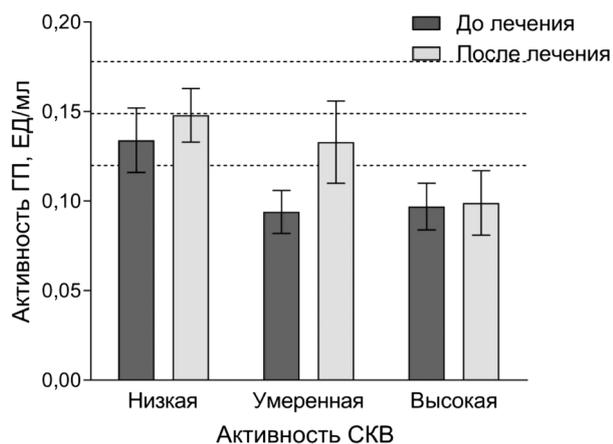


Рис. 1. Влияние активности СКВ на энзиматическую активность ГП (здесь и на рис. 2, 3 приведены средние арифметические значения и 95%-й ДИ). Пунктирными линиями обозначены среднее арифметическое и 95%-й ДИ активности ГП для контрольной группы

Fig. 1. Effect of SLE activity on the enzymatic activity of GP (here and in Fig. 2, 3 arithmetic mean values and 95 % CI are shown). The dotted lines indicate the arithmetic mean and 95 % CI of GP activity for the control group

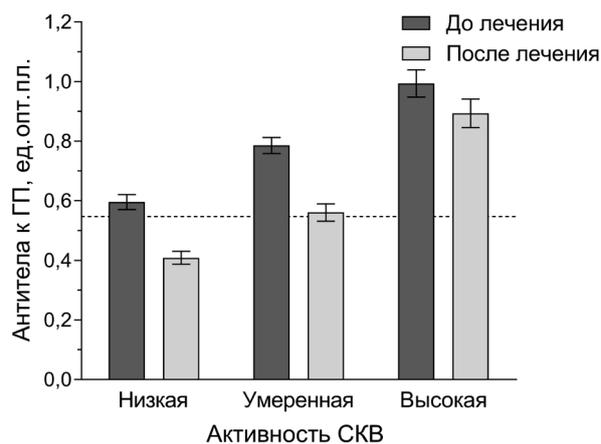


Рис. 2. Влияние активности СКВ на концентрацию антител к ГП. Пунктирной линией обозначена точка разделения положительных и отрицательных результатов

Fig. 2. Effect of SLE activity on the concentration of antibodies to GP. The dotted line indicates the dividing point between positive and negative results

Средний уровень АТ к ГП у больных СКВ был статистически значимо выше уровня аналогичного показателя в контрольной группе (0,794 (0,765–0,823) и 0,158 (0,129–0,187) ед. опт. пл. соответственно). Наблюдалась тенденция к росту содержания аутоантител по мере возрастания активности патологического процесса (рис. 2). АТ к ГП чаще выявлялись у пациентов с умеренной и активной СКВ (ECLAM > 2). После проведенного лечения отмечено уменьшение количества АТ к ГП и увеличение активности фермента (см. рис. 1, 2). У пациентов с низкой и умеренной активностью СКВ после лечения отмечалась тенденция к повышению активности фермента, особенно при изначально умеренной активности заболевания. Напротив, при высокой активности СКВ значительного изменения активности фермента в результате лечения не наблюдалось, что может быть обусловлено сохраняющимся уровнем ингибирующих АТ к ГП у таких пациентов (рис. 2). У больных СКВ, у которых отмечалось наличие сывороточных АТ к ГП ($n = 42$), активность фермента была статистически значимо ниже, чем у пациентов без АТ (0,074 (0,060–0,088) и 0,122 (0,110–0,134) ед. опт. пл. соответственно). Следовательно, уменьшение активности данного энзима, вероятно, связано с образованием АТ к нему. В целом, с ростом активности СКВ наблюдается тенденция к повышению концентрации АТ к ГП и снижению активности энзима. Динамика активности СКВ в ходе лечения, наиболее выраженная при изначально умеренной активности заболевания, сопровождалась максимальными изменениями активности ГП (в сторону повышения) и специфических АТ (в сторону снижения), что также свидетельствует о влиянии АТ на активность фермента при СКВ. Несущественный прирост активности ГП после лечения пациентов с высокой активностью СКВ можно объяснить сохранением значительного уровня сывороточных АТ у таких пациентов по завершении стационарного лечения (рис. 3).

У больных СКВ с различными вариантами течения заболевания при поступлении в стационар наблюдалось сходное (независимо от характера течения) уменьшение средней активности фермента по сравнению с контрольной группой (при хроническом течении – 0,104 (0,078–0,130) ЕД/мл, при подостром – 0,097 (0,088–0,106), при остром – 0,112 (0,020–0,204) ЕД/мл). Показатели средней концентрации АТ к ГП при различных вариантах течения СКВ также не имели существенных различий и составляли: при хроническом течении – 0,684 (0,634–0,734) ед. опт. пл., при подостром – 0,696 (0,669–0,723), при остром – 0,968 (0,840–1,096) ед. опт. пл. Динамика активности фермента и концентрации АТ к нему после лечения практически не различалась при всех трех вариантах течения, демонстрируя вышеупомянутую тенденцию к повышению энзиматической активности и снижению уровней АТ.

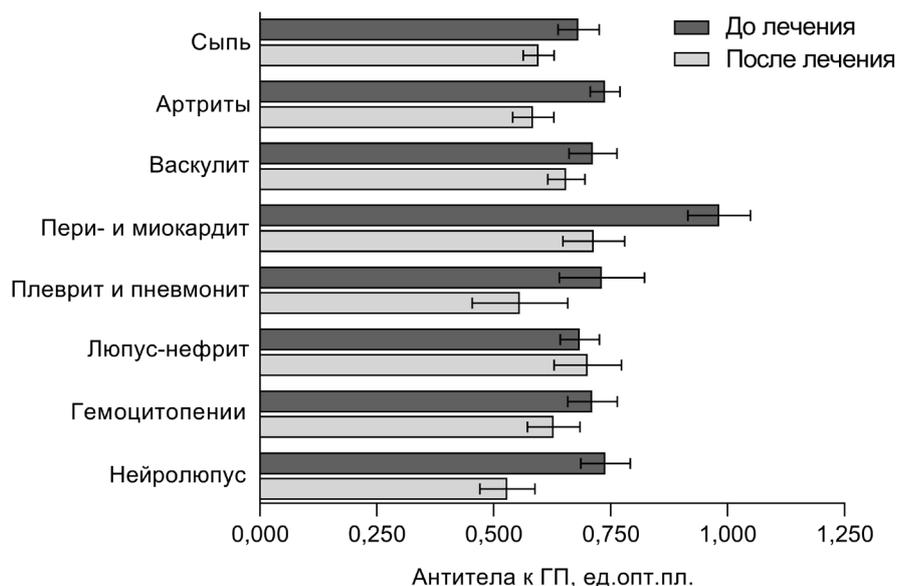


Рис. 3. Концентрация АТ к ГП у больных СКВ в зависимости от клинических проявлений

Fig. 3. Concentration of AT to GP in patients with SLE depending on clinical manifestations

Отдельно был проведен анализ содержания АТ к ГП у больных СКВ с поражением различных органов и систем (рис. 3). В целом, при поражении большинства органов, за исключением почек, концентрации АТ демонстрировали тенденцию к снижению после лечения. Наиболее выраженной была динамика уровня АТ при лечении пациентов с поражением сердца, статистически значимыми также были различия при нейролюпусе, поражении суставов и кожи. Обращает на себя внимание тот факт, что наибольший исходный уровень АТ отмечался также при поражении сердца, нервной системы и суставов, наименьший – при поражении почек. Минимальное среднее значение активности ГП исходно и наиболее выраженная ее динамика после лечения также отмечались при поражении сердца (0,093 (0,078–0,108) и 0,119 (0,095–0,143) ед. опт. пл. соответственно), существенных отличий от общей тенденции для других органов не выявлено.

СКВ характеризуется развитием выраженного оксидативного стресса, признаки которого обнаруживаются во многих органах и тканях. В связи с этим при СКВ можно было бы ожидать компенсаторного повышения активности антиоксидантных механизмов, включая повышение активности ГП. Обнаруженное нами отсутствие такого повышения и, более того, прогрессирующее снижение активности ГП с ростом активности СКВ можно объяснить наличием фактора, ингибирующего энзим. Роль такого фактора, с учетом результатов исследования, могут играть АТ к ГП. Особенно показательным в этом отношении следующее: во-первых, совпадающая по выраженности, но разнонаправленная динамика активности ГП и специфических АТ, а во-вторых, ассоциация высокой концентрации АТ к ГП и выраженной их динамики после лечения с поражением сердца и, в меньшей степени, ЦНС при СКВ. Известно, что в тканях миокарда и ЦНС ГП является основным антипероксидным агентом, противодействуя также негативным последствиям перекисного окисления липидов [13], при этом оксидативный стресс при СКВ оказывает наибольшее влияние именно на сердце, а не на другие органы [14]. Гиперэкспрессия ГП играет протективную роль при ремоделировании миокарда различного генеза, вероятно, за счет ингибирования ферроптоза кардиомиоцитов или подавления перекисного окисления липидов [15, 16]. Таким образом, полученные нами данные можно объяснить гиперэкспрессией ГП, характерной для многих видов поражения миокарда, в сочетании с образованием *in situ* иммунных комплексов ГП (АТ к ГП) и последующим развитием аутоиммунного воспаления и ГП-зависимого ферроптоза при волчаночном кардите [17].

Заключение. При СКВ наблюдается четкая тенденция к снижению плазменной активности ГП и повышению средней концентрации циркулирующих АТ к ГП с ростом активности заболе-

вания. Лечение СКВ позволяет нормализовать ферментативную активность и уменьшить концентрацию специфических АТ. У пациентов с наличием АТ к ГП активность фермента статистически значимо ниже, чем у лиц без АТ. Наибольшие уровни АТ к ГП и наиболее выраженная динамика в результате лечения отмечались при поражении сердца и нервной системы, что можно объяснить влиянием экспрессии антиоксидантных энзимов и ролью ГП в развитии повреждения и аутоиммунного воспаления в этих органах. В целом, показатели активности ГП плазмы крови и сывороточных АТ к ГП являются перспективными биомаркерами для оценки активности СКВ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Современный подход в диагностике и лечении системной красной волчанки / Т. А. Панафидина, Т. В. Попкова, Е. А. Асеева, А. М. Лила // Доктор.Ру. – 2021. – Т. 20, № 7. – С. 40–50.
2. Бажанов, Н. Н. Поражение миокарда и коронарных артерий сердца у пациентов с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом / Н. Н. Бажанов, Ю. В. Пак // Терапевтический архив. – 2004. – Т. 76, № 5. – С. 86–90.
3. Perl, A. Oxidative stress in the pathology and treatment of systemic lupus erythematosus / A. Perl // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2013. – Vol. 9, N 11. – P. 674–686. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.147>
4. Glutathione S-transferase, catalase, and mitochondrial superoxide dismutase gene polymorphisms modulate redox potential in systemic lupus erythematosus patients from Manaus, Amazonas, Brazil / M. A. A. De Oliveira, N. H. Mallmann, G. K. B. de Souza [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2021. – Vol. 40, N 9. – P. 3639–3649. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05680-0>
5. Лисицина, Т. А. Активные формы кислорода и патогенез ревматоидного артрита и системной красной волчанки / Т. А. Лисицина, М. М. Иванова, А. Д. Дурнев // Вестник Российской академии медицинских наук. – 1996. – № 12. – С. 15–20.
6. Системная красная волчанка (поражение кожи, суставов, почек, центральной нервной системы) / А. М. Лалаева, А. Б. Пирятинская, Т. В. Грибанова [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2014. – Т. 9, № 6. – С. 23–26.
7. Oxidative stress in autoimmune rheumatic diseases / M. J. Smallwood, A. Nissim, A. R. Knight [et al.] // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2018. – Vol. 125. – P. 3–14. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.086>
8. Oxidative stress and its biomarkers in systemic lupus erythematosus / D. Shah, N. Mahajan, S. Sah [et al.] // *Journal of Biomedical Science*. – 2014. – Vol. 21, N 1. – Art. 23. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-21-23>
9. Aringer, M. EULAR/ACR classification criteria for SLE / M. Aringer // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2019. – Vol. 49, N 3S. – P. S14–S17. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.09.009>
10. Activity criteria in systemic lupus erythematosus / S. Bombardieri, C. Vitali, L. Caponi [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 1994. – Vol. 12, suppl. 11. – P. S45–S48.
11. Авторское свидетельство SU 1582657 А1. Способ получения магнитных полиакриламидных гранул: заявлено 28.12.1987; опубл. 20.08.1996 / И. П. Гонтарь, А. Б. Зборовский, С. В. Левкин, Г. Ф. Сычева – 5 с.
12. Flohé, L. Assays of glutathione peroxidase / L. Flohé, W. A. Günzler // *Methods in Enzymology*. – 1984. – Vol. 105. – P. 114–121. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(84\)05015-1](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(84)05015-1)
13. Кулинский, В. И. Структура, свойства, биологическая роль и регуляция глутатионпероксидазы / В. И. Кулинский, Л. С. Колесниченко // Успехи современной биологии. – 1993. – Т. 113, № 1. – С. 107–122.
14. Mitochondria dysfunction: A trigger for cardiovascular diseases in systemic lupus erythematosus / H. Wang, R. Tang, Q. Pan [et al.] // *International Immunopharmacology*. – 2025. – Vol. 144. – Art. 113722. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113722>
15. Overexpression of glutathione peroxidase prevents left ventricular remodeling and failure after myocardial infarction in mice / T. Shiomi, H. Tsutsui, H. Matsusaka [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109, N 4. – P. 544–549. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000109701.77059.E9>
16. Overexpression of glutathione peroxidase attenuates myocardial remodeling and preserves diastolic function in diabetic heart / S. Matsushima, S. Kinugawa, T. Ide [et al.] // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2006. – Vol. 291, N 5. – P. H2237–H2245. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00427.2006>
17. Ferroptosis as an important driver of lupus / C. Mao, G. Lei, L. Zhuang, B. Gan // *Protein and Cell*. – 2022. – Vol. 13, N 5. – P. 313–315. <https://doi.org/10.1007/s13238-021-00892-1>

References

1. Panafidina T. A., Popkova T. V., Aseeva E. A., Lila A. M. Modern approach to the diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Doktor.Ru* [Doctor.Ru], 2021, vol. 20, no. 2, pp. 40–54 (in Russian).
2. Bazhanov N. N., Pak Yu. V. Damage to the myocardium and coronary arteries of the heart in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Terapevticheskii arkhiv* [Therapeutic archive], 2004, vol. 76, no. 5, pp. 86–90 (in Russian).
3. Perl A. Oxidative stress in the pathology and treatment of systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology*, 2013, vol. 9, no. 11, pp. 674–686. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.147>
4. de Oliveira M. A. A., Mallmann N. H., de Souza G. K. B. B., de Jesus Bacha T., Lima E. S., de Lima D. S. N., de Souza Passos L. F., de Souza Gonçalves M., de Moura Neto J. P. Glutathione S-transferase, catalase, and mitochondrial superoxide

dismutase gene polymorphisms modulate redox potential in systemic lupus erythematosus patients from Manaus, Amazonas, Brazil. *Clinical Rheumatology*, 2021, vol. 40, no. 9, pp. 3639–3649. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05680-0>

5. Lisitsina T. A., Ivanova M. M., Durnev A. D. Reactive oxygen species and pathogenesis of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk* [Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences], 1996, no. 12, pp. 15–20 (in Russian).

6. Lalaeva A. M., Piryatinskaya A. B., Gribova T. V., Smirnova O. N., Belova E. A., Nechaeva O. S. Systemic lupus erythematosus (damage to the skin, joints, kidneys, central nervous system). *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* [Clinical dermatology and venereology], 2014, vol. 9, no. 6, pp. 23–26 (in Russian).

7. Smallwood M. J., Nissim A., Knight A. R., Whiteman M., Haigh R., Winyard P. G. Oxidative stress in autoimmune rheumatic diseases. *Free Radical Biology and Medicine*, 2018, vol. 125, pp. 3–14. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.086>

8. Shah D., Mahajan N., Sah S., Nath S. K., Paudyal B. Oxidative stress and its biomarkers in systemic lupus erythematosus. *Journal of Biomedical Science*, 2014, vol. 21, no. 1, art. 23. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-21-23>

9. Aringer M. EULAR/ACR classification criteria for SLE. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2019, vol. 49, no. 3S, pp. S14–S17. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.09.009>

10. Bombardieri S., Vitali C., Caponi L., Manca L., Bencivelli W. Activity criteria in systemic lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 1994, vol. 12, suppl. 11, pp. S45–S48.

11. Gontar' I. P., Zborovskii A. B., Levkin S. V., Sycheva G. F. *Method for producing magnetic polyacrylamide granules*. Patent no. SU 1582657 A1, 1996. 5 p. (in Russian).

12. Flohé L., Günzler W. A. Assays of glutathione peroxidase. *Methods in Enzymology*, 1984, vol. 105, pp. 114–121. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(84\)05015-1](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(84)05015-1)

13. Kulinskii V. I., Kolesnichenko L. S. Structure, properties, biological considerations, and regulation of glutathione peroxidase. *Uspekhi sovremennoi biologii* [Advances in modern biology], 1993, vol. 113, no. 1, pp. 107–122 (in Russian).

14. Wang H., Tang R., Pan Q., Yin Q., Feng J., Deng L. Mitochondria dysfunction: A trigger for cardiovascular diseases in systemic lupus erythematosus. *International Immunopharmacology*, 2025, vol. 144, art. 113722. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113722>

15. Shiomi T., Tsutsui H., Matsusaka H., Murakami K., Hayashidani S., Ikeuchi M., Wen J., Kubota T., Utsumi H., Takeshita A. Overexpression of glutathione peroxidase prevents left ventricular remodeling and failure after myocardial infarction in mice. *Circulation*, 2004, vol. 109, no. 4, pp. 544–549. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000109701.77059.E9>

16. Matsushima S., Kinugawa S., Ide T., Matsusaka H., Inoue N., Ohta Y., Yokota T., Sunagawa K., Tsutsui H. Overexpression of glutathione peroxidase attenuates myocardial remodeling and preserves diastolic function in diabetic heart. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2006, vol. 291, no. 5, pp. H2237–H2245. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00427.2006>

17. Mao C., Lei G., Zhuang L., Gan B. Ferroptosis as an important driver of lupus. *Protein and Cell*, 2022, vol. 13, no. 5, pp. 313–315. <https://doi.org/10.1007/s13238-021-00892-1>

Информация об авторах

Емельянова Ольга Ивановна – канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник. Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А. Б. Зборовского (ул. Землячки, 76, 400138, г. Волгоград, Российская Федерация). <https://orcid.org/0000-0003-3951-8985>. E-mail: emelyanova.vlg@mail.ru

Трофименко Андрей Степанович – канд. мед. наук, заведующий лабораторией. Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А. Б. Зборовского (ул. Землячки, 76, 400138, г. Волгоград, Российская Федерация). <http://orcid.org/0000-0002-1627-8483>. E-mail: a.s.trofimenko@mail.ru

Русанова Ольга Александровна – канд. мед. наук, мл. науч. сотрудник. Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А. Б. Зборовского (ул. Землячки, 76, 400138, г. Волгоград, Российская Федерация). <http://orcid.org/0000-0002-7080-2442>. E-mail: olga-rusanova28@rambler.ru

Information about the authors

Olga I. Emelyanova – Ph. D. (Med.), Leading Researcher. Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A. B. Zborovskiy (76, Zemlyachki Str., 400138, Volgograd, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3951-8985>. E-mail: emelyanova.vlg@mail.ru

Andrey S. Trofimenko – Ph. D. (Med.), Head of the Laboratory. Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A. B. Zborovskiy (76, Zemlyachki Str., 400138, Volgograd, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-1627-8483>. E-mail: a.s.trofimenko@mail.ru

Olga A. Rusanova – Ph. D. (Med.), Junior Researcher. Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A. B. Zborovskiy (76, Zemlyachki Str., 400138, Volgograd, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-7080-2442>. E-mail: olga-rusanova28@rambler.ru

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.314.18-002.2-092.4

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-3-239-245>

Поступила в редакцию 09.03.2025

Received 09.03.2025

**Т. Н. Терехова, И. О. Походенько-Чудакова, Т. А. Пыко,
Ж. А. Макаревич, К. С. Воробьева**

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

НОВАЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ХРОНИЧЕСКОГО ПУЛЬПИТА

Аннотация. В специальной литературе в ряде сообщений содержится информация об экспериментальных исследованиях при хроническом пульпите. В одних работах как вариант экспериментальной модели рассматривались удаленные зубы человека, в других исследованиях в качестве биологического объекта использовали или высокоорганизованных животных (собак), или грызунов, резцы которых постоянно растут, что не позволяет в полной мере воспроизвести клиническую ситуацию хронического пульпита.

Цель работы – создание экспериментальной модели хронического пульпита у экспериментального объекта (кролика породы шиншилла) в соответствии с реальными клиническими условиями по этапам развития, пути распространения инфекционного агента и формирования воспалительного очага с целью исследования данного патологического процесса в динамике.

Методы исследования: описательный, экспериментальный, патогистологический.

В работе приведено подробное описание новой рациональной экспериментальной модели хронического пульпита, которая может быть использована на этапе доклинических исследований в процессе динамического наблюдения при тестировании новых лекарственных средств и методов лечения указанного заболевания. Проведена сравнительная оценка предлагаемой модели с аналогом и прототипом.

Ключевые слова: экспериментальные исследования, фиброзный пульпит, экспериментальная модель, хронический воспалительный процесс

Для цитирования: Новая экспериментальная модель хронического пульпита / Т. Н. Терехова [и др.] // Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2025. – Т. 22, № 3. – С. 239–245. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-3-239-245>

**Tamara N. Terekhova, Irina O. Pohodenko-Chudakova, Tatsiana A. Pyko,
Zhanna A. Makarevich, Ksenija S. Vorob'yova**

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

A NEW EXPERIMENTAL MODEL OF CHRONIC PULPITIS

Abstract. In the specialized literature there are some reports containing information about experimental studies in chronic pulpitis. In one part of them, extracted human teeth are regarded as a variant of the experimental model. In another part, either highly organized animals (dogs) or rodents, whose incisors are constantly growing, were used as a biological object. This does not allow for full reproduction of the clinical situation of chronic pulpitis.

The aim of this study is to develop an experimental model of chronic pulpitis in an animal subject, specifically a rabbit of the Chinchilla breed, that reflects actual clinical conditions at various stages of development, the trajectory of infectious agent propagation, and the formation of inflammatory focus, thereby allowing for the study of this pathological process in dynamics.

Research methods: descriptive, experimental, and pathohistologic.

The proposed experimental model of chronic pulpitis using a biological object—a rabbit of the Chinchilla breed, according to the stages of development, the path of spread of the infectious agent and the formation of inflammatory focus—fully corresponds to the real clinical conditions of chronic pulpitis. Due to the sufficient size of the rabbit's teeth, jaw bones, and circulating blood volume, it is optimal for the realization of material sampling when performing pathohistological and laboratory studies in dynamics, both during the development of the pathological process and during its treatment. This makes it economically justified.

Keywords: experimental research, fibrous pulpitis, experimental model, chronic inflammatory process

For citation: Terekhova T. N., Pohodenko-Chudakova I. O., Pyko T. A., Makarevich Zh. A., Vorob'yova K. S. A new experimental model of chronic pulpitis. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2025, vol. 22, no. 3, pp. 239–245 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-3-239-245>

Введение. На современном этапе кариес зубов представляет собой наиболее распространенный патологический процесс, вызывающий деструкцию твердых тканей зуба, что может закончиться полным его разрушением. К осложнениям кариеса относится также пульпит, приводящий к периодонтиту. Данные о положительных результатах эндодонтического лечения варьируются

в широких пределах – от 25,0 до 70,0 % [1]. При этом в 98,0–99,0 % наблюдений деструктивные процессы в периодонте являются причиной большинства тяжелых осложнений (флегмоны, медиастинита, сепсиса), представляющих значительную опасность для здоровья и жизни пациента [2].

В то же время стоматологическая помощь – одна из наиболее востребованных населением. Известно, что в течение года к стоматологу обращается 200 млн человек. При этом в структуре стоматологической помощи доля пациентов с пульпитом варьируется в пределах 14,0–20,0 % [3]. По данным Э. Г. Борисовой, А. Л. Ермолович (2023), доля лиц с фиброзным хроническим пульпитом от общего числа таких пациентов составляет 27,6 % [4]. Ситуацию усугубляет тот факт, что при своевременной и точной диагностике, применении новых, достаточно эффективных методов эндодонтического лечения успешно пролеченный на первом этапе зуб, с учетом результатов лучевых методов исследования, через 6–12 мес. переходит в категорию «хронический периодонтит» и становится очагом хронической одонтогенной инфекции (ОХОИ) [5]. При этом известно, что ОХОИ опасен как частотой обострений, так и негативным влиянием на соматический статус пациента [6], обуславливая инфекционную сенсibilизацию организма и способствуя генерализации инфекционно-воспалительного процесса (ИВП) [7].

Все перечисленные выше аргументы, во-первых, подтверждают актуальность избранной авторами темы, ее социальную значимость для практического здравоохранения и демографической безопасности населения, а во-вторых, убеждают в необходимости дальнейшего поиска новых путей решения эффективного и рационального лечения хронического пульпита. При этом следует подчеркнуть, что разработка и апробация новых методов лечения невозможны без экспериментальных исследований, осуществляемых на биологических моделях – экспериментальных животных [8].

На текущий момент в специальной литературе имеется ряд сообщений, содержащих информацию об экспериментальных исследованиях при хроническом пульпите [9–11]. При этом в одних публикациях как вариант экспериментальной модели рассматриваются удаленные зубы человека [9]. Однако данный вариант нельзя считать верным, так как удаленный зуб уже не является частью организма человека и не способен отражать изменения, происходящие в нем. В других работах в качестве биологического объекта использовали или высокоорганизованных животных (собак) [10], или грызунов [11], резцы которых постоянно растут, что не позволяет в полной мере воспроизвести клиническую ситуацию хронического пульпита. Кроме того, с указанной целью были использованы овцы [10]. Однако содержание этих животных требует определенных условий, что является весьма затруднительным в условиях экспериментально-биологических клиник.

В то же время известно, что экспериментальные модели используют для воспроизведения биологических структур, процессов и функций на различных уровнях (молекулярном, субклеточном, клеточном, органно-системном, организменном, популяционно-биоценоотическом). Они могут применяться для воссоздания различных биологических процессов, условий существования и жизнедеятельности как отдельных особей, так и популяций и экосистем. Биологические модели могут применяться для воспроизведения тех или иных патологических состояний, нозологий, функциональных нарушений, предшествующих развитию заболевания. Это позволяет в условиях эксперимента исследовать и анализировать предикторы, механизмы возникновения и течения болезни, а также влияние, оказываемое при использовании тех или иных методов лечения [12]. При этом одним из наиболее значимых направлений в экспериментальных исследованиях является создание моделей заболеваний, предназначенных для доклинических исследований эффективности новых лекарственных средств и методов лечения [8].

Цель работы – создание экспериментальной модели хронического пульпита у экспериментального объекта (кролика породы шиншилла) в соответствии с реальными клиническими условиями по этапам развития, пути распространения инфекционного агента и формирования воспалительного очага с целью изучения данного патологического процесса в динамике.

Материалы и методы исследования. Для определения аналога и прототипа был выполнен анализ специальной литературы (периодических изданий за 15 лет и базовых монографий без срока давности) по вопросам создания экспериментальной модели хронического пульпита и методам верификации данного диагноза. При анализе использовали описательный метод.

На проведение экспериментальных исследований получено разрешение биоэтической комиссии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (УО БГМУ). Эксперимент проведен с соблюдением современных принципов биоэтики (надлежащей лабораторной практики – Good Laboratory Practice (GLP)), Европейской конвенции по защите прав позвоночных животных, принятой в г. Страсбурге (Франция) 18.03.1986 г., Всемирной декларации прав животных (Universal Declaration of Animal Rights), принятой Международной лигой прав животных в г. Лондоне (Великобритания) 23.09.1977 г.).

В эксперименте были использованы 18 самцов кроликов породы шиншилла, содержащихся в виварии экспериментально-биологической клиники научно-исследовательского института экспериментальной медицины УО БГМУ в отдельных клетках, со свободным доступом к пище и воде. Перед началом эксперимента кроликов осматривали на предмет наличия внешних признаков заболеваний. Особей с установленными признаками болезни выбраковывали и выдерживали в условиях карантина в течение 10 сут, после чего включали в исследование.

Для создания экспериментальной модели хронического пульпита у кролика, а также для содержания последних, выведения их из эксперимента и забора материала использовали отдельный бокс, условия которого соответствовали всем правилам и нормам для работы с материалом, инфицированным условно патогенными микроорганизмами, соблюдая принципы асептики и антисептики (Республиканские санитарно-гигиенические и санитарно-противоэпидемические правила и нормы. Безопасность работы с микроорганизмами III и IV групп патогенности и гельминтами // Санитарные правила СП 17-129 РБ 2000. – Минск: Министерство здравоохранения Республики Беларусь, 2002; Республиканские санитарные нормы, правила и гигиенические нормативы. Устройство, оборудование и содержание экспериментально-биологических клиник (вивариев) // Санитарные правила и нормы 2.1.2.12-18-2006. – Минск: Министерство здравоохранения Республики Беларусь, 2006).

Животных выводили из эксперимента в соответствии со сроками наблюдения развития патологического процесса – на 1, 2, 3, 6, 7 и 8-е сутки с момента создания экспериментальной модели. Данные сроки были определены с учетом сообщений специальной литературы [13]. Резцы верхней челюсти удаляли путем блоковой резекции с фрагментами окружающей костной ткани. Полученные макропрепараты фиксировали в 10%-м растворе нейтрального формалина в течение 72 ч. Далее для удаления солей кальция из костной ткани использовали концентрированную муравьиную кислоту, разбавленную равным количеством 70%-го спирта. Продолжительность процесса декальцинации составляла от 30 до 45 сут. Декальцинированные объекты промывали в течение нескольких дней в часто сменяемом 70%-м спирте во избежание набухания волокон соединительной ткани. Гистологическую проводку материала осуществляли в автоматическом режиме по стандартной методике (спирты – ксилол – парафиновая среда), используя гистопроцессор карусельного типа LeicaTP 1020. Обезвоженный материал заливали в парафиновую среду для микротомирования. Приготавливали срезы толщиной 3 мкм при помощи ротационного электромеханического микротомы Microm HM340E. Срезы монтировали на предметные стекла, затем депарафинировали в трех сменах ксилола, пяти сменах спиртов нисходящей концентрации и окрашивали гематоксилином и эозином. На последнем этапе срезы заключали в монтирующую среду на основе полистирола [14]. Микропрепараты исследовали при помощи светового микроскопа. О развитии хронического пульпита судили по результатам патогистологического исследования.

Результаты и их обсуждение. Из общего числа проанализированных источников специальной литературы было выделено два, на основе которых и была предложена новая экспериментальная модель фиброзного пульпита.

Известная модель ИВП в эксперименте [15] является аналогом предлагаемой. Экспериментальное исследование по ее созданию осуществляли на 25 белых нелинейных самцах крыс линии Wistar. Под комбинированным наркозом животным проводили вскрытие пульпарной камеры передних резцов при помощи портативной бормашины и стоматологического бора на уровне границы слизистой оболочки с внешней стороны зуба до появления капель крови. Животные были разделены на 4 серии (по 5 экспериментальных объектов в каждой) в зависимости от срока предполагаемого развития пульпита: первая – 4 сут, вторая – 7, третья – 14, четвертая – 30 сут.

Пятая серия являлась контрольной и включала 5 крыс, выведенных из эксперимента до его начала с целью определения исходного состояния пульпы.

Общим признаком для предлагаемого способа и его аналога является следующее: получение модели осуществляется на одном и том же анатомическом участке челюстей – в области центральных резцов; инвазивным воздействиям подвергаются твердые ткани зубов и пульпа.

Положительно данный способ характеризует то, что он осуществлен на хорошо воспроизводимых экспериментальных объектах из отряда грызунов – самцах крыс линии Wistar. Это позволяет получить достаточное число однопометных особей, что имеет значение для чистоты экспериментальных исследований. В то же время при использовании его аналога имеется ряд недостатков. К последним следует отнести:

малый размер животного, а следовательно, малый размер челюстей и зубов, что существенно затрудняет не только стоматологическое вмешательство, направленное на моделирование ИВП указанной области, но и изготовление микропрепарата для патогистологического исследования и негативно отражается на его результатах, приводя к их невысокой точности;

техническую сложность проведения анестезии, что сопряжено с использованием целого комплекса лекарственных средств и необходимостью выполнять несколько инъекций подряд;

сложность обеспечения постоянства температуры тела экспериментального животного, когда оно находится в состоянии наркоза [16].

Кроме того, при проведении исследований по созданию описанной модели было выявлено, что сделанное в резцах дополнительное отверстие не приводит к развитию острого пульпита. В течение первых 4 сут наблюдения развиваются признаки катарального воспаления в пульпе, к 7-м суткам они нивелируются и не переходят в хроническую стадию, продолжающуюся как минимум 30 сут. Детальное исследование границы между пульпой и окружающей средой показало, что развитие классического пульпита в резцах практически невозможно в связи с тем, что пульпарная камера всегда открыта и не возникает компрессии сосудов корневой части нарастающим отеком. Также следует принимать во внимание, что у грызунов резцы стачиваются и растут в течение всего жизненного цикла, что обуславливает наличие постоянно открытой пульпарной камеры. Однако развития воспаления в указанной группе зубов, несмотря на это обстоятельство, не происходит [15].

Описанные выше специальные условия, необходимые для создания данной модели, указывают на ее значительную стоимость и при этом низкую долю выхода, что нельзя признать рациональным.

Известна экспериментальная модель, являющаяся прототипом по отношению к предлагаемой, при создании которой экспериментальному животному (6-годовалому барану массой 20,0–25,0 кг) под наркозом тиопентала натрия (0,1 мг на 3,0 кг массы животного) выполняли трепанацию коронок резцов нижней челюсти (зацепов) с щечной поверхности до просвечивания пульпы и обнажали последнюю с помощью стоматологического зонда. Зубы оставляли в таком состоянии на протяжении всего периода экспериментальных наблюдений, удаляя их в соответствии со сроками исследования: через 1 ч, на 1, 3, 10, 20 и 30-е сутки. Забранный для исследования биологический материал фиксировали в 10%-м растворе забуференного формалина и декальцинировали в 25%-м растворе Трилона-Б. Полученный материал после проводки через спирты восходящей плотности заливали в парафин [17]. При данном варианте моделирования рассматриваемого патологического процесса через 7 сут в 100 % наблюдений развивался пульпит по клиническим и морфологическим характеристикам, схожий с таковым у человека.

Общими признаками для предлагаемой авторами модели и ее прототипа являются, во-первых, то, что моделирование хронического фиброзного пульпита осуществляют на одном и том же анатомическом участке челюсти – в области центральных резцов, а во-вторых, то, что в процессе моделирования инвазивным воздействиям подвергают как твердые ткани зуба, так и мягкие (пульпа). В то же время способ, описанный В. А. Иващенко с соавт. (2019), отличается тем, что для моделирования ИВП в пульпе не используют инфицирующий материал, а зубы оставляют открытыми с целью обсеменения микрофлорой полости рта.

Положительно данный способ характеризует то, что он осуществлен на экспериментальном биологическом объекте достаточного размера, который обладает, соответственно, достаточным

размером челюстей и зубов для изготовления качественных макро- и микропрепаратов пульпы зуба и периапикальных тканей, что обеспечивает получение репрезентативных результатов патогистологического исследования.

Однако и прототип этого способа не лишен определенных недостатков:

оперативный доступ в области травмированного участка твердой ткани и пульпы, во-первых, наносит дополнительную травму, а во-вторых, сам по себе может способствовать внесению в рану другого патогенного микробного агента, который, возможно, будет значительно отличаться от одонтогенного;

ситуация, при которой в твердых тканях зуба оставляют открытой сформированную полость, имеющую сообщение с пульпарной камерой и пульпой, в значительной мере как по этиологии развития патологического процесса, так и по его срокам отличается от ситуации при патогенезе осложнения вторичного кариеса, который протекает, как правило, в герметично (или почти герметично) запломбированной полости зуба;

использование в качестве экспериментального объекта 6-годовалого барана в значительной мере увеличивает стоимость проведения исследования, так как для данных животных должны быть предусмотрены специальные условия содержания.

Предлагаемый авторами вариант моделирования хронического пульпита в условиях эксперимента включает следующее. В асептических условиях экспериментальному объекту (кролику породы шиншилла) под внутривенным наркозом раствора тиопентала натрия (0,1 мг на 3,0 кг массы животного), выполняемым в краевую вену уха, используя портативную бормашину с прямым наконечником и шаровидный алмазный бор и применяя постоянное охлаждение дистиллированной водой капельным методом (из шприца), в твердых тканях коронок резцов верхней челюсти на вестибулярной поверхности формируют полость $0,3 \times 0,3$ см до просвечивания пульпы. Далее с помощью К-файла точно перфорируют пульпарную камеру. На обнаженный участок пульпы накладывают инфицирующий материал – пропитанный ротовой жидкостью человека стерильный ватный тампон. Сверху герметично накладывают пломбу из стеклоиономерного цемента.

В качестве инфицирующего материала используют ротовую жидкость человека, во-первых, потому, что в полости рта присутствуют практически все микробиологические представители, способные вызвать развитие одонтогенного ИВП у человека, а зубодесневая борозда является естественным местом обитания облигатных анаэробов, а во-вторых, известно, что десневая и ротовая жидкости находятся в постоянном взаимодействии [18].

Результаты патогистологического исследования на 7-е и 8-е сутки в 100 % наблюдений показали, что пульпа представлена незрелой и отечной соединительной тканью с очаговыми скоплениями лимфоцитов в субдентинобластном слое, множеством крупных, тонкостенных, пустых сосудов, среди которых встречаются щелевидные. Среди соединительнотканых клеточных элементов преобладали фибробласты. Дентинобласты были расположены многорядно. В субдентинобластном слое и пульпарном ядре определялись множественные крупные дентикли. Представленная патогистологическая картина соответствовала диагнозу – хронический пульпит [19]. На основании представленных результатов авторами был оформлен и получен патент (патент Республики Беларусь № 24387 «Способ создания экспериментальной модели хронического фиброзного пульпита у кролика»).

Предлагаемую экспериментальную модель позитивно отличает следующее: формирование ИВП происходит в течение 7 сут, что соответствует реальным клиническим условиям при распространении инфекционного агента из кариозной полости в пульпарную камеру; модель может быть воспроизведена для любого из зубов как верхней, так и нижней челюсти экспериментального объекта, что в значительной мере расширяет ее использование при доклинических исследованиях пломбировочных материалов и лекарственных средств, применяемых при лечении хронического пульпита.

Заключение. Предлагаемая экспериментальная модель хронического пульпита с использованием биологического объекта (кролика породы шиншилла) по этапам развития, пути распространения инфекционного агента и формирования воспалительного очага в полной мере соответствует реальным клиническим условиям развития хронического пульпита. Оптимальность

модели, обусловленная достаточным размером зубов, челюстных костей кролика, объемом циркулирующей крови для осуществления забора материала при выполнении патогистологических и лабораторных исследований в динамике как при развитии патологического процесса, так и в течение его лечения делает ее экономически оправданной.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Бердиева, Р. Р. Анализ ошибок первичного эндодонтического лечения зубов с хроническим периодонтитом / Р. Р. Бердиева, А. М. Мамытова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2020. – № 1, ч. 1. – С. 79–82.
2. Иорданишвили, А. К. Тяжелое осложнение при повторном эндодонтическом лечении зуба / А. К. Иорданишвили, Е. Х. Баранов, А. Е. Мальцев // Вятский медицинский вестник. – 2022. – № 2. – С. 102–105.
3. Далимова, Ш. К. Ошибки и осложнения при лечении пульпита / Ш. К. Далимова // Экономика и социум. – 2023. – № 12, ч. 1. – С. 1059–1062.
4. Борисова, Э. Г. Диагностика и лечение хронического гангренозного пульпита при выявлении микотической флоры после перенесенной коронавирусной инфекции / Э. Г. Борисова, А. Л. Ермолович // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2023. – Т. 25, № 2. – С. 11–16.
5. Походенько-Чудакова, И. О. Особенности строения корней и корневых каналов премоляров и моляров нижней челюсти на основании данных современных лучевых методов исследования, используемых в стоматологии / И. О. Походенько-Чудакова, Е. В. Шотт // Проблемы здоровья и экологии. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 35–41.
6. Взаимосвязь хронических одонтогенных очагов инфекции с атеросклерозом / А. А. Саунина, А. А. Лунев, О. В. Шалак [и др.] // Медицинский альянс. – 2023. – Т. 11, № 1. – С. 99–104.
7. Сурин, А. В. Информативность интегральных индексов интоксикации у пациентов с хроническим одонтогенным синуситом верхнечелюстной пазухи / А. В. Сурин, И. О. Походенько-Чудакова // Украинский журнал медицины, биологии и спорта. – 2018. – Т. 3, № 6. – С. 234–239.
8. Основные проблемы экспериментальных исследований новых иммунобиологических препаратов на биологических моделях лабораторных животных / Н. В. Богачева, И. В. Зайцева, С. В. Попова, К. Н. Коротаева // Вятский медицинский вестник. – 2020. – № 4. – С. 74–81.
9. Экспериментальное обоснование лечения хронических форм пульпита и периодонтита с использованием дезинфекции и ультразвуковой обработки / В. Н. Царев, М. С. Подпорин, Е. В. Ипполитов [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2016. – № 6. – С. 66–73.
10. Pathophysiological and morphofunctional reaction of a dental pulp under inflammation / S. V. Sirak, E. V. Shchetinin, M. Iu. Vafiadi, L. A. Parazian // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2015. – Vol. 6, N 6. – P. 1811–1815.
11. Development of rat caries-induced pulpitis model for vital pulp therapy / H. Huang, M. Okamoto, M. Watanabe [et al.] // Journal of Dental Research. – 2023. – Vol. 102, N 5. – P. 574–582. <https://doi.org/10.1177/00220345221150383>
12. Исламов, Р. А. Методология эксперимента с использованием лабораторных животных / Р. А. Исламов // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2016. – № 1. – С. 522–525.
13. Влияние микросекундного Nd:YAG-лазера на морфологическое строение пульпы зуба / Л. В. Дубова, О. В. Зайратьянц, И. В. Баев, М. С. Деев // Эндодонтия Today. – 2015. – № 1. – С. 19–23.
14. Краткий курс гистологической техники / М. О. Мавликеев, С. С. Архипова, О. Н. Чернова [и др.]; под науч. ред. Р. В. Деева. – Казань: Казан. ун-т, 2020. – 107 с.
15. Адаптационные механизмы защиты обнаженной пульпы у крыс: к вопросу о биомоделировании острого и хронического пульпита / А. К. Гаджиев, А. В. Волков, И. И. Бобиченко [и др.] // Биомедицина. – 2013. – № 3. – С. 36–41.
16. Alteration of medullary dorsal horn neuronal activity following inferior alveolar nerve transection in rats / K. Iwata, T. Imai, Y. Tsuboi [et al.] // Journal of Neurophysiology. – 2001. – Vol. 86, N 6. – P. 2868–2877. <https://doi.org/10.1152/jn.2001.86.6.2868>
17. Морфологические изменения в пульпе зубов экспериментальных животных при лечении острого очагового пульпита с использованием современных материалов / В. А. Иващенко, А. А. Адамчик, А. В. Арутюнов [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2019. – Т. 26, № 5. – С. 29–41.
18. Копытов, А. А. Гидродинамическое обоснование перемещения микроорганизмов в глубокие отделы периодонта / А. А. Копытов // Пародонтология. – 2020. – Т. 25, № 1. – С. 32–36.
19. Морфологические изменения в пульпе после внесения в полость зуба кролика ротовой жидкости человека / Т. Н. Терехова [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2024. – Т. 84, № 4. – С. 33–37.

References

1. Berdieva R. R., Mamytova A. B. Error analysis of primary endodontic dentistry with chronic periodontitis. *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal* [International research journal], 2020, no. 1, pt. 1, pp. 79–82 (in Russian).
2. Iordanishvili A. K., Barinov E. Kh, Mal'tsev A. E. Severe complication with repeated endodontic tooth treatment. *Vyatskii meditsinskii vestnik* [Medical newsletter of Vyatka], 2022, no. 2, pp. 102–105 (in Russian).
3. Dalimova Sh. K. Errors and complications when treating pulpitis. *Ekonomika i sotsium* [Economy and society], 2023, no. 12, pt. 1, pp. 1059–1062 (in Russian).

4. Borisova E. G., Ermolovich A. L. Diagnosis and treatment of chronic gangrenous pulpitis in the detection of mycotic flora after a coronavirus infection. *Mediko-farmatsevticheskiy zhurnal "Pul's" = Medical and pharmaceutical journal "Pulse"*, 2023, vol. 25, no. 2, pp. 11–16 (in Russian).
5. Pokhoden'ko-Chudakova I. O., Shott E. V. Structural features of the roots and root canals of mandibular premolars and molars based on date of modern radiological methods of investigation used in dentistry. *Problemy zdorov'ya i ekologii* [Health and ecology issues], 2022, vol. 19, no. 1, pp. 35–41 (in Russian).
6. Saunina A. A., Lunev A. A., Shalak O. V., Osadchaya E. R., Sokolovich N. A. The relationship of chronic odontogenic foci of infection with atherosclerosis. *Meditsinskii al'yans* [Medical alliance], 2023, vol. 11, no. 1, pp. 99–104 (in Russian).
7. Surin A. V., Pokhoden'ko-Chudakova I. O. The informative value of integral intoxication indices in patients with chronic odontogenic sinusitis of maxillary sinus. *Ukrainskii zhurnal meditsiny, biologii i sporta* [Ukrainskii journal of medicine, biology and sports], 2018, vol. 3, no. 6, pp. 234–239 (in Russian).
8. Bogacheva N. V., Zaitseva I. V., Popova S. V., Korotaeva K. N. Basic problems of experimental studies of new immunobiological preparations on biological models of laboratory animals. *Vyatskii meditsinskii vestnik* [Medical newsletter of Vyatka], 2020, no. 4, pp. 74–81 (in Russian).
9. Tsarev V. N., Podporin M. S., Ippolitov E. V., Avtandilov G. A., Tsareva T. V. Experimental rationale of endodontic therapy of chronic forms of pulpitis and periodontitis using photo-activated disinfection and ultrasound treatment. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* [Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology], 2016, no. 6, pp. 66–73 (in Russian).
10. Sirak S. V., Shchetinin E. V., Vafiadi M. Yu., Parazian L. A. Pathophysiological and morphofunctional reaction of a dental pulp under inflammation. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 2015, vol. 6, no. 6, pp. 1811–1815.
11. Huang H., Okamoto M., Watanabe M., Matsumoto S., Moriyama K., Komichi S. [et al.]. Development of rat caries-induced pulpitis model for vital pulp therapy. *Journal of Dental Research*, 2023, vol. 102, no. 5, pp. 574–582. <https://doi.org/10.1177/00220345221150383>
12. Islamov R. A. The Methodology of the experiment using laboratory animals. *Vestnik Kazakhskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta* [Bulletin of the Kazakh National Medical University], 2016, no. 1, pp. 522–525 (in Russian).
13. Dubova L. V., Zairat'yants O. V., Baev I. V., Deev M. S. Influence microsecond Nd:YAG laser on the morphological structure of the tooth pulp. *Endodontiya Today* [Endodontics Today], 2015, no. 1, pp. 19–23 (in Russian).
14. Mavlikeyev M. O., Arkhipova S. S., Chernova O. N., Titova A. A., Pevnev G. O., Shafigullina A. K., Kiyasov A. P. *A short course in histological technique*. Kazan, Kazan University, 2020. 107 p. (in Russian).
15. Gadzhiev A., Volkov A. V., Bobichenko I. I., Krechina E. K., Kapanadze G. D., Stankova N. V. Adaptation mechanisms of protection pulp exposure in rats: the issue of biomodeling of acute and chronic pulpitis. *Biomeditsina* [Biomedicine], 2013, no. 3, pp. 36–41 (in Russian).
16. Iwata K., Imai T., Tsuboi Y., Tashiro A., Ogawa A., Morimoto T., Masuda Y., Tachibana Y., Hu J. Alteration of medullary dorsal horn neuronal activity following inferior alveolar nerve transection in rats. *Journal of Neurophysiology*, 2001, vol. 86, no. 6, pp. 2868–2877. <https://doi.org/10.1152/jn.2001.86.6.2868>
17. Ivashchenko V. A., Adamchik A. A., Arutyunov A. V., Risovannyi S. I., Sidorenko A. N., Tsymbalov O. V. Morphological changes in the dental pulp of experimental animals in the treatment of acute partial pulpitis using modern materials. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik* [Kuban scientific medical bulletin], 2019, vol. 26, no. 5, pp. 29–41 (in Russian).
18. Kopytov A. A. Hydrodynamic justification of the movement of microorganisms in deep regions of the periodontal. *Parodontologiya* [Periodontology], 2020, vol. 25, no. 1, pp. 32–36 (in Russian).
19. Terekhova T. N., Pokhoden'ko-Chudakova I. O., Pyko T. A., Vorob'eva K. S., Makarevich Zh. A. Morphological changes in the pulp after the introduction of human oral fluid into the cavity of a rabbit's tooth. *Vyatskii meditsinskii vestnik* [Medical newsletter of Vyatka], vol. 84, no. 4, pp. 33–37 (in Russian).

Информация об авторах

Терехова Тамара Николаевна – д-р мед. наук, профессор. Белорусский государственный медицинский университет (пр-т Дзержинского, 83, 220083, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: tsetam@mail.ru

Походенько-Чудакова Ирина Олеговна – д-р мед. наук, профессор. Белорусский государственный медицинский университет (пр-т Дзержинского, 83, 220083, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: ip-c@yandex.ru

Пыко Татьяна Анатольевна – ассистент. Белорусский государственный медицинский университет (пр-т Дзержинского, 83, 220083, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: endodent@bsmu.by

Макаревич Жанна Анатольевна – ветеринарный врач. Белорусский государственный медицинский университет (пр-т Дзержинского, 83, 220083, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: vivariy@bsmu.by

Воробьева Ксения Сергеевна – ассистент. Белорусский государственный медицинский университет (пр-т Дзержинского, 83, 220083, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: patanat@bsmu.by

Information about the authors

Tamara N. Terekhova – D. Sc. (Med.), Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220083, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tsetam@mail.ru

Irina O. Pohodenko-Chudakova – D. Sc. (Med.), Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220083, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ip-c@yandex.ru

Tatsiana A. Pyko – Assistant. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220083, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: endodent@bsmu.by

Zhanna A. Makarevich – veterinarian. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220083, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: vivariy@bsmu.by

Kseniya S. Vorob'yova – Assistant. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220083, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: patanat@bsmu.by

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.314-089.819.845:577.161.2:613.31-08-039.71]:616-037

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-3-246-255>

Поступила в редакцию 17.04.2025

Received 17.04.2025

О. Е. Бекжанова¹, С. П. Рубникович², Ж. Ж. Маннанов¹

¹*Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент, Республика Узбекистан*

²*Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь*

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ ПРИ D-ГИПОВИТАМИНОЗЕ НА ОСНОВЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Аннотация. Несмотря на постоянное совершенствование методов нехирургической и хирургической терапии периимплантита, долгосрочный эффект проблематичен, поскольку даже при положительном эффекте терапии возможен рецидив. Предполагается, что одним из факторов, влияющих на развитие периимплантной патологии, является D-гиповитаминоз.

Цель исследования – разработка модели прогнозирования риска развития воспалительных осложнений после дентальной имплантации у пациентов с D-гиповитаминозом.

Разработанная модель включала такие показатели, как уровень витамина D в сыворотке крови, анатомо-топографическое положение и число имплантатов, возраст, наличие сахарного диабета II типа и соматической патологии воспалительного генеза.

Установлен набор предикторов воспалительных осложнений дентальной имплантации, легко диагностируемый в рутинной практике, который может быть использован для осуществления лечебно-профилактических мероприятий. На основе многофакторной логистической регрессии разработана модель прогноза и ранней диагностики воспалительных осложнений после дентальной имплантации у пациентов с D-гиповитаминозом.

Ключевые слова: D-гиповитаминоз; прогностическая модель; анамнестические, демографические, клинические и биохимические предикторы

Для цитирования: Бекжанова, О. Е. Повышение эффективности профилактики воспалительных осложнений после дентальной имплантации при D-гиповитаминозе на основе прогностического моделирования / О. Е. Бекжанова, С. П. Рубникович, Ж. Ж. Маннанов // Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2025. – Т. 22, № 3. – С. 246–255. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-3-246-255>

Olga E. Bekjanova¹, Sergey P. Rubnikovich², Javlonbek J. Mannanov¹

¹*Tashkent State Dental Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan*

²*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

IMPROVING THE EFFICIENCY OF PREVENTION OF INFLAMMATORY COMPLICATIONS AFTER DENTAL IMPLANTATION IN HYPOVITAMINOSIS D BASED ON PROGNOSTIC MODELING

Abstract. Despite the continuous improvement of methods for the non-surgical and surgical treatment of peri-implantitis, the long-term effect remains problematic. Even with positive effects of therapy, relapse is possible. Hypovitaminosis D is recognized as one of the factors in the development of peri-implant pathology.

The objective of the research was to develop a risk profile for the development of inflammatory complications of dental implantation in patients with hypovitaminosis D based on prognostic modeling.

A model for predicting inflammatory complications of dental implantation has been developed using logistic regression. The final model included vitamin D levels in blood serum, anatomical and topographic position, age, number of implants, the presence of type 2 diabetes mellitus, and somatic pathology of inflammatory origin.

A set of predictors of inflammatory complications of dental implantation has been established, which is easily diagnosed in routine practice and can help in selecting patients for therapeutic and preventive measures. A model was developed for the prognosis and early diagnosis of inflammatory complications of dental implantation in patients with hypovitaminosis D. This model was developed using multifactorial logistic regression.

Keywords: hypovitaminosis D; prognostic model; anamnestic, demographic, clinical and biochemical predictors

For citation: Bekjanova O. E., Rubnikovich S. P., Mannanov J. J. Improving the efficiency of prevention of inflammatory complications after dental implantation in hypovitaminosis D based on prognostic modeling. *Vesti Natsyyanal' nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2025, vol. 22, no. 3, pp. 246–255 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-3-246-255>

Введение. Рост использования зубных имплантатов привел к проблемам и осложнениям, таким как заболевания периимплантной зоны [1]. На Всемирном семинаре 2017 г. периимплантит сформулирован как воспаление слизистой оболочки вокруг имплантата с последующей прогрессирующей потерей поддерживающей кости [2, 3]. Периимплантит часто встречается у пациентов с дентальными имплантатами, а его распространенность прогрессирует с течением времени [4–8]. В этой связи важно осуществление поддерживающей терапии, при отсутствии которой происходит прогрессирование периимплантной патологии, что чревато потерей имплантата [9].

Несмотря на постоянное совершенствование методов нехирургической и хирургической терапии периимплантита, долгосрочный эффект проблематичен, поскольку даже при положительном эффекте терапии возможен рецидив [10–14].

Из-за низкой эффективности терапии периимплантита на передний план выходит разработка мер по профилактике данной патологии. В этих условиях основной стратегией становится лечение обратимого предшественника периимплантита – периимплантного мукозита [15, 16]. Данную стратегию необходимо осуществлять одновременно с контролем модифицируемых факторов риска [17, 18].

Этиологическим фактором периимплантита, как и при патологии пародонта, являются микробы зубной биопленки. Периимплантит может возникать самостоятельно, как реакция на инородное тело, уровень которой определяется состоянием организма хозяина [19]. Важно, что патология периимплантных тканей, особенно периимплантит, прогрессирует быстрее, чем при пародонтите, и может возникать при функциональной нагрузке имплантатов уже в течение первого года [20]. Известно, что скорость развития периимплантного мукозита у пациентов колеблется в пределах 23,9–88,0 %, а на имплантатах – 9,7–81,0 %, а скорость развития периимплантита составляет 8,9–45 и 4,8–23,0 % соответственно [21]. Несмотря на единые патогенетические механизмы, эффективность лечения патологии пародонта значительно более успешна. Важно, что регенерация мягких и твердых тканей после потери поддерживающих тканей вокруг имплантата невозможна [22, 23]. Таким образом, для успешной установки имплантата в долгосрочной перспективе более важна профилактика периимплантных заболеваний, чем их лечение. Профилактика этих заболеваний требует четкого понимания этиологии и факторов риска их развития [24]. Знание факторов, которые приводят к периимплантным заболеваниям, имеет решающее значение для поддержания правильного функционирования зубных имплантатов [25–27].

В долгосрочных проспективных исследованиях показано, что заболевания периимпланта связаны со многими факторами риска (женский пол, пародонтит, низкая гигиена полости рта, курение, несоблюдение требований по уходу, наличие менее 16 оставшихся зубов, зубной налет, вестибулярное положение, марка имплантата, мост как тип реставрации и травма как причина потери зубов). Доказана роль системной патологии, включая диабет [28].

В настоящее время в проспективных когортных исследованиях установлено незначительное число истинных факторов риска периимплантита. Как правило, исследования ограничиваются констатацией факторов риска, не разрабатывается многоуровневый прогноз, который включал бы все потенциальные угрозы [29]. Таким образом, актуальным представляется выявление факторов и индикаторов риска развития периимплантных заболеваний и обоснование прогноза развития патологии у определенного контингента пациентов.

Модель, прогнозирующая потенциальное периимплантное заболевание и его тяжесть, позволит врачам и пациентам получать информацию, на основании которой можно принимать обоснованные решения об изменении факторов риска или о выборе альтернативного лечения.

Цель исследования – разработка модели прогнозирования риска развития воспалительных осложнений после дентальной имплантации у пациентов с D-гиповитаминозом.

Материалы и методы исследования. Настоящее исследование проведено на кафедре хирургической стоматологии и дентальной имплантологии Ташкентского государственного стоматологического института в период с 2019 по 2024 г. Пациентам проводились дентальная имплантация и протезная реабилитация с опорой на имплантаты под руководством одного опытного пародонтолога и двух врачей под руководством опытного стоматолога-имплантолога. С июня 2019 г. пациентов вызывали для повторного обследования.

Перед исследованием пациентов информировали о проведении исследования и получали их подписанное информированное согласие.

Характеристика обследованных. *Критерии включения:* пациенты старше 18 лет с одним или несколькими зубными имплантатами, которые наблюдались не менее 12 мес. после нагрузки, имели панорамную рентгенограмму после операции и получали регулярную или нерегулярную поддерживающую терапию в том же отделении, где были установлены имплантаты.

Критерии исключения: пациенты, у которых ранее был диагностирован агрессивный пародонтит; лица с неадекватной (некачественной) рентгенограммой; пациенты, получавшие бисфосфонаты и иммунодепрессанты или терапию антибиотиками в течение 6 мес., а также беременные или кормящие женщины.

До начала исследования были осуществлены комплексные клинические обследования и подтвержден предварительный диагноз D-гиповитаминоза. У всех пациентов осуществлялся забор крови для определения уровня D 25(OH) в сыворотке крови, отражающего общее количество витамина D в организме. В зависимости от степени дефицита этого витамина пациенты были разделены на группы: с выраженным дефицитом витамина ($D < 10$ нг/мл) – 32 пациента, с дефицитом витамина ($11 \leq D < 20$ нг/мл) – 35, с недостаточностью витамина ($21 \leq D < 30$ нг/мл) – 41 пациент; группу контроля составили 40 пациентов с адекватным уровнем витамина в сыворотке крови ($D \geq 30$ нг/мл).

Критерии оценки. Клинические параметры: у каждого пациента учитывали возраст, пол, состояние пародонта (здоров, наличие гингивита или пародонтита) [28], наличие системных заболеваний (сердечно-сосудистые заболевания, гипертония или диабет), прием лекарств, количество зубных имплантатов и частота обслуживания (зарегистрировано два и менее визита на техническое обслуживание в год или ни одного). Пациентов классифицировали на некурящих (никогда не курили или бросили курить в течение как минимум 5 лет) и курящих (< 10 или ≥ 10 сигарет в день).

Для каждого имплантата учитывали следующие данные: расположение (переднее/заднее, верхняя/нижняя челюсть), время функционирования (месяцы), марка имплантата, тип протеза (фиксированный-множественный/одиночный или съемный) и предыдущая процедура наращивания кости (да/нет).

Мягкие ткани вокруг имплантата оценивали с помощью пародонтального зонда, применяя силу небольшой интенсивности (0,25 Н). Регистрировали следующие клинические параметры периимплантата: глубину зондирования кармана (PPD, мм) в шести локализациях каждого имплантата; модифицированный индекс назубных бляшек (PI 0/3); модифицированный индекс кровотечения или десневой индекс (BI 0/3); индекс CAL (0/5) в четырех местах имплантата (вестибуло-лингвальный/небный, мезиально-дистальный); индекс кровотечения при зондировании (BoP 0/3) на шести участках имплантата; количество кератинизированной ткани (КТ, мм) оценивали путем измерения расстояния между зенитом щечно-десенного края и слизистой десневой линией [27] на мезиальной, центральной, дистальной/щечной и лингвальной/нёбной сторонах каждого имплантата. Подвижность имплантата оценивали по 4-балльной шкале.

Диагноз пародонтита формулировали при наличии пародонтальных карманов глубиной ≥ 4 мм с BoP и клинической потерей прикрепления > 2 мм как минимум в двух несмежных межпроксимальных областях.

Клинические исследования проводил один калиброванный исследователь, используя ручной пародонтальный зонд (SPITN-C, градуированный (3-3-2-4), N1065-RF, Nova, Великобритания). Калибровка исследователя осуществлялась на 10 пациентах (не участвовавших в исследовании, с периимплантным мукозитом и периимплантитом). Выбранные клинические параметры периимплантата оценивали в двух отдельных сеансах с интервалом 48 ч. Коэффициенты внутрикласовой корреляции для выбранных показателей варьировались от 0,78 до 0,88.

Формулирование диагноза. Согласно новой классификации 2018 г., периимплантные состояния диагностировались следующим образом: здоровые, периимплантный мукозит и периимплантит [27]. Здоровую периимплантную зону учитывали при отсутствии признаков воспаления мягких тканей вокруг имплантата, отсутствие кровотечения и/или нагноения при осторож-

ном зондировании, отсутствие увеличения глубины зондирования (PPD) по сравнению с таковой в предыдущие посещения и отсутствие рентгенологической потери костной массы (RBL).

Периимплантный мукозит диагностировали при кровотечении и/или нагноении при осторожном зондировании с увеличением или без увеличения периимплантного дефекта по сравнению с предыдущими исследованиями, а также при отсутствии дополнительных изменений RBL, возникших после первоначального ремоделирования кости.

Диагностика периимплантита зависела от наличия или отсутствия предыдущих записей. Периимплантит диагностировали при наличии признаков кровотечения и/или нагноения вокруг имплантата при осторожном зондировании, увеличении PPD по сравнению с таковыми в предыдущих исследованиях и наличия RBL за пределами изменений уровня гребня кости после первоначального ремоделирования кости (≥ 2 мм). При отсутствии предыдущих рентгенологических данных периимплантит диагностировали при наличии кровотечения и/или нагноения при осторожном зондировании ($PD \geq 6$ мм, $RBL \geq 3$ мм) апикально к самой коронковой части внутри кости.

При формулировании диагноза пациента учитывали тяжесть клинического диагноза. У пациента диагностировали периимплантит, если хотя бы у одного имплантата был выявлен периимплантит, и периимплантный мукозит, если у одного имплантата был обнаружен периимплантный мукозит.

Статистический анализ. Распространенность периимплантата, периимплантного мукозита и периимплантита была зарегистрирована у всех пациентов. Проанализированы показатели риска развития периимплантного мукозита и периимплантита. Для всех показателей были указаны отношение шансов (ОШ) и 95%-е доверительные интервалы (ДИ).

Одномерный логистический регрессионный анализ проводился для каждой независимой переменной индивидуально, чтобы определить факторы, связанные с периимплантным мукозитом и периимплантитом. Для многомерной логистической регрессии были выбраны факторы со значениями $p < 0,05$. Чтобы избежать мультиколлинеарности, использовали корреляционный анализ Спирмена. При проведении всех анализов использовали статистическое программное обеспечение SPSS (IBM, версия 22.0, Армонк, Нью-Йорк), статистические различия считали значимыми при $p < 0,05$. Все статистические результаты, полученные с помощью SPSS, были подтверждены статистикой R, а результаты SPSS были использованы в табл. 1–4.

Таблица 1. Анамнестические, демографические, клинические и биохимические предикторы формирования воспалительных осложнений после дентальной имплантации у пациентов с D-гиповитаминозом

Table 1. Anamnestic, demographic, clinical and biochemical predictors of the development of inflammatory complications after dental implantation in patients with hypovitaminosis D

Показатель	Тяжесть D-гипотиреоза			Всего с D-гипотиреозом	Контроль (>30 нг/мл)
	<10 нг/мл	>11–<20 нг/мл	21–30 нг/мл		
Пол:					
мужчины	14	15	16	45 (41,66 %)	18 (45,45 %)
женщины	18	20	25	63 (58,33 %)	22 (55,55 %)
Всего	32	35	41	108 (100,0 %)	40 (100,0 %)
Возраст, лет					
18–24	3	3	4	10	4 (10,0 %)
25–34	7	7	8	22	8 (20 %)
35–44	10	12	15	37	13 (30,5 %)
>45	12	13	14	39	15 (37,5 %)
Средний возраст	39,52 ± 1,96	38,41 ± 1,19	39,01 ± 1,95	38,92 ± 1,94	39,21 ± 1,78
Наличие зубов:					
передняя часть нижней челюсти	17 (53,12 %)	26 (74,28 %)	33 (80,49 %)	76 (70,37 %)	28 (70,0 %)
тело нижней челюсти	18 (56,25 %)	27 (77,14 %)	35 (85,37 %)	80 (74,07 %)	29 (72,53 %)
передняя часть верхней челюсти	16 (50,0 %)	25 (71,45 %)	34 (82,93 %)	75 (69,44 %)	30 (75,6 %)

Окончание табл. 1

Показатель	Тяжесть D-гипотиреоза			Всего с D-гипотиреозом	Контроль (>30 нг/мл)
	<10 нг/мл	>11–<20 нг/мл	21–30 нг/мл		
Хроническая патология:					
диабет II типа	6 (18,75 %)	4 (11,43 %)	3 (7,32 %)	13 (12,04 %)	5 (12,50 %)
патология ЖКТ	7 (21,88 %)	6 (17,14 %)	4 (9,76 %)	17 (15,74 %)	5 (12,50 %)
патология ВХД	8 (25,0 %)	7 (20,0 %)	5 (12,20 %)	20 (18,52 %)	7 (14,0 %)
2 патологии	5 (15,62 %)	5 (14,28 %)	3 (7,32 %)	13 (12,04 %)	5 (12,5 %)
3 патологии	4 (12,5 %)	5 (14,28 %)	2 (4,88 %)	11 (10,19 %)	6 (15,01 %)
Социальный статус:					
высокий	24 (75,0 %)	26 (74,29 %)	31 (75,61 %)	81 (75,0 %)	7 (4,0 %)
средний	7 (21,88 %)	7 (20 %)	8 (19,5 %)	22 (20,37 %)	8 (20,0 %)
низкий	1 (3,12 %)	2 (5,71 %)	2 (4,88 %)	5 (4,63 %)	9 (5,54 %)
Курение:					
да	5 (15,63 %)	6 (17,14 %)	7 (17,07 %)	18 (16,67 %)	8 (17,27 %)
нет	27 (84,37 %)	29 (82,86 %)	34 (82,93 %)	90 (83,33 %)	2 (80,0 %)

При помощи математического анализа осуществлен поиск наиболее значимых предикторов формирования воспалительных осложнений дентальной имплантации у пациентов с D-гиповитаминозом.

С этой целью проанализированы анамнестические и клинические признаки, полученные из первичной медицинской документации (данные опроса).

Проанализированы клинические и анамнестические признаки в двух группах пациентов: в основной (1-я группа – 108 пациентов с верифицированным D-гиповитаминозом) и группе сравнения (2-я группа, включавшая 40 пациентов с нормальным уровнем витамина D в сыворотке крови). Таким образом, на основании ретроспективного когортного сравнительного исследования при помощи сплошной выборки осуществлены факторный анализ и многофакторная логистическая регрессия всех доступных для анализа показателей. Таким образом, выявленные в ходе анализа медицинской документации, данных опроса и анкетирования клинически значимые признаки использованы для математической модели прогнозирования риска воспалительных осложнений дентальной имплантации при D-гиповитаминозе.

Методом логистического регрессионного анализа выявлены наиболее значимые из изученных факторов, определяющие возможное развитие воспалительных осложнений после дентальной имплантации в исследуемой выборке.

Таблица 2. Прогностическая значимость анамнестических, демографических, клинических и биохимических предикторов формирования воспалительных осложнений после дентальной имплантации у пациентов с D-гиповитаминозом

Table 2. Prognostic significance of anamnestic, demographic, clinical and biochemical predictors of the formation of inflammatory complications after dental implantation in patients with hypovitaminosis D

Фактор	Предикторный признак	χ^2	<i>p</i>
X1	Наличие D-гиповитаминоза	9,307	<0,003
X2	Анатомо-топографическая локализация	9,205	<0,003
X3	Патология пародонта	8,611	<0,004
X4	Возраст	8,408	<0,003
X5	Число имплантатов	7,680	<0,006
X6	Диабет II типа	8,952	<0,003
X7	Соматическая патология	8,527	<0,003

Результаты и их обсуждение. На основании проведенных исследований установлены предикторы риска воспалительных осложнений дентальной имплантации у пациентов с D-гиповитаминозом, не описанные в ранее представленных моделях прогнозирования.

Методом логистической регрессии выделены анамнестические, клинические и биохимические предикторы, позволяющие прогнозировать развитие воспалительных осложнений после дентальной

Таблица 3. Уровни кодов квалификационных показателей прогноза риска развития воспалительных осложнений после дентальной имплантации у пациентов с D-гиповитаминозом

Table 3. Levels of codes of qualification indicators for predicting the risk of developing inflammatory complications after dental implantation in patients with hypovitaminosis D

Фактор X	Предикторный признак	Код	
X1	Уровень витамина D в сыворотке крови, нг/мл:		
	>30	0	
	21–30	1	
	11–20	2	
X2	Анатомо-топографическая локализация витамина D:	<10	3
		резцы верхней челюсти	0
		премоляры нижней челюсти	1
		премоляры верхней челюсти	2
X3	Патология пародонта:	моляры верхней и нижней челюстей	3
		здоров	0
		генерализованный пародонтит легкой степени	1
		генерализованный пародонтит средней степени	2
X4	Возраст, лет:	генерализованный пародонтит тяжелого течения	3
		<30 лет	0
		31–34	1
		35–44	2
X5	Число имплантатов:	>45	3
		<3	0
		>4	1
		5–6	2
X6	Диабет II типа отсутствует	>7	3
		Диабет I типа	0
		Диабет II типа	2
		Диабет, 2–3 сомат. заб.	3
X7	Соматическая патология воспалительного генеза отсутствует	1 заболевание	1
		2 заболевания	2
		3 заболевания	3

имплантации уже на этапе подготовки к имплантации, что особенно актуально для пациентов с D-гиповитаминозом.

Многофакторность этиологии воспалительных осложнений, сложный патогенез не позволяют установить пусковой механизм, определяющий формирование мукозита и периимпланта, что диктует необходимость учета всех прогностически значимых предикторов в их взаимосвязи и совокупности.

Включение факторов, которые ранжируют признаки в соответствии с уровнем их вклада в прогноз развития периимплантных воспалительных поражений, позволило проанализировать взаимосвязи между качественным признаком возникновения и тяжести заболевания или его отсутствия с независимыми предикторами.

На основе данных факторов рассчитана вероятность (p) развития воспалительных осложнений и их тяжести по формуле

$$Y = 1/(1 + \exp^{-\beta}),$$

где Y – вероятность развития патологии; \exp – основание натурального логарифма; β – зависимая переменная, рассчитанная по формуле $\beta = a + a_1 \cdot X_1 + a_2 \cdot X_2 + a_3 \cdot X_3 + a_4 \cdot X_4 + a_5 \cdot X_5 + a_6 \cdot X_6 + a_7 \cdot X_7$ (X_j – квалификационный показатель осложнений и их тяжести (код)).

Таким образом, прогноз риска развития воспалительных осложнений после дентальной имплантации у пациентов с D-гиповитаминозом имеет следующий вид: $\beta = 0,11 + 0,44X_1 + 0,32X_2 + 0,30X_3 + 0,19X_4 + 0,16X_5 + 0,14X_6 + 0,11X_7$.

Интерпретация параметров модели: при снижении уровня витамина D в сыворотке крови на 10,0 нг/мл (X_1) значение Y увеличивается в среднем на 0,44 ед., при изменении анатомо-топографического расположения имплантата (X_2) – в среднем на 0,32, при нарастании патологии пародонта (X_3) – на 0,30, при увеличении числа имплантатов (X_5) – в среднем на 0,16, при диабете и сочетании диабета с соматической патологией (X_6) – в среднем на 0,14, при увеличении числа соматических заболеваний (X_7) – в среднем на 0,11, а каждые 10 лет возраста (X_4) увеличивают значение Y в среднем на 0,19 ед.

Судя по максимальному коэффициенту ($\beta_6 = 0,44$), наибольшее влияние на величину Y оказывает фактор X_1 – тяжесть D-гиповитаминоза. Статистическая значимость уравнения проверена с помощью коэффициента детерминации и критерия Фишера. Установлено, что в рассматриваемом нами случае 92,72 % общей вариабельности Y объясняется изменением факторов X_j .

На основании разработанной программы осуществляется автоматизированный расчет с помощью ЭВМ вероятности развития у пациентов с D-гиповитаминозом воспалительных осложнений после дентальной имплантации и их тяжести.

При обозначении предикторов предусмотрено 4 градации: 1, 2, 3 – наличие у пациента признака и тяжесть данного признака, 0 – отсутствие признака.

Шкала оценки риска развития воспалительных осложнений после дентальной имплантации у пациентов с D-гиповитаминозом: 0–0,29 – низкий, 0,30–0,69 – средний, 0,70–1,0 – высокий.

В проспективном когортном исследовании, проводившемся нами в течение 3 лет, после обследования однородных групп пациентов с D-гиповитаминозом (52 пациента с лабораторно подтвержденным диагнозом) установлена диагностическая эффективность разработанной прогностической модели (табл. 3).

Т а б л и ц а 4. **Операционные характеристики и прогнозируемость разработанной модели развития воспалительных осложнений у пациентов с D-гиповитаминозом после дентальной имплантации**

Table 4. **Operational characteristics and predictability of the developed model of development of inflammatory complications in patients with hypovitaminosis D after dental implantation**

Диагноз	Прогноз	Воспалительные осложнения после имплантации	
		Присутствуют	Отсутствуют
D-гиповитаминоз	Положительный	30	2
	Отрицательный	2	18

В целом развитие воспалительных осложнений различной тяжести после дентальной имплантации спрогнозировано у 32 пациентов, отсутствие – у 20. В течение срока наблюдения развитие мукозита и периимплантита обнаружено у 30 из 32 пациентов с предсказанным прогнозом их развития, а отсутствие – у 18 из 20 пациентов с предсказанным благоприятным прогнозом.

Чувствительность (sensitivity, Se) – метод прогноза развития осложнений после дентальной имплантации: $Se = 30/(30 + 2) = 0,9375$, или 93,75 %.

Специфичность (specificity, Sp): $18/(18 + 2) = 0,90$, или 90,00 %.

Общая прогностическая ценность (positive predictive value, PV): $30 + 18/(30 + 2 + 18 + 2) = 0,9232$, или 92,31 %.

Выводы

1. Разработана компьютерная программа «Модель риска развития воспалительных осложнений дентальной имплантации при D-гиповитаминозе на этапе диагностического обследования», позволяющая реализовать персонализированный подход к прогнозу развития воспалительных осложнений после дентальной имплантации при D-гиповитаминозе.

2. Установленные факторы риска и модель прогноза целесообразно использовать на этапе планирования имплантации для диагностики пациентов с высоким риском развития воспалительных осложнений после дентальной имплантации и обоснования назначения лечебно-профилактических мероприятий.

3. Использование данной методики наряду с традиционными протоколами позволит специалистам повысить точность раннего выявления заболеваний периимплантных тканей, прогнозировать прогрессирование заболевания, осуществлять мониторинг результатов лечения, обосновывать применение и внедрение превентивных профилактических и терапевтических мероприятий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Nonsurgical treatment for peri-implant mucositis: A systematic review and meta-analysis / S. Barootchi, A. Ravidà, L. Tavelli, H.-L. Wang // *International Journal of Oral Implantology* (Berlin). – 2020. – Vol. 13, N 2. – P. 123–139.
2. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions / T. Berglundh, G. Armitage, M. G. Araujo [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2018. – Vol. 45, suppl. 20. – P. S286–S291. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12957>
3. Berglundh, T. Long-term outcome of surgical treatment of peri-implantitis. A 2–11-year retrospective study / T. Berglundh, J. L. Wennström, J. Lindhe // *Clinical Oral Implants Research*. – 2018. – Vol. 29, N 4. – P. 404–410. <https://doi.org/10.1111/clr.13138>
4. Cha, J. K. Surgical therapy of peri-implantitis with local minocycline: A 6-month randomized controlled clinical trial / J. K. Cha, J. S. Lee, C. S. Kim // *Journal of Dental Research*. – 2019. – Vol. 98, N 3. – P. 288–295. <http://doi.org/10.1177/0022034518818479>
5. Derks, J. Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology / J. Derks, C. Tomasi // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2015. – Vol. 42, suppl. 16. – P. S158–S171. <http://doi.org/10.1111/jcpe.12334>
6. Effectiveness of implant therapy analyzed in a Swedish population: prevalence of peri-implantitis / J. Derks, D. Schaller, J. Håkansson [et al.] // *Journal of Dental Research*. – 2016. – Vol. 95, N 1. – P. 43–49. <http://doi.org/10.1177/0022034515608832>
7. Peri-implantitis – onset and pattern of progression / J. Derks, D. Schaller, J. Håkansson [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2016. – Vol. 43, N 4. – P. 383–388. <http://doi.org/10.1111/jcpe.12535>
8. Heitz-Mayfield, L. J. A. Peri-implant mucositis / L. J. A. Heitz-Mayfield, G. E. Salvi // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2018. – Vol. 45, suppl. 20. – P. S237–S245. <http://doi.org/10.1111/jcpe.12953>
9. Heitz-Mayfield, L. J. A. Implant disease risk assessment IDRA – a tool for preventing peri-implant disease / L. J. A. Heitz-Mayfield, F. Heitz, N. P. Lang // *Clinical Oral Implants Research*. – 2020. – Vol. 31, N 4. – P. 397–403. <http://doi.org/10.1111/clr.13585>
10. Supportive peri-implant therapy following anti-infective surgical peri-implantitis treatment: 5-year survival and success / L. J. A. Heitz-Mayfield, G. E. Salvi, A. Mombelli [et al.] // *Clinical Oral Implants Research*. – 2018. – Vol. 29, N 1. – P. 1–6. <http://doi.org/10.1111/clr.12910>
11. How frequent does periimplantitis occur? A systematic review and meta-analysis / M. Rakic, P. Galindo-Moreno, A. Monje [et al.] // *Clinical Oral Investigations*. – 2018. – Vol. 22, N 4. – P. 1805–1816. <http://doi.org/10.1007/s00784-017-2276-y>
12. Influence of keratinized mucosa on the surgical therapeutical outcomes of peri-implantitis / A. Ravidà, I. Saleh, R. Siqueira [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2020. – Vol. 47, N 4. – P. 529–539. <http://doi.org/10.1111/jcpe.13250>
13. Prevalence and risk indicators of peri-implant diseases in Spain / D. Rodrigo, I. Sanz-Sánchez, E. Figuero [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2018. – Vol. 45, N 12. – P. 1510–1520. <http://doi.org/10.1111/jcpe.13017>
14. Discrepancy between patient satisfaction and biologic complication rate in patients rehabilitated with overdentures and not participating in a structured maintenance program after 7 to 12 years of loading / M. Romandini, M. Cordaro, S. Donno, L. Cordaro // *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*. – 2019. – Vol. 34, N 5. – P. 1143–1151. <http://doi.org/10.11607/jomi.7465>
15. Peri-implantitis / F. Schwarz, J. Derks, A. Monje, H.-L. Wang // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2018. – Vol. 45, suppl. 20. – P. S246–S266. <http://doi.org/10.1111/jcpe.12954>
16. The effect of factors related to periodontal status toward peri-implantitis / S. P. Arunyanak, N. Sophon, T. Tangsathian [et al.] // *Clinical Oral Implants Research*. – 2019. – Vol. 30, N 8. – P. 791–799. <http://doi.org/10.1111/clr.13461>
17. Peri-implant diseases and conditions: consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions / T. Berglundh, G. Armitage, M. G. Araujo [et al.] // *Journal of Periodontology*. – 2018. – Vol. 89, suppl. 1. – P. S313–S3S8. <http://doi.org/10.1002/JPER.17-0739>
18. Surgical treatment of periimplantitis: 3-year results from a randomized controlled clinical trial / O. Carcuac, J. Derks, I. Abrahamsson [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2017. – Vol. 44, N 12. – P. 1294–1303. <http://doi.org/10.1111/jcpe.12813>
19. The adjunctive effect of a titanium brush in implant surface decontamination at peri-implantitis surgical regenerative interventions: a randomized controlled clinical trial / B. de Tapia, C. Valles, T. Ribeiro-Amaral [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2019. – Vol. 46, N 5. – P. 586–596. <http://doi.org/10.1111/jcpe.13095>
20. Esposito, M. Treatment of peri-implantitis: what interventions are effective? A Cochrane systematic review / M. Esposito, M. G. Grusovin, H. V. Worthington // *European Journal of Oral Implantology*. – 2012. – Vol. 5, suppl. – P. S21–S41.

21. Current concepts on the pathogenesis of peri-implantitis: a narrative review / I. Fragkioudakis, G. Tseleki, A.-E. Doufexi, D. Sakellari // *European Journal of Dentistry*. – 2021. – Vol. 15, N 2. – P. 379–387. <http://doi.org/10.1055/s-0040-1721903>
22. Primary prevention of peri-implantitis: managing peri-implant mucositis / S. Jepsen, T. Berglundh, R. Genco [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2015. – Vol. 42, suppl. 16. – P. S152–S157. <http://doi.org/10.1111/jcpe.12369>
23. Prevalence and risk indicators of peri-implant diseases in a group of Moroccan patients / J. Kissa, W. El Kholti, S. Chemlali [et al.] // *Journal of Periodontology*. – 2021. – Vol. 92, N 8. – P. 1096–1106. <http://doi.org/10.1002/JPER.20-0549>
24. Non-surgical therapeutic outcomes of periimplantitis: 12-month results / J. Nart, R. Pons, C. Valles [et al.] // *Clinical Oral Investigations*. – 2020. – Vol. 24, N 2. – P. 675–682. <http://doi.org/10.1007/s00784-019-02943-8>
25. European Association for Osseointegration Delphi study on the trends in implant dentistry in Europe for the year 2030 / M. Sanz, B. Noguerol, I. Sanz-Sanchez [et al.] // *Clinical Oral Implants Research*. – 2019. – Vol. 30, N 5. – P. 476–486. <http://doi.org/10.1111/clr.13431>
26. Prevalence and risk indicators of peri-implantitis in a sample of university-based dental patients in Italy: a cross-sectional study / F. Vignoletti, G. L. Di Domenico, M. Di Martino [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2019. – Vol. 46, N 5. – P. 597–605. <http://doi.org/10.1111/jcpe.13111>
27. Prevalence of peri-implant disease and risk indicators in a Japanese population with at least 3 years in function – A multicentre retrospective study / M. Wada, T. Mameno, Y. Onodera [et al.] // *Clinical Oral Implants Research*. – 2019. – Vol. 30, N 2. – P. 111–120. <http://doi.org/10.1111/clr.13397>
28. Prevalence and risk indicators for peri-implant diseases: A literature review / M. Wada, T. Mameno, M. Otsuki [et al.] // *Japanese Dental Science Review*. – 2021. – Vol. 57. – P. 78–84. <http://doi.org/10.1016/j.jdsr.2021.05.002>
29. Prevalence and risk factors of peri-implant disease: A retrospective case-control study in Western China / R. Zhao, W. Zhao, J. Huang [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2022. – Vol. 19, N 19. – Art. 12667. <http://doi.org/10.3390/ijerph191912667>

References

1. Barootchi S., Ravidà A., Tavelli L., Wang H.-L. Nonsurgical treatment for peri-implant mucositis: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Oral Implantology (Berlin)*, 2020, vol. 13, no. 2, pp. 123–139.
2. Berglundh T., Armitage G., Araujo M. G., Avila-Ortiz G., Blanco J., Camargo P. M. [et al.]. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, 2018, vol. 45, suppl. 20, pp. S286–S291. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12957>
3. Berglundh T., Wennström J. L., Lindhe J. Long-term outcome of surgical treatment of peri-implantitis. A 2-11-year retrospective study. *Clinical Oral Implants Research*, 2018, vol. 29, no. 4, pp. 404–410. <https://doi.org/10.1111/clr.13138>
4. Cha J. K., Lee J. S., Kim C. S. Surgical therapy of peri-implantitis with local minocycline: A 6-month randomized controlled clinical trial. *Journal of Dental Research*, 2019, vol. 98, no. 3, pp. 288–295. <http://doi.org/10.1177/0022034518818479>
5. Derks J., Tomasi C. Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. *Journal of Clinical Periodontology*, 2015, vol. 42, suppl. 16, pp. S158–S171. <http://doi.org/10.1111/jcpe.12334>
6. Derks J., Schaller D., Håkansson J., Wennström J. L., Tomasi C., Berglundh T. Effectiveness of implant therapy analyzed in a Swedish population: prevalence of peri-implantitis. *Journal of Dental Research*, 2016, vol. 95, no. 1, pp. 43–49. <http://doi.org/10.1177/0022034515608832>
7. Derks J., Schaller D., Håkansson J., Wennström J. L., Tomasi C., Berglundh T. Peri-implantitis – onset and pattern of progression. *Journal of Clinical Periodontology*, 2016, vol. 43, no. 4, pp. 383–388. <http://doi.org/10.1111/jcpe.12535>
8. Heitz-Mayfield L. J. A., Salvi G. E. Peri-implant mucositis. *Journal of Clinical Periodontology*, 2018, vol. 45, suppl. 20, pp. S237–S245. <http://doi.org/10.1111/jcpe.12953>
9. Heitz-Mayfield L. J. A., Heitz F., Lang N. P. Implant Disease Risk Assessment IDRA—a tool for preventing peri-implant disease. *Clinical Oral Implants Research*, 2020, vol. 31, no. 4, pp. 397–403. <http://doi.org/10.1111/clr.13585>
10. Heitz-Mayfield L. J. A., Salvi G. E., Mombelli A., Loup P.-J., Heitz F., Kruger E., Lang N. P. Supportive peri-implant therapy following anti-infective surgical peri-implantitis treatment: 5-year survival and success. *Clinical Oral Implants Research*, 2018, vol. 29, no. 1, pp. 1–6. <http://doi.org/10.1111/clr.12910>
11. Rakic M., Galindo-Moreno P., Monje A., Radovanovic S., Wang H.-L., Cochran D., Sculean A., Canullo L. How frequent does periimplantitis occur? A systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, 2018, vol. 22, no. 4, pp. 1805–1816. <http://doi.org/10.1007/s00784-017-2276-y>
12. Ravidà A., Saleh I., Siqueira R., Garaicoa-Pazmiño C., Saleh M. H. A., Monje A., Wang H.-L. Influence of keratinized mucosa on the surgical therapeutical outcomes of peri-implantitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 2020b, vol. 47, no. 4, pp. 529–539. <http://doi.org/10.1111/jcpe.13250>
13. Rodrigo D., Sanz-Sánchez I., Figuero E., Llodrá J. C., Bravo M., Caffesse R. G., Vallcorba N., Guerrero A., Herrera D. Prevalence and risk indicators of peri-implant diseases in Spain. *Journal of Clinical Periodontology*, 2018, vol. 45, no. 12, pp. 1510–1520. <http://doi.org/10.1111/jcpe.13017>
14. Romandini M., Cordaro M., Donno S., Cordaro L. Discrepancy between patient satisfaction and biologic complication rate in patients rehabilitated with overdentures and not participating in a structured maintenance program after 7 to 12 years of loading. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*, 2019, vol. 34, no. 5, pp. 1143–1151. <http://doi.org/10.11607/jomi.7465>

15. Schwarz F., Derks J., Monje A., Wang H.-L. Peri-implantitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 2018, vol. 45, suppl. 20, pp. S246–S266. <http://doi.org/10.1111/jcpe.12954>
16. Arunyanak S. P., Sophon N., Tangsathian T., Supanimitkul K., Suwanwicht T., Kungsadalpipob K. The effect of factors related to periodontal status toward peri-implantitis. *Clinical Oral Implants Research*, 2019, vol. 30, no. 8, pp. 791–799. <http://doi.org/10.1111/clr.13461>
17. Berglundh T., Armitage G., Araujo M. G., Avila-Ortiz G., Blanco J., Camargo P. [et al.]. Peri-implant diseases and conditions: consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*, 2018, vol. 89, suppl. 1, pp. S313–S3S8. <http://doi.org/10.1002/JPER.17-0739>
18. Carcuac O., Derks J., Abrahamsson I., Wennström J. L., Petzold M., Berglundh T. Surgical treatment of periimplantitis: 3-year results from a randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 2017, vol. 44, no. 12, pp. 1294–1303. <http://doi.org/10.1111/jcpe.12813>
19. de Tapia B., Valles C., Ribeiro-Amaral T., Mor C., Herrera D., Sanz M., Nart J. The adjunctive effect of a titanium brush in implant surface decontamination at peri-implantitis surgical regenerative interventions: a randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 2019, vol. 46, no. 5, pp. 586–596. <http://doi.org/10.1111/jcpe.13095>
20. Esposito M., Grusovin M. G., Worthington H. V. Treatment of peri-implantitis: what interventions are effective? A Cochrane systematic review. *European Journal of Oral Implantology*, 2012, vol. 5, suppl., pp. S21–S41.
21. Fragkioudakis I., Tseleki G., Doufexi A.-E., Sakellari D. Current concepts on the pathogenesis of peri-implantitis: A narrative review. *European Journal of Dentistry*, 2021, vol. 15, no. 2, pp. 379–387. <http://doi.org/10.1055/s-0040-1721903>
22. Jepsen S., Berglundh T., Genco R., Aass A. M., Demirel K., Derks J. [et al.]. Primary prevention of peri-implantitis: managing peri-implant mucositis. *Journal of Clinical Periodontology*, 2015, vol. 42, suppl. 16, pp. S152–S157. <http://doi.org/10.1111/jcpe.12369>
23. Kissa J., El Kholti W., Chemlali S., Kawtari H., Laalou Y., Albandar J. M. Prevalence and risk indicators of peri-implant diseases in a group of Moroccan patients. *Journal of Periodontology*, 2021, vol. 92, no. 8, pp. 1096–1106. <http://doi.org/10.1002/JPER.20-0549>
24. Nart J., Pons R., Valles C., Esmatges A., Sanz-Martín I., Monje A. Non-surgical therapeutic outcomes of periimplantitis: 12-month results. *Clinical Oral Investigations*, 2020, vol. 24, no. 2, pp. 675–682. <http://doi.org/10.1007/s00784-019-02943-8>
25. Sanz M., Noguerol B., Sanz-Sanchez I., Hammerle C. H. F., Schliephake H., Renouard F. [et al.]. European Association for Osseointegration Delphi study on the trends in implant dentistry in Europe for the year 2030. *Clinical Oral Implants Research*, 2019, vol. 30, no. 5, pp. 476–486. <http://doi.org/10.1111/clr.13431>
26. Vignoletti F., Di Domenico G. L., Di Martino M., Montero E., de Sanctis M. Prevalence and risk indicators of peri-implantitis in a sample of university-based dental patients in Italy: a cross-sectional study. *Journal of Clinical Periodontology*, 2019, vol. 46, no. 5, pp. 597–605. <http://doi.org/10.1111/jcpe.13111>
27. Wada M., Mameno T., Onodera Y., Matsuda H., Daimon K., Ikebe K. Prevalence of peri-implant disease and risk indicators in a Japanese population with at least 3 years in function – A multicentre retrospective study. *Clinical Oral Implants Research*, 2019, vol. 30, no. 2, pp. 111–120. <http://doi.org/10.1111/clr.13397>
28. Wada M., Mameno T., Otsuki M., Kani M., Tsujioka Y., Ikebe K. Prevalence and risk indicators for peri-implant diseases: A literature review. *Japanese Dental Science Review*, 2021, vol. 57, pp. 78–84. <http://doi.org/10.1016/j.jdsr.2021.05.002>
29. Zhao R., Zhao W., Huang J., Fang M., Dong Y., Chen J., Ji Z., Tian M. Prevalence and risk factors of peri-implant disease: A retrospective case-control study in Western China. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2022, vol. 19, no. 19, art. 12667. <http://doi.org/10.3390/ijerph191912667>

Информация об авторах

Бекжанова Ольга Есеновна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Ташкентский государственный стоматологический институт (ул. Сайрам, 25, 100170, г. Ташкент, Республика Узбекистан). <https://orcid.org/0000-0002-1686-1820>

Рубникович Сергей Петрович – д-р мед. наук, профессор, ректор. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-7450-3757>. E-mail: rubnikovichs@mail.ru

Маннанов Жавлонбек Жамолитдинович – канд. мед. наук, ст. преподаватель. Ташкентский государственный стоматологический институт (ул. Сайрам, 25, 100170, г. Ташкент, Республика Узбекистан). <https://orcid.org/0009-0002-1932-2985>

Information about the authors

Olga E. Bekjanova – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Tashkent State Dental Institute (25, Sayram Str., 100170, Tashkent, Republic of Uzbekistan). <https://orcid.org/0000-0002-1686-1820>

Sergey P. Rubnikovich – D. Sc. (Med.), Professor, Rector. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-7450-3757>. E-mail: rubnikovichs@mail.ru

Javlonbek J. Mannanov – Ph. D. (Med.), Senior Lecturer. Tashkent State Dental Institute (25, Sayram Str., 100170, Tashkent, Republic of Uzbekistan). <https://orcid.org/0009-0002-1932-2985>

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

UDC 616.348:616.34-007.64:616-072.1-054.6

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-3-256-264>

Received 23.04.2025

Поступила в редакцию 23.04.2025

Ismail A. Hadji-Ismail, Ioane Mdzevashvili, Yahor K. Mamai

*Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Educational Institution
“Belarusian State Medical University”, a/g Lesnoy-1, Minsk Region, Minsk District, Republic of Belarus*

OPPORTUNITIES AND RISKS OF COLONOSCOPY IN COLONIC DIVERTICULAR DISEASE

Abstract. This article analyzes the results of screening, diagnostic, and differential diagnostic colonoscopy. The efficacy of colonoscopy (sensitivity and specificity) in the diagnosis of colonic diverticular disease was determined in relation to pathological processes occurring in the intestinal lumen, its wall, mesentery, and other organs of the abdominal cavity and pelvis. The sensitivity and specificity of colonoscopy in examining the intestinal lumen were 87 and 83 %, respectively, while in examining the intestinal wall, they were 23.03 and 81 %, respectively. With regard to the efficacy of colonoscopies in detecting pathologies of the mesentery and other abdominal and pelvic organs, the results were null. Henceforth, colonoscopy is an informative diagnostic method for pathological processes in the lumen of the large intestine without radiation exposure. During the procedure, video recording with subsequent analysis can be performed, a biopsy can be taken for differential diagnosis, and the source of bleeding can be identified if present. Having said that colonoscopies have several limitations that reduce their effectiveness in cases of complicated colonic diverticular disease. These limitations include the inability to assess the condition of the paracolic tissue, mesentery, or other abdominal and pelvic organs; difficulty in accurately localizing diverticula and inflammatory processes relative to intestinal segments; inability to evaluate the extent of parietal pathological changes; impossibility of examining proximal intestinal segments in cases of stenosis or obstruction of the lower sections; and most importantly, the risk of intestinal wall perforation.

Consequently, colonoscopies in cases of diverticular disease should be performed in strict accordance with established indications, which include obtaining biopsy material and identifying the source of the bleeding.

Keywords: diverticular disease, colon, colonoscopy, sensitivity, specificity

For citation: Hadji-Ismail I. A., Mdzevashvili I., Mamai Ya. K. Opportunities and risks of colonoscopy in colonic diverticular disease. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2025, vol. 22, no. 3, pp. 256–264 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-3-256-264>

И. А. Хаджи-Исмаил, И. Мдзевашвили, Е. К. Мамай

*Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
УО «Белорусский государственный медицинский университет», а/г Лесной-1, Минская область, Минский район,
Республика Беларусь*

ВОЗМОЖНОСТИ И РИСКИ КОЛОНОСКОПИИ ПРИ ДИВЕРТИКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

Аннотация. В статье проведен анализ результатов скринингово-диагностической и дифференциально-диагностической колоноскопии. Определена эффективность колоноскопии (чувствительность и специфичность) при дивертикулярной болезни ободочной кишки по отношению к патологическим процессам, происходящим в просвете кишки, ее стенке, брыжейке и других органах брюшной полости и малого таза. Чувствительность и специфичность колоноскопии при обследовании просвета кишки составили 87 и 83 %, а при обследовании стенки – 23,03 и 81 % соответственно. Что касается эффективности колоноскопии при патологиях брыжейки и других органов брюшной полости и малого таза, то она равна нулю. Следовательно, колоноскопия является информативным методом диагностики патологических процессов, происходящих в просвете толстой кишки, без лучевой нагрузки. В ходе процедуры можно провести видеозапись с последующим анализом, взять биопсию для дифференциальной диагностики и установить место кровотечения при его возникновении. Но при этом колоноскопия обладает рядом недостатков, ограничивающих ее возможности при осложненном течении дивертикулярной болезни ободочной кишки. К таким недостаткам относятся: невозможно оценить состояние параколической клетчатки и брыжейки или других органов брюшной полости и малого таза; не всегда можно определить место локализации дивертикулов и воспалительных процессов в соответствии с расположением сегментов кишки; нельзя оценить протяженность пристеночных патологических

изменений; невозможно осмотреть проксимальные отделы кишки при стенозах или обтурации ее нижних отделов, а самое главное, существует риск перфорации стенки кишки. Поэтому колоноскопия при дивертикулярной болезни должна выполняться строго по показаниям, которыми являются забор биопсийного материала и определение места кровотечения.

Ключевые слова: дивертикулярная болезнь, ободочная кишка, колоноскопия, чувствительность, специфичность

Для цитирования: Хаджи-Исмаил, И. А. Возможности и риски колоноскопии при дивертикулярной болезни ободочной кишки / И. А. Хаджи-Исмаил, И. Мдзевашвили, Е. К. Мамай // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2025. – Т. 22, № 3. – С. 256–264. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-3-256-264>

Introduction. The widespread prevalence and frequent occurrence of severe diseases of the large intestine (LI) necessitate the use of modern and more accurate instrumental diagnostic methods, among which colonoscopy stands out. Undoubtedly, colonoscopy has the longest history in the study of the LI and the diagnosis of its various pathologies. Its value over the years has been the detailed visualization of all sections of the LI and the ability to perform targeted biopsies with subsequent morphological, histochemical, or microbiological examination of the obtained material [1]. Currently, colonoscopy is an effective minimally invasive instrumental method for performing many procedures, such as stopping bleeding and removing small benign neoplasms.

Colonoscopy traces its origins back to the late 18th century when the obstetrician Phillippe Bozzini, in 1806, published his article “A view of the internal parts of the body and manifestations of diseases”, where he introduced his first “endoscope” (light conductor) [2]. Using this endoscope, the author was able to examine the rectum, vagina, and bladder. Since then, endoscopy in general and colonoscopy in particular have undergone several evolutionary stages: rigid; semi-flexible; fiber-optic; and electronic (video endoscopy) [3–5]. These advancements have created favorable conditions for the widespread use of colonoscopy in both inpatient and outpatient settings, enabling differential diagnosis in complex cases between various diseases during the preoperative period to determine the correct treatment strategy.

A question frequently discussed by many authors is the role of colonoscopy and its potential as an instrumental diagnostic method for colon diverticular disease (DD), both complicated and uncomplicated. Until recently, colonoscopy was actively used for diagnosing DD when there were limitations in the use of computed tomography (CT), and barium enema was not widely applied [6–9]. Currently, it is recommended for conducting differential diagnosis between diverticular disease (DD) on one hand and colorectal cancer (CC) and other inflammatory diseases of the colon on the other [10–13]. However, unfortunately, diverticula in the colon are often discovered during screening colonoscopy, which increases the risk of perforation due to the anatomical features of the intestine, deep mucosal folds, and constant peristalsis [14–16].

The aim of the study is to assess the opportunities and risks of colonoscopy as an instrumental method for screening colonic diverticular disease, as well as for diagnosing and differentially diagnosing its complications.

Materials and research methods. The study included two groups. The first group consisted of patients who underwent colonoscopy for screening and diagnostic purposes. From January 4, 2021, to December 31, 2024, 9 421 patients were examined, and diverticula of the colon were found in 1 754 of them, accounting for 18.6 %. The second group consisted of 121 patients in whom the presence of colonic diverticula was confirmed by other instrumental diagnostic methods. These patients underwent colonoscopy for the differential diagnosis of DD from other colonic pathologies, such as cancer or inflammatory diseases, during the same period. The effectiveness of colonoscopy was determined by evaluating its sensitivity and specificity in detecting pathological changes in the intestinal lumen, the intestinal wall, the mesentery, other abdominal and pelvic organs. The patient database for the second group was compiled in accordance with the requirements of our diagnostic chart for colonic diverticular disease using colonoscopy (Tab. 1). Bowel preparation was performed using laxatives containing polyethylene glycol, administered in one or two stages depending on the timing of the colonoscopy: from 14.00 to 19.00 (single-stage preparation), from 8.00 to 14.00 (two-stage preparation). The quality of bowel preparation was assessed using the Boston Bowel Preparation Scale (BBPS), with scores of 7, 8, or 9 considered optimal (Tab. 1).

Table 1. Diagnostic chart for colonic diverticular disease using colonoscopy (rationalization proposal – certificate No. 321/16 dated May 12, 2022, issued by the Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education)

Full name:		 <p>Segments of the large intestine</p>	Sedation: +/-								
Gender (F/M):			Method of preparation:								
age			orthograde lavage								
weight			retrograde lavage								
height			mixed								
Medical chart number:			Quality of preparation								
Place of residence:		Boston scale: 7, 8, 9									
Time spent on the procedure, min:											
Model of the device used:											
filling time of protocol (date, month, year):											
Segments of the large intestine		1	2	3	4	5	6	7	8	9	
The wall of the colon	Diameter, mm										
	Layers	differentiated									
		poorly differentiated									
		not differentiated									
Thickness, mm											
Gaustration	Reinforced										
	Absent										
	Uneven										
	Saved										
Mesenteric lymph nodes	Enlarged										
	Not enlarged										
Intestinal blood stream	Not defined										
	Weak										
	Reinforced										
Diverticula	Number	≤ 4									
		5–9									
		≥10									
	Localization	mesenteric margin									
		antimesenterial margin									
		mixed									
Size, mm	largest										
	smallest										
Complications	Acute	Covered perforation	Diverticulitis with infiltrate <3 cm								
			Diverti-culitis with infiltrate >3 cm	edge deformation							
				stenosis							
		obturation									
		Perforation	Abscess,cm	paracolic							
				inter-loop abscess							
	pelvic										
	Peritonitis (purulent/fecal)										
	Chronic (fistulas)	intestinal-cutaneous									
		colovesical									
colovaginal											
intestinal fistula											
Distance between diverticula / how many pairs? <1 cm = ; 1–2,5 cm = ; 2,6–4 cm = ; >4 cm =											
Sigma: elongated single looped, two-looped, multi-looped						Angle of rectosigmoid connection: <70°, 70–120°, >120°					

End of Tab. 1

Angle of the diverticulum relative to the intestinal wall / number of diverticula with this angle: <20° (), 20–40° (), 41–60° (), >60° ()
Other pathology of the intestinal lumen:
Other pathology of the intestinal wall:
Other pathology of the abdominal cavity:

Note. Distances between the diverticulas should be marked in pairs, so if there are two diverticulas closely located relative to each other, they make up one pair, we write 1 in parentheses, if 3 diverticulas are closely located relative to each other, they make up 2 pairs, the distance between the first and second, second and third should be measured and indicated in the Table.

Results and its discussion. To achieve our objective, two patient groups were formed: The group 1 comprised 9 421 patients, who underwent screening and diagnostic colonoscopy. Among them 5 802 (61.6 %) women, aged 18 to 96 years, 3 616 (38.4 %) men, aged 20 to 95 years. The primary indications for colonoscopy in this group included: abdominal discomfort and pain, changes in bowel habits, episodes of gastrointestinal bleeding, a family history of colorectal polyps and/or neoplasms in first-degree relatives. During the procedure, colonic diverticula were detected in 1 754 (18.6 %) patients with the following distribution across colonic segments: sigmoid colon – 1 191 (67.9 %) cases, left colon – 273 (15.6 %), transverse colon – 2 (0.1 %), right colon – 49 (2.8 %), combined left and right colon involvement – 61 (3.5 %), total colonic involvement – 178 (10.1 %) cases. The characteristics of these patients, including age distribution, frequency of diverticula, and their localization, are presented in Tab. 2.

Table 2. Characteristics of patients who underwent screening and diagnostic colonoscopy

Indicator	Subgroup number						
	1	2	3	4	5	6	7
Age categories (10-year intervals)	≤30	31–40	41–50	51–60	61–70	71–80	>80
Total patients undergoing colonoscopy (n = 9 421)	389 (4.1 %)	554 (5.9 %)	1 167 (12.4 %)	1 777 (18.8 %)	3 035 (32.2 %)	1 997 (21.2 %)	502 (5.3 %)
Patients who were diagnosed with colon diverticula (n = 1754, 18.6 %)							
Patients with colonic diverticula (n = 1 754)	2 (0.1 %)	8 (0.5 %)	96 (5.5 %)	286 (16.3 %)	648 (36.9 %)	556 (31.7 %)	158 (9 %)
Patients per total group, % (in all 18.2 %)	0.02	0.08	1	3	6.7	5.8	1.6
Comparative statistical analysis between subgroups using χ^2 and <i>p</i> -value	1 and 2: $\chi^2 = 1.88, p = 0.17$ 1 and 5: $\chi^2 = 97.34, p = 0.0001$ 2 and 3: $\chi^2 = 30.43, p = 0.0001$ 3 and 4: $\chi^2 = 38.62, p = 0.0001$ 4 and 5: $\chi^2 = 19.43, p = 0.0001$ 5 and 6: $\chi^2 = 27.88, p = 0.0001$ 6 and 7: $\chi^2 = 2.59, p = 0.11$						

The comparative statistical analysis (χ^2 and *p*-values) across all subgroups demonstrates that the prevalence of colonic diverticula increases with age, with the most critical age being 61 years and older. Notably: subgroups 1 (≤30) and 2 (31–40) showed no statistically significant difference ($\chi^2 = 1.88, p = 0.17$). Subgroups 6 (71–80) and 7 (>80) also did not differ significantly ($\chi^2 = 2.59, p = 0.11$). Thus, it is methodologically justified to merge subgroups 1 and 2 (≤40 years) and subgroups 6 and 7 (≥71 years). After merging: diverticula prevalence in patients ≤40 years 0.6 %, diverticula prevalence in patients ≥71 years 40.7 % (based on colonoscopy findings). The degrees of freedom (D. F.) for this 2 × 2 contingency table were calculated as: D. F. = (2–1)(2–1) = 1. Unfortunately, colonoscopy is not always without risks. In some cases, complications may arise, including: Exacerbation of abdominal pain due to excessive air insufflation during the procedure; perforation of the intestinal wall, particularly at sites of diverticula (as illustrated in clinical case No. 1).

Clinical case No. 1. Patient R., born in 1951, underwent a colonoscopy on 17.02.2020 at the endoscopy unit of one of the district hospitals in the Republic, as recommended by a gastroenterologist. During the procedure, a perforation of the wall of the sigmoid colon occurred in the area where a diverticulum with wide openings was located, creating the illusion of the intestinal lumen. On 19.02.2020, the patient underwent surgery. A Hartmann's procedure was performed. Two months later, the patient was referred to a specialized department for a reconstructive-restorative operation. On 29.04.2020, a laparotomy was performed. During the exploration of the abdominal cavity, severe adhesions and an interloop abscess with perforation of the ileum 20 cm from the ileocecal angle were identified. The abscess cavity was sanitized, a bacterial culture was taken, and the wall of the ileum in the area of the abscess was sutured with interrupted stitches. The end sigmoidostomy was eliminated, and an end-to-side sigmoidorectal anastomosis was formed. The abdominal cavity was drained. The patient spent the first day after the surgery in the intensive care unit and was then transferred to the proctology department. On 03.05.2020, the on-duty doctors noted a deterioration in the patient's general condition and vital signs, which led to her transfer to the intensive care unit. Due to the ongoing deterioration, an ultrasound of the abdomen was performed on 04.05.2020. Findings: moderate diffuse changes in the liver. Signs of chronic cholecystitis. Diffuse changes in the pancreas. Cyst in the left kidney. Right-sided hydrothorax. Free fluid in the abdominal cavity. Diffuse changes in the renal parenchyma. Following the decision of the medical council, a relaparotomy was performed on 05.05.2020. After removing the sutures from the laparotomy wound, a large amount of turbid exudate was found in the abdominal cavity, with fibrin deposits on the loops of the small intestine. The loops of the small intestine were adhered and fixed by adhesions, which were then separated. Approximately 30 cm from the ileocecal angle, on the wall of the ileum involved in the adhesive process, there was an area of necrosis up to 0.5 cm in diameter with a perforation in the center measuring 0.2×0.2 mm, from which intestinal contents were leaking. The sigmoidorectal anastomosis and the sutured perforation of the ileum were intact. A loop ileostomy was created in the right iliac region. The abdominal cavity was sanitized, and the lateral canals were drained. The surgical wound was sutured in layers.

In the postoperative period, despite intensive therapy, the patient's condition deteriorated sharply. On 06.05.2020 at 00.20, cardiac arrest occurred. There was no pulse in the major (carotid and femoral) arteries. Pupillary light reflex was absent. Continuous cardiac monitoring showed a rare idioventricular rhythm on the ECG, progressing to asystole. Resuscitation measures were initiated: chest compressions at a rate of 100–120 compressions per min, continued mechanical ventilation using the inspiration ventilator with the following parameters: VCV mode with FiO_2 – 100 %, intravenous bolus administration of 1 ml of 0.18 % adrenaline every 3–5 min, and 1 ml of 0.1 % atropine intravenously, repeated every 5 min (total of 3 ml). After 10 min, 200 ml of 8.4 % sodium bicarbonate was administered. The ECG showed asystole. Despite full resuscitation efforts for 30 min, spontaneous circulation could not be restored, spontaneous breaths were absent, and the ECG showed asystole. Biological death was declared on 06.05.2020 at 00.50.

Group 2 consisted of 121 patients with confirmed CDD who underwent colonoscopy for differential diagnosis between diverticular disease and other colonic pathologies, such as cancer or inflammatory bowel disease. Demographics (sex distribution): women – 73 (60.3 %), men – 48 (39.7 %). Age range 35–86 years (mean age – 62 years). Localization of diverticula: sigmoid colon – 59 (48.8 %), left colon – 40 (33 %), right colon – 1 (0.8 %), transverse colon – 1 (0.8 %), combined right and left colon – 4 (3.3 %), total colonic involvement – 16 (13.2 %). According to our classification CDD: asymptomatic CDD – 25 (20.7 %), symptomatic uncomplicated CDD – 13 (10.7 %), complicated CDD – 83 (68.6 %). Complications of CDD among the 83 patients with complicated CDD, the following complications were observed: diverticulitis – 33 (39.8 %), covered perforation with marginal wall deformity – 12 (14.5 %), covered perforation with luminal stenosis – 23 (27.7 %), non-inflammatory infiltrate with stenosis due to mucosal invagination into diverticula – 3 (3.6 %), covered perforation with luminal obstruction (obstructive ileus) – 2 (2.4 %), abscess-forming covered perforation – 9 (10.8 %), bleeding – 1 (1.2 %).

Additional findings in group 2 patients. In addition to DD, the following comorbid pathologies were identified: malignant neoplasms – 15 (12.4 %) patients (cecum – 1 (6.7 %), hepatic flexure – 3 (20 %), transverse colon – 3 (20 %), sigmoid colon – 8 (53.3 %)). Colonic polyps were detected in various segments of the colon in 61 (50.4 %) patients. Diagnostic approach all examinations were conducted in accordance

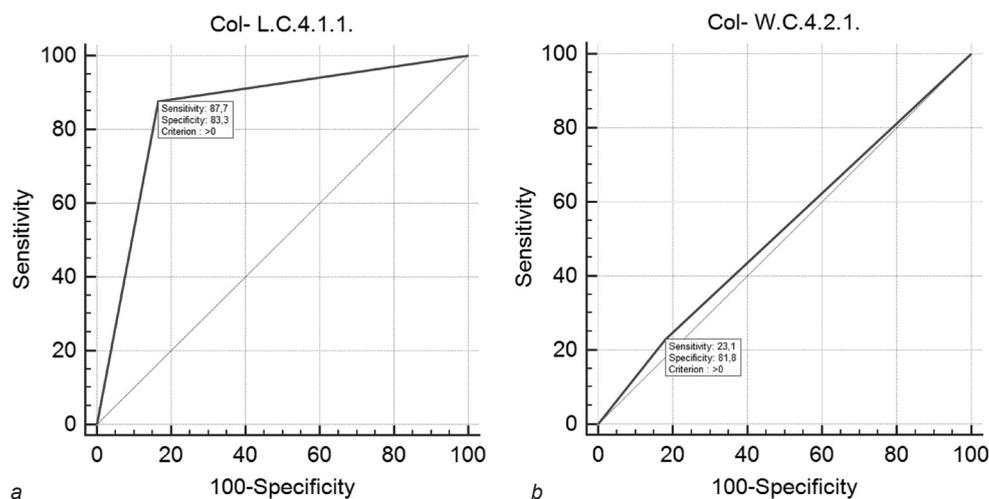


Fig. 1. Sensitivity and specificity of colonoscopy in diverticular colon disease: *a* – with pathological processes occurring in the lumen; *b* – with pathological processes occurring in the colon wall

with the diagnostic chart (Tab. 1). Confirmation of diverticula was initially established using other instrumental methods, including contrast-enhanced computed tomography (CT), which served as the “gold standard”. Colonoscopy was then performed for differential diagnosis and further evaluation. Assessment of colonoscopy accuracy the sensitivity and specificity of colonoscopy were evaluated in relation to pathological processes in lumen of the colon, colonic wall, mesentery, other abdominal/pelvic organs associated with DD these results were compared with CT findings to determine diagnostic reliability.

Diagnostic value of colonoscopy in CDD colonoscopy provides the following key advantages for evaluating the colonic lumen direct visualization without radiation exposure, video recording for retrospective analysis, biopsy sampling for histopathological differentiation (e. g., ruling out malignancy or IBD), precise localization of bleeding sites in cases of diverticular hemorrhage. Statistical performance metrics: AUC = 0.855, Se = 87, 95 % CI = 76.3–94.4; Sp = 83, 95 % CI = 35.9–99.6; +LR = 5.26, 95 % CI = 0.9–31.6; –LR = 0.15, 95 % CI = (0.07–0.3) (Fig. 1, *a*).

Assessment of colonoscopy efficacy in evaluating colonic wall pathology associated with DD unlike intraluminal evaluation, diagnosing colonic wall pathology in DD relies solely on indirect endoscopic signs, including: Wall rigidity and fixation during air insufflation. Purulent discharge from inflamed diverticula. Erosive changes and diverticula-associated colitis. Diagnostic performance metrics: AUC = 0.524, Se = 23.03, 95 % CI = 12.5–36.8; Sp = 81.8, 95 % CI = 48.2–97.7; +LR = 1.27, 95 % CI = 0.3–4.9; –LR = 0.94, 95 % CI = 0.7–1.3 (Fig. 1, *b*).

However, colonoscopy has a number of limitations that restrict its diagnostic capabilities in complicated cases of colonic diverticular disease. Specifically: It cannot assess the condition of paracolic fat, mesentery, or other abdominal/pelvic organs; precise localization of diverticula and inflammatory processes relative to intestinal segments is not always possible; the extent of parietal pathological changes cannot be properly evaluated; examination of proximal intestinal sections becomes impossible when stenosis is present in lower segments; the condition of paracolic tissue cannot be assessed.

Nevertheless, the fact remains that colonoscopy is an indispensable method for the differential diagnosis of CDD from inflammatory and cancerous conditions. However, clinical practice occasionally encounters cases where this proves impossible, particularly when CDD coexists with neoplasms of unclear origin that carry risks of bleeding or intestinal wall perforation, as illustrated in clinical case No. 2, which will be discussed subsequently.

Clinical case No. 2. Patient X., born in 1958 (65 years old), underwent a scheduled colonoscopy on November 17, 2023, as recommended by a surgeon at their local clinic due to a single episode of lower gastrointestinal bleeding, recurrent abdominal pain, and changes in bowel habits with a tendency toward constipation. Colonoscopy findings: at 44 cm from the anus, within the lumen and adjacent to deep diverticula, there was a protrusion of edematous, hyperemic mucosa, nearly obstructing the lumen, with areas of fibrin deposits? ulceration? (Fig. 2 *a, b*). Due to the high risk of perforation, the procedure

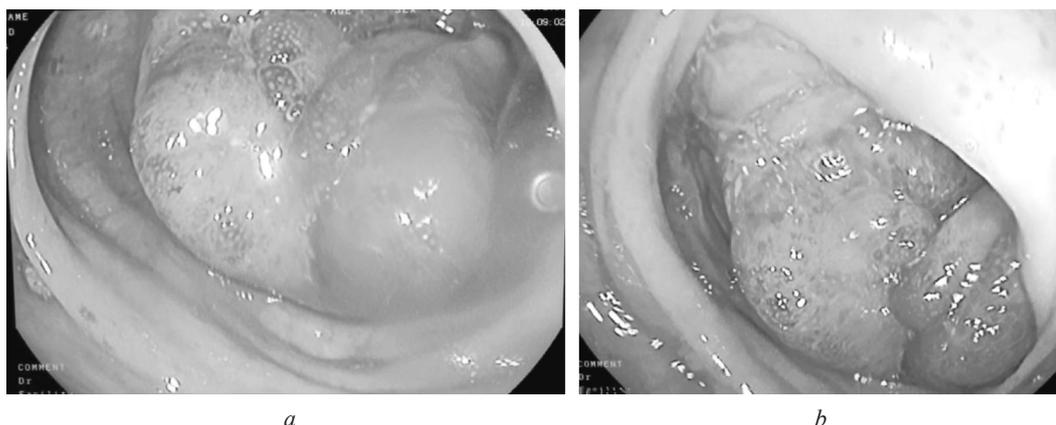


Fig. 2. Sigmoid neoplasm (primary examination image) (a, b)

was discontinued. Conclusion: segmental sigmoiditis, possibly an inverted diverticulum with signs of diverticulitis (no biopsy was taken during the colonoscopy). With this diagnosis, the patient was referred to a specialized department. Comorbidities: ischemic heart disease (aortic cardiosclerosis); hypertension, stage 1, risk 4; chronic heart failure, functional class 1, grade 1 esophageal varices; papular gastropathy; focal mild atrophy of the gastric mucosa; duodenal lymphangiectasia; cardia insufficiency (incompetent cardia).

Upon admission to the hospital, all routine and biochemical blood test results were within normal limits.

Biochemical blood analysis: total protein – 72.8 (64–83) g/l, albumin – 43.7 (35–52) g/l, creatinine – 107.63 $\mu\text{mol/l}$, urea – 4.92 mmol/l, AST (aspartate aminotransferase) – 14.21 (5–40) U/l, ALT (alanine aminotransferase) – 8.13 (5–40) U/l, ALP (alkaline phosphatase) – 61.13 (53–128) U/l, Cl (chloride) – 103 (95–110) mmol/l, Na (sodium) – 140 (135–147) mmol/l, K (potassium) – 4.7 (3.5–5.2) mmol/l, Ca (calcium) – 2.43 (2.1–2.65) mmol/l, bilirubin (total) – 18.71 (9.5–32.2) $\mu\text{mol/l}$, glucose – 5.67 (4.1–6.4) mmol/l.

Complete blood count (CBC): RBC (red blood cells) – $4.5 (4.5\text{--}5.9) \cdot 10^{12}/\text{l}$, HGB (hemoglobin) – 135 (140–175) g/l (slightly below reference range), PLT (platelets) – $236 (150\text{--}450) \cdot 10^9/\text{l}$, PDW (platelet distribution width) – 12.6 (11–18) %, MPV (mean platelet volume) – 10.8 (9.1–12.1) fl, PCT (plateletcrit) – 0.25 (0.17–0.39) %, WBC (white blood cells) – $8.39 (4\text{--}9.5) \cdot 10^9/\text{l}$, EOS (eosinophils) – 1 (1–5) %, LYM (lymphocytes) – 30 (18–40) %, MON (monocytes) – 9 (3–11) %, band neutrophils – 4 (1–6) %, segmented neutrophils – 56 (47–73) %, ESR (erythrocyte sedimentation rate) – 12 (2–10) mm/h (slightly elevated).

During hospitalization, the patient underwent an irigoscopy. The findings were as follows – diverticular disease of the left colon, space-occupying lesion in the distal sigmoid colon, periprocess (inflammatory/infiltrative changes) in the mid-sigmoid colon. Possible intussusception?? (Fig. 3). This further complicated the diagnostic process, adding to the initial confusion.

An ultrasound examination was additionally performed with detailed assessment of the colon. However, a definitive diagnosis could not be established. The findings revealed: Diverticular disease of the left colon, a large pedunculated polyp in the mid-sigmoid colon obstructing the lumen (Fig. 4). These findings further compounded the diagnostic uncertainty.

Based on the results of three diagnostic modalities (colonoscopy, barium enema, and ultrasound), the nature and origin of the sigmoid colon tumor process could not be definitively determined preoperatively. The clinical situation was discussed with the patient, emphasizing the necessity for surgical intervention. A left-sided mesocolectomy with end-to-end transverse-rectal anastomosis was performed after obtaining informed consent. Intraoperative findings: A non-inflammatory intramural infiltrate (5 × 6 cm) was identified in the sigmoid colon without mesenteric involvement (Fig. 5, a). Following our standard protocol, the resected bowel segment was opened extracorporeally, revealing tall, narrow, and highly mobile mucosal folds creating conditions for intussusception into adjacent diverticula, forming a tumor-like obstruction. Marginal necrosis in some folds due to strangulation (Fig. 5, b).

The postoperative period was uneventful. On postoperative day 15, a follow-up colonoscopy was performed to visually assess the surgical outcome. Findings: Status post left hemicolectomy with end-to-end transverse-rectal anastomosis, lumen and walls of the colon without pathological processes.



Fig. 3. Irrigoscopy: *a* – diverticular disease of the left side of the colon; *b* – polyp of the middle third of the sigma or intussusception?

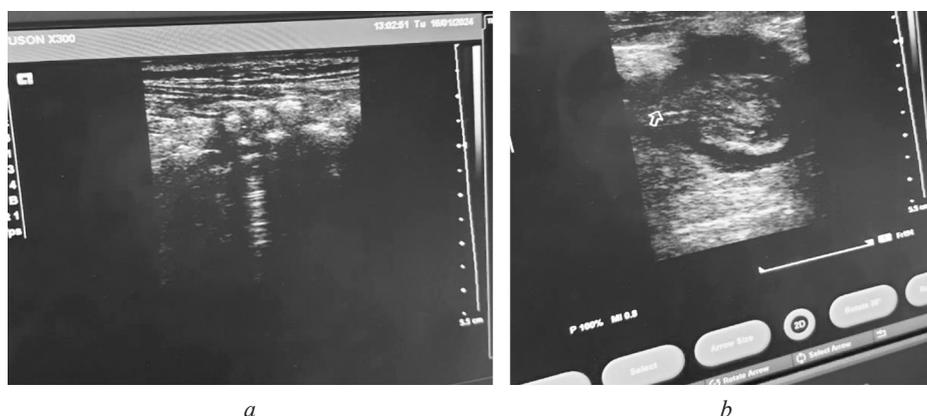


Fig. 4. Diverticula of the sigmoid colon (*a*) or pedunculated polyp in the sigmoid colon (*b*)?

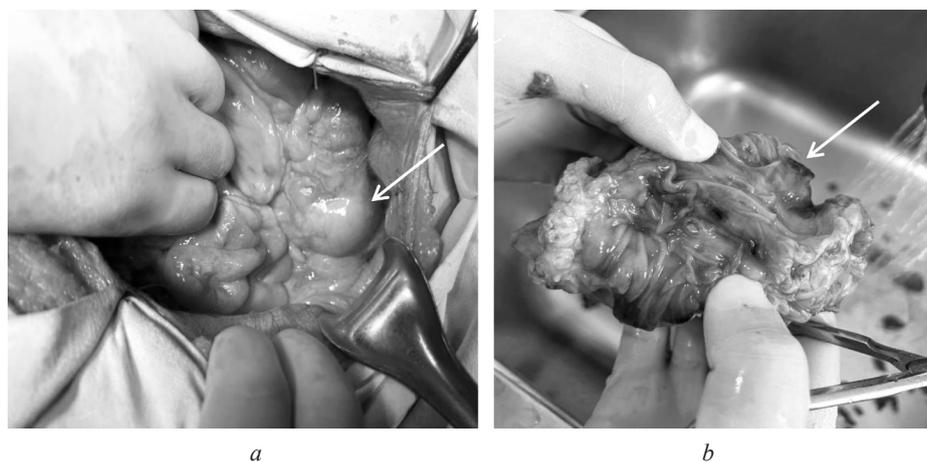


Fig. 5. Intraoperative image: *a* – a non-inflammatory parietal infiltrate resulting from mucosal intussusception into diverticula (arrow); *b* – marginal necrosis of the sigmoid colon mucosal folds (arrow)

Conclusion. Colonoscopy serves as a valuable diagnostic tool for evaluating pathological processes within the colonic lumen, though its effectiveness diminishes when assessing the intestinal wall and becomes completely non-informative for pathological changes in the mesentery or other abdominal/pelvic organs. Due to the inherent risk of intestinal perforation, colonoscopy is not considered a standard diagnostic procedure for CDD. Its use should be strictly limited to specific indications obtaining biopsy specimens and identifying the source of active bleeding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interests.

References

1. Niikura R., Nagata N., Shimbo T., Akiyama J., Uemura N. Colonoscopy can miss diverticula of the left colon identified by barium enema. *World Journal of Gastroenterology*, 2013, vol. 19, no. 15, pp. 2362–2367. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i15.2362>
2. Shcherbakov P. L. On the 50th anniversary of the introduction into clinical practice of flexible endoscopy. Steps and prospects of development of endoscopy of gastrointestinal tract. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and clinical gastroenterology], 2011, no. 10, pp. 3–8 (in Russian).
3. Kostyakova E. A. Development and possibilities of endoscopic methods and chromoendoscopy in diagnostics of upper gastrointestinal tract pathology. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii* [Bulletin of the Smolensk State Medical Academy], 2012, vol. 11, no. 3, pp. 75–81 (in Russian).
4. Ushaeva L. A., Balalykin D. A. Prediction of development of relapse of peptic ulcer disease using chromoendoscopy. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and clinical gastroenterology], 2008, no. 6, pp. 17–21 (in Russian).
5. Wong Kee Song L. M., Adler D. G., Chand B., Conway J. D., Croffie J. M., Disario J. A. [et al.]. Chromoendoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2007, vol. 66, no. 4, pp. 639–649. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2007.05.029>
6. Choi C. S., Choi S. C., Seo G. S., Cho E. Y., Cho H. J., Kim Y. S., Kim K. H., Kim T. H., Nah Y. H. Association between diverticula and colonic neoplasm in Koreans. *Korean Journal of Gastroenterology = Taehan Sohwagi Hakhoe chi*, 2007, vol. 49, no. 6, pp. 364–368 (in Korean).
7. Kieff B. J., Eckert G. J., Imperiale T. F. Is diverticulosis associated with colorectal neoplasia? A cross-sectional colonoscopic study. *American Journal of Gastroenterology*, 2004, vol. 99, no. 10, pp. 2007–2011. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.30332.x>
8. Stefansson T., Ekblom A., Sparén P., Pahlman L. Increased risk of left sided colon cancer in patients with diverticular disease. *Gut*, 1993, vol. 34, no. 4, pp. 499–502. <https://doi.org/10.1136/gut.34.4.499>
9. Morini S., Hassan C., Zullo A., De Francesco V., Feats V., Barberani F., Fallen D., Stroffolini T. Diverticular disease as a risk factor for sigmoid colon adenomas. *Digestive and Liver Disease*, 2001, vol. 34, suppl. 1, p. A40. [https://doi.org/10.1016/s1590-8658\(01\)80314-5](https://doi.org/10.1016/s1590-8658(01)80314-5)
10. Ben Yaacoub I., Boulay-Coletta I., Julles M. C., Zins M. CT findings of misleading features of colonic diverticulitis. *Insights Imaging*, 2011, vol. 2, no. 1, pp. 69–84. <https://doi.org/10.1007/s13244-010-0051-6>
11. Rafferty J., Shellito P., Hyman N. H., Buie W. D. Practice parameters for sigmoid diverticulitis. *Diseases of the Colon and Rectum*, 2006, vol. 49, no. 7, pp. 939–944. <https://doi.org/10.1007/s10350-006-0578-2>
12. Jacobs D. O. Clinical practice. Diverticulitis. *New England Journal of Medicine*, 2007, vol. 357, no. 20, pp. 2057–2066. <https://doi.org/10.1056/NEJMc073228>
13. Kinoshita M., Inoue Y., Abe T., Futai R., Miki M., Abe S. [et al.]. Efficacy of contrast-enhanced computed tomography (CECT) for colonic diverticular bleeding. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2017, vol. 32, suppl. 3, art. P-0398.
14. Kavin H., Sinicrope F., Esker A. H. Management of perforation of the colon at colonoscopy. *American Journal of Gastroenterology*, 1992, vol. 87, no. 2, pp. 161–167.
15. Koperna T., Kisser M., Reiner G., Schulz F. Diagnosis and treatment of bleeding colonic diverticula. *Hepatogastroenterology*, 2001, vol. 48, no. 39, pp. 702–705.
16. Brayko C. M., Kozarek R. A., Sanowski R. A., Howells T. Diverticular rupture during colonoscopy. Fact or fancy? *Digestive Diseases and Sciences*, 1984, vol. 29, no. 5, pp. 427–431. <https://doi.org/10.1007/BF01296218>

Information about the authors

Ismail A. Hadji-Ismail – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Educational Institution “Belarusian State Medical University” (223041, a/g Lesnoy-1, Minsk Region, Minsk District, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0001-9588-7422>. E-mail: Docismailabbas@gmail.com

Ioane Mdzevashvili – Resident. Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Educational Institution “Belarusian State Medical University” (223041, a/g Lesnoy-1, Minsk Region, Minsk District, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0009-0004-6361-6889>. E-mail: iomdzevashvili@gmail.com

Yahor K. Mamai – Resident. Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Educational Institution “Belarusian State Medical University” (223041, a/g Lesnoy-1, Minsk Region, Minsk District, Republic of Belarus). E-mail: <https://orcid.org/0009-0000-0220-8110>. E-mail: mamayegor01@gmail.com

Информация об авторах

Хаджи-Исмаил Исмаил Аббас – канд. мед. наук, доцент. Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет» (223041, а/г Лесной-1, Минская область, Минский район, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0001-9588-7422>. E-mail: Docismailabbas@gmail.com

Мдзевашвили Иоан – ординатор. Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет» (223041, а/г Лесной-1, Минская область, Минский район, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0009-0004-6361-6889>. E-mail: iomdzevashvili@gmail.com

Мамай Егор Константинович – ординатор. Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет» (223041, а/г Лесной-1, Минская область, Минский район, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0009-0000-0220-8110>. E-mail: mamayegor01@gmail.com