

# ВЕСЦІ

## НАЦЫЯНАЛЬнай АКАДЭМІІ НАВУК БЕЛАРУСІ

---

СЕРЫЯ МЕДЫЦЫНСКІХ НАВУК. 2026. Т. 23, № 2

---

# ИЗВЕСТИЯ

## НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ

---

СЕРИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК. 2026. Т. 23, № 2

---

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
- Т. В. Смирнова** (*ведущий редактор журнала*) – Издательский дом «Беларуская навука», Минск, Республика Беларусь
- Ф. И. Висмонт** – Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
- М. А. Герасименко** – Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии, Минск, Республика Беларусь
- Ю. Л. Горбич** – Комитет по здравоохранению Мингорисполкома, 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
- В. С. Караник** – Президиум Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь
- С. А. Красный** – Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н. Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь
- О. Е. Кузнецов** – Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси, Гродно, 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** – доктор медицинских наук, профессор, Республика Беларусь
- А. В. Строчкий** – Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
- Д. В. Тапальский** – Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь
- И. А. Чешик** – Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси, Гомель, Республика Беларусь

#### Редакционный совет

- И. С. Абельская** – Республиканский клинический медицинский центр Управления делами Президента Республики Беларусь, а/г Ждановичи, Республика Беларусь
- С. А. Бойцов** – Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова, Москва, Российская Федерация
- И. Г. Жук** – Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь
- А. Д. Каприн** – Национальный медицинский исследовательский центр радиологии, Москва, Российская Федерация
- И. А. Карпов** – Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
- А. Н. Михайлов** – Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
- А. М. Пристром** – Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь
- Н. Д. Савенкова** – Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- А. В. Солнцева** – Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, д. Боровляны, Республика Беларусь
- В. И. Стародубов** – Отделение медицинских наук Российской академии наук, Москва, Российская Федерация
- С. И. Третьяк** – Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
- М. В. Угрюмов** – Институт биоорганической химии имени академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова Российской академии наук, Москва, Российская Федерация
- В. П. Чехонин** – Российская академия наук, Москва, Российская Федерация
- А. Н. Чуканов** – Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, 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. 2026. Т. 23, № 2

*Выходит на русском, белорусском и английском языках*

---

Редактор *Т. В. Смирнова*

Компьютерная верстка *И. В. Счеснюк*

Подписано в печать 06.05.2026. Выход в свет 27.05.2026. Формат 60×84<sup>1/8</sup>. Бумага офсетная.

Печать цифровая. Усл. печ. л. 10,23. Уч.-изд. л. 11,3. Тираж 36 экз. Заказ 87.

Цена номера: индивидуальная подписка – 15,86 руб., ведомственная подписка – 35,17 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»,  
Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук, 2026

# PROCEEDINGS

## OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF BELARUS

---

MEDICAL SERIES, 2026, vol. 23, no. 2

---

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

E d i t o r - i n - C h i e f

**Vasiliy G. Bogdan** –

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

E d i t o r i a l B o a r d

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

**Tatsiana V. Smirnova** (*Leading Editor*) – Publishing House “Belaruskaya Navuka”, Minsk, Republic of Belarus

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

**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

**Yuriy L. Gorbich** – Health Committee of Minsk City Executive Committee, 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

**Vladimir S. Karanik** – Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

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

**Oleg E. Kuznetsov** – Institute of Biochemistry of Biologically Active Substances of the National Academy of Sciences of Belarus, Grodno, 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, Republic of Belarus

**Igor O. Stoma** – D. Sc. (Med.), Professor, Republic of Belarus

**Alexander 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

**Irina S. Abelskaya** – Republican Clinical Medical Center of the Administration of the President of the Republic of Belarus, Zhdanovichy rural council, Republic of Belarus  
**Sergey A. Boytsov** – National Medical Research Center for Cardiology named after academician Yevgeniy Chazov, Moscow, Russian Federation  
**Vladimir P. Chekhonin** – Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation  
**Aleksey N. Chukanov** – Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus  
**Andrey D. Kaprin** – National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russian Federation  
**Igor A. Karpov** – Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus  
**Anatoliy N. Mikhaylov** – Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus  
**Andrey M. Pristrom** – Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Republic of Belarus  
**Nadezhda D. Savenkova** – Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation  
**Anzhelika V. Solntseva** – Republican Scientific and Practical Centre for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Borovlyany village, Republic of Belarus  
**Vladimir I. Starodubov** – Department of Medical Sciences of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation  
**Stanislav I. Tretyak** – Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus  
**Mikhail V. Ugryumov** – M. M. Shemyakin and Yu. A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation  
**Igor G. Zhuk** – Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

*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, 2026, vol. 23, no. 2.

*Printed in Russian, Belarusian and English languages*

---

Editor *T. V. Smirnova*  
Computer imposition *I. V. Schasniuk*

It is sent of the press 06.05.2026. Appearance 27.05.2026. Format 60×84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Offset paper. The press digital.  
Printed pages 10.23. Publisher's signatures 11.3. Circulation 36 copies. Order 87.  
Number price: individual subscription – 15.86 byn., departmental subscription – 35.17 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, 2026

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

## ЗМЕСТ

### КЛІНІЧНАЯ І ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МЕДЫЦЫНА

<b>Рубникович С. П., Бекжанова О. Е., Хасанова Л. Э., Шамсиева Ш. Ф., Алимова С. Х., Астанакулова М. М., Бабаджанова Н. Т., Мирзаев Х. Ш.</b> Оценка цитотоксичности антисептика широкого спектра действия на модели гемолиза эритроцитов в эксперименте <i>in vitro</i> .....	95
<b>Михаленко Е. П., Сухарева А. П., Артюшевская М. В., Кильчевский А. В.</b> Роль молекулярно-генетических маркеров в развитии коморбидных заболеваний у недоношенных детей.....	104
<b>Висмонт Ф. И.</b> О значимости монооксида азота, активности аргиназы и детоксикационной функции печени в механизме антипиретического действия мочевины в условиях эндотоксической лихорадки.....	115
<b>Циркунова Ж. Ф., Потапнев М. П., Красько О. В., Филонюк В. А.</b> <i>In vitro</i> анализ комбинированной фенотипической устойчивости клинических изолятов <i>Escherichia coli</i> и <i>Klebsiella pneumoniae</i> к антибиотикам и гуморальным факторам врожденного иммунитета.....	125
<b>Смирнов С. Ю., Медведь А. В., Пашкевич А. М., Пивоварчик С. Н., Вахомчик Т. Г., Короткевич П. Е., Субоч Е. И., Портянко А. С.</b> Оценка уровня циркулирующей опухолевой ДНК и цитокинов в плазме крови у пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого после локального облучения опухолевого очага.....	140
<b>Рубникович С. П., Бекжанова О. Е., Олимжонов К. Ж., Алимова Д. М., Алимова С. Х., Астанакулова М. М., Денисова Ю. Л., Ахмаджонов Т. Л.</b> Состояние тканей периодонта у пациентов с воспалительной патологией кишечника.....	147
<b>Липницкий А. Л., Марочков А. В.</b> Оценка уровня системного воспаления у потенциальных доноров со смертью мозга.....	157
<b>Глуткин А. В., Богдан В. Г.</b> Экспериментальная оценка поглотительной и адсорбционной способности сорбционной раневой повязки, содержащей серебро и медь.....	167

**CONTENTS****CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE**

<b>Rubnikovich S. P., Bekjanova O. E., Khasanova L. E., Shamsieva Sh. F., Alimova S. X., Astanakulova M. M., Babadjanova N. T., Mirzaev X. Sh.</b> Evaluation of the cytotoxicity of a broad-spectrum antiseptic using a model of erythrocyte hemolysis in an <i>in vitro</i> experiment.....	95
<b>Mikhalenka A. P., Sukharava A. P., Artsiusheuskaya M. V., Kilchevsky A. V.</b> The role of molecular genetic markers in the development of comorbid diseases in premature infants .....	104
<b>Vismont F. I.</b> On the significance of nitric monoxide, arginase activity and liver detoxication function in the mechanism of urea's antipyretic action in endotoxic fever .....	115
<b>Tsyркunova Zh. F., Potapnev M. P., Krasko O. V., Filanyuk V. A.</b> <i>In vitro</i> analysis of combined phenotypic resistance of clinical isolates of <i>Escherichia coli</i> and <i>Klebsiella pneumoniae</i> to antibiotics and humoral factors of innate immunity .....	125
<b>Smirnou S. Yu., Miadzvedz A. V., Pashkevich A. M., Pivavarchyk S. N., Vakhomchyk T. G., Karatkevich P. E., Subach H. I., Portyanko A. S.</b> Assessment of circulating tumor DNA and cytokine levels in plasma of patients with non-small cell lung cancer after local irradiation of the tumor site.....	140
<b>Rubnikovich S. P., Bekjanova O. E., Olimjonov K. J., Alimova D. M., Alimova S. X., Astanakulova M. M., Denisova Yu. L., Ahmadjanov T. L.</b> Condition of periodontal tissues in patients with inflammatory intestinal pathology .....	147
<b>Lipnitski A. L., Marochkov A. V.</b> Assessment of systemic inflammation in potential brain-dead donors.....	157
<b>Hlutkin A. V., Bogdan V. G.</b> Experimental evaluation of the absorption and adsorption capacity of a sorption wound dressing containing silver and copper.....	167

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

**КЛІНІЧНАЯ І ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МЕДЫЦЫНА**  
**CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE**

УДК 615.28:615.9:616.155.194-092.4  
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-2-95-103>

Поступила в редакцию 20.03.2026  
Received 20.03.2026

**С. П. Рубникович<sup>1</sup>, О. Е. Бекжанова<sup>2</sup>, Л. Э. Хасанова<sup>2</sup>, Ш. Ф. Шамсиева<sup>2</sup>,  
С. Х. Алимова<sup>2</sup>, М. М. Астанакулова<sup>2</sup>, Н. Т. Бабаджанова<sup>2</sup>, Х. Ш. Мирзаев<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь  
<sup>2</sup>Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Республика Узбекистан

**ОЦЕНКА ЦИТОТОКСИЧНОСТИ АНТИСЕПТИКА ШИРОКОГО  
СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ НА МОДЕЛИ ГЕМОЛИЗА ЭРИТРОЦИТОВ  
В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *IN VITRO***

**Аннотация.** На сегодняшний день использование вместо известных ирригационных растворов новых антисептических препаратов привлекательно, поскольку последние имеют меньше побочных эффектов.

Цель исследования – оценить и сравнить цитотоксичность современных ирригационных растворов и антисептика Стоматидина в эксперименте *in vitro*.

Исследования проводились в четырех группах ( $n = 10$ ): группа 1 – 3,0%-й р-р гипохлорита натрия (NaOCl); группа 2 – 2,0%-й р-р хлоргексидина (СНХ); группа 3 – антисептик Стоматидин; группа 4 – Стоматидин, активированный ультразвуком. 100,0 мкл каждого ирриганта добавляли к 2 мл разведенной суспензии эритроцитов, полученной от человека-добровольца.

Наличие у гемоглобина отчетливого спектра поглощения позволило оценивать степень гемолиза при помощи спектрофотометрии в единицах оптической плотности. С этой целью был проведен гемолитический анализ в микроцентрифужных пробирках, содержащих 10%-ю суспензию эритроцитов после термостатирования при температуре 37 °С в течение 60 мин. Процент гемолиза определялся с помощью спектрофотометрического считывания при 540 нм до и после термостатирования.

Увеличение процента гемолиза эритроцитов было максимальным у 3,0%-го р-ра NaOCl; далее – у 2,0%-го СНХ, минимальная цитотоксичность установлена у Стоматидина; увеличение процента гемолиза эритроцитов у Стоматидина и Стоматидина, активированного ультразвуком, не имело статистически значимых различий.

**Ключевые слова:** цитотоксичность, *in vitro*, гемолиз эритроцитов, гипохлорит натрия, хлоргексидин, Стоматидин, активированный ультразвук

**Для цитирования:** Оценка цитотоксичности антисептика широкого спектра действия на модели гемолиза эритроцитов в эксперименте *in vitro* / С. П. Рубникович, О. Е. Бекжанова, Л. Э. Хасанова [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2026. – Т. 23, № 2. – С. 95–103. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-2-95-103>

**Sergey P. Rubnikovich<sup>1</sup>, Olga E. Bekjanova<sup>2</sup>, Lola E. Khasanova<sup>2</sup>, Shohista F. Shamsieva<sup>2</sup>,  
Sevara X. Alimova<sup>2</sup>, Munisa M. Astanakulova<sup>2</sup>, Nodira T. Babadjanova<sup>2</sup>, Xusan Sh. Mirzaev<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus  
<sup>2</sup>Tashkent State Medical University, Tashkent, Republic of Uzbekistan

**EVALUATION OF THE CYTOTOXICITY OF A BROAD-SPECTRUM ANTISEPTIC USING  
A MODEL OF ERYTHROCYTE HEMOLYSIS IN AN *IN VITRO* EXPERIMENT**

**Abstract.** The use of new antiseptic preparations as irrigation solutions to replace well-known irrigants is an attractive option, as they have fewer side effects.

The purpose of the research was to evaluate and compare the cytotoxicity of modern irrigation solutions and the antiseptic Stomatidin in an *in vitro* experiment.

The study was conducted with four groups ( $n = 10$ ): group 1 – 3.0 % sodium hypochlorite (NaOCl) solution; group 2 – 2.0 % chlorhexidine (CHX); group 3 – the antiseptic Stomatidin; and group 4 – ultrasound-activated Stomatidin. One hundred microliters of each irrigant were added to 2 mL of a diluted erythrocyte suspension obtained from a human volunteer.

The distinct absorption spectrum of hemoglobin enabled the assessment of the degree of hemolysis using spectrophotometry in units of optical density. For this purpose, a hemolytic analysis was performed in microcentrifuge tubes containing a 10 % erythrocyte suspension after incubation at 37 °C for 60 minutes. The percentage of hemolysis was determined by spectrophotometric reading at 540 nm before and after incubation.

The increase in the percentage of erythrocyte hemolysis was highest with the 3.0 % NaOCl solution, followed by 2.0 % CHX. The lowest cytotoxicity was observed with Stomatidin. The increase in the percentage of erythrocyte hemolysis for Stomatidin and ultrasound-activated Stomatidin showed no statistically significant differences.

**Keywords:** cytotoxicity, *in vitro*, erythrocyte hemolysis, sodium hypochlorite, chlorhexidine, Stomatidin, activated ultrasound

**For citation:** Rubnikov S. P., Bekjanova O. E., Khasanova L. E., Shamsieva Sh. F., Alimova S. X., Astanakulova M. M., Babadjanova N. T., Mirzaev X. Sh. Evaluation of the cytotoxicity of a broad-spectrum antiseptic using a model of erythrocyte hemolysis in an *in vitro* experiment. *Vesti Natsyonal'noi akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2026, vol. 23, no. 2, pp. 95–103 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-2-95-103>

**Введение.** Цель эндодонтической терапии – устранение патогенной микрофлоры, продуктов ее жизнедеятельности и тканевого распада из системы корневых каналов. Успешность эндодонтической терапии определяет эффективность лечения твердых тканей зубов, а ее эффективность во многом зависит от способности ирригационного раствора элиминировать микроорганизмы и загрязнения из корневых каналов [1–6].

Общеизвестно, что ирригационные растворы должны быть биосовместимы с тканями полости рта, нетоксичны, с хорошим запахом и вкусом [7–9]. Используемые в настоящее время ирриганты, несмотря на высокую эффективность при ирригации корневых каналов, не лишены существенных недостатков. Часто применяемый в наше время гипохлорит натрия (NaOCl) способен вызывать аллергические реакции, токсичен для тканей, окрашивает стоматологические инструменты, раздражает периапикальные ткани, не удаляет смазанный слой и имеет неприятный запах и вкус. Другой активно используемый ирригант – хлоргексидин (СНХ) при контакте с NaOCl образует канцерогенный продукт парахлоранилин, имеет неприятный запах и вкус, токсичен [10–14]. Неуклонный рост устойчивых к антибиотикам штаммов микроорганизмов, отрицательные побочные эффекты химических ирригантов определяют поиск альтернативных ирригантов [15]. В этой связи привлекают внимание новые антисептические препараты широкого спектра действия, эффективные против большого числа микроорганизмов и бактериальных пленок, что делает их перспективными для использования в качестве эндодонтических ирригантов [16]. Ирригационная обработка корневых каналов сопряжена с высоким риском попадания ирриганта в периапикальные ткани, что может привести к раздражению периапикальной зоны и развитию повреждения [17–20]. Поэтому важным этапом оценки нового ирригационного раствора является изучение его тканевой цитотоксичности. Для оценки цитотоксичности эндодонтических ирригантов используются различные модели клеточных культур [21, 22].

Воздействие любого токсического фактора в организме направлено в первую очередь на цитологическую мембрану клетки. Универсальной моделью цитологической мембраны являются эритроциты.

В связи с вышеизложенным целью настоящего исследования стал сравнительный анализ цитотоксичности современных ирригационных растворов и Стоматидина в эксперименте *in vitro*.

**Материалы и методы исследования.** Изучаемые ирригационные растворы: группа 1 – NaOCl 3,0%-й; группа 2 – СНХ 2,0%-й; группа 3 – Стоматидин; группа 4 – Стоматидин, активированный ультразвуком.

Оценка цитотоксического эффекта исследуемых ирригационных растворов проводилась на модели эритроцитов. Приготовление суспензии эритроцитов осуществляли согласно Государственной фармакопее Российской Федерации XIV издания (ОФС.1.4.1.0007.15. Общая фармакопейная статья. Лекарственные формы для парентерального применения). Метод оценки

гемолитической активности основан на инкубации эритроцитов с рассматриваемыми ирригационными растворами, для чего 100,0 мкл каждого добавляли в разведенную суспензию эритроцитов, тщательно перемешивали и инкубировали в микроцентрифужных пробирках в течение 3 мин [23]. После инкубации содержимое микропробирок группы 4 (Стоматидин) активировали ультразвуком. При установлении дозы ирриганта и сроков инкубации учитывали рекомендации к аналогичного рода исследованиям. После инкубации взвесь эритроцитов и изучаемых ирригантов вновь центрифугировали в течение 10 мин при 1 000 об/мин, эритроциты осаждали, а в полученном супернатанте устанавливали уровень гемоглобина. Контролем служили пробы, в которых к эритроцитам добавляли 100,0 мкл 0,9%-го р-ра хлорида натрия. Каждый анализируемый раствор ирригантов исследовали в 10 повторностях. Полученные результаты заносили в таблицу. Если анализируемый ирригант вызывал гемолиз, гемоглобин из эритроцитов высвобождался в супернатант. Наличие у гемоглобина отчетливого спектра поглощения позволило оценивать степень гемолиза при помощи спектрофотометрии в единицах оптической плотности (ОП). С этой целью был проведен гемолитический анализ в микроцентрифужных пробирках, содержащих 10%-ю суспензию эритроцитов с использованием образцов при температуре 37 °С в течение 60 мин. Процент гемолиза определялся с помощью спектрофотометрического считывания при 540 нм. Измеряли ОП надосадочной жидкости опытной пробы, контрольной пробы и пробы с 100%-м гемолизом на спектрофотометре при длине волны 540 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения воду. ОП пробы с 100%-м гемолизом должна быть не менее 0,8 и не более 1,0 (в настоящем исследовании – 1,0).

Гемолитическую активность исследуемых ирригантов вычисляли в процентах по формуле:

$$\% H = (A_{\text{оп}} - A_{\text{к}}) \times 100 \times K/A_{100},$$

где  $A_{\text{оп}}$  – светопоглощение опытной пробы (исследуемый ирригант);  $A_{\text{к}}$  – светопоглощение контрольной пробы (физиологический раствор);  $A_{100}$  – светопоглощение воды со взвесью эритроцитов – 100%-й гемолиз, что равно 1,0;  $K$  – поправочный коэффициент, учитывающий дополнительное разведение водой при условии, что  $A_{100} > 1,0$ .

За наличие гемолитической активности принимали результат более 2,0 %.

Полученные данные статистически проанализированы программой ANOVA, для парного сравнения использовали апостериорный анализ теста Тьюки. Экспериментальное обоснование возможности применения эритроцитов в качестве модели при изучении мембраноповреждающего действия наночастиц.

**Результаты исследований.** При изучении способности ирригационных растворов повреждать мембраны эритроцитов установлено, что у всех исследованных растворов после инкубирования интенсивность окраски супернатантов после воздействия изучаемых ирригационных растворов на суспензию эритроцитов достоверно превышала таковую контрольных проб. Таким образом, исследуемые ирриганты вызывали повреждение эритроцитарных мембран и выход гемоглобина из эритроцитов в среду инкубации, что свидетельствует об их цитотоксическом действии. Результаты исследования воздействия изучаемых ирригационных растворов на суспензию эритроцитов представлены в табл. 1.

Статистическая обработка полученных данных при помощи программы ANOVA показала статистически значимую разницу процента гемолиза эритроцитов (% H) после воздействия сравниваемых ирригантов (табл. 2). Для выявления ирриганта с наиболее высокой цитотоксичностью были осуществлены попарные межгрупповые сравнения (табл. 3).

Согласно результатам статистического анализа парного сравнения цитолитической активности изучаемых ирригационных растворов наиболее высокая цитотоксичность установлена у 3%-го NaOCl (табл. 1, 3). Так, цитолитическая активность этого ирриганта (группа 1) превосходит СНХ (группа 2) на 18,5 %; Стоматидин (группа 3) – на 27,80 %; Стоматидин с ирригацией ультразвуком (группа 4) – на 27,8 % (табл. 3). Самая низкая цитотоксичность среди групп

сравнения зарегистрирована у группы 3 – Стоматидин. Применение ультразвуковой ирригации статистически незначимо ( $p \geq 0,05$ ), увеличивает цитотоксичность Стоматидина на 1,1 % (группы 2, 3) (табл. 3).

Т а б л и ц а 1. Процент гемолиза эритроцитов (% Н), оцененный по изменению интенсивности окрашивания супернатантов

Table 1. Percent of erythrocyte hemolysis (% H), assessed by the change in the staining intensity of the supernatants

Статистический показатель	Ирригант			
	x1, NaOCl	x2, CHX	x3, Стоматидин	x4, Стоматидин + PUI
<i>M</i>	40,2	21,7	11,3	12,4
<i>S</i>	7,71	5,54	5,58	5,52
$\pm m$	2,32	1,66	1,67	1,66

П р и м е ч а н и е. Тест Тьюки – Крамера: средние значения пар x1–x2, x1–x3, x1–x4 и x2–x4 существенно различаются. *M* – средняя величина, *S* – стандартное отклонение,  $\pm m$  – среднее квадратическое отклонение, x1 – группа 1, x2 – группа 2, x3 – группа 3, x4 – группа 4.

Т а б л и ц а 2. Межгрупповые различия процента гемолиза эритроцитов (% Н) в группах сравнения в анализе ANOVA

Table 2. Intergroup differences in the percentage of erythrocyte hemolysis (% H) in the comparison groups according to ANOVA

Источник	DF	Сумма квадратов	Средний квадрат	F-статистика	p-значение
Группы (между группами)	3	5 365,4	1 788,4667	47,1269	1,499e-12
Ошибка (внутри групп)	36	1 366,1999	37,95		
Общий	39	6 731,5999	172,6051		

П р и м е ч а н и е. DF – степень свободы (degrees of freedom).

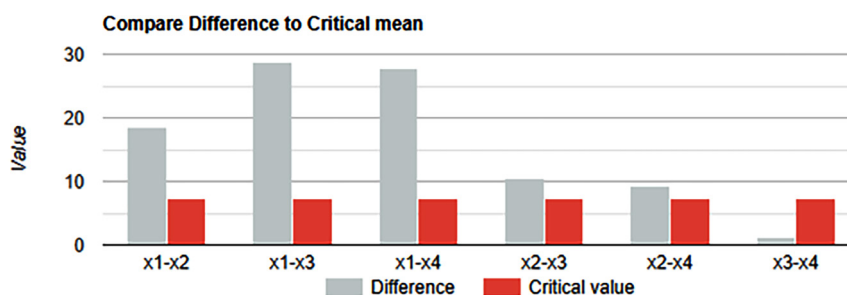
Т а б л и ц а 3. Парные межгрупповые сравнения процента гемолиза эритроцитов (% Н) после воздействия различных ирригантов в тесте Тьюки – Крамера

Table 3. Pairwise intergroup comparisons of hemolysis percentage (% H) after exposure to various irrigants using the Tukey-Kramer test

Пара групп	Разница	ЮВ	В	Нижний КИ	Верхний КИ	Критическое среднее	p-значение
x1–x2	18,5	1,9481	9,4965	11,0802	25,9198	7,4198	4,57e-7
x1–x3	28,9	1,9481	14,8352	21,4802	36,3198	7,4198	1,721e-11
x1–x4	27,8	1,9481	14,2705	20,3802	35,2198	7,4198	3,609e-11
x2–x3	10,4	1,9481	5,3386	2,9802	17,8198	7,4198	0,003107
x2–x4	9,3	1,9481	4,7739	1,8802	16,7198	7,4198	0,009204
x3–x4	1,1	1,9481	0,5647	–6,3198	8,5198	7,4198	0,9781

П р и м е ч а н и е. ЮВ – стандартная ошибка разности, В – разница/стандартная ошибка, нижний КИ – нижний доверительный интервал разницы, верхний КИ – верхний доверительный интервал разницы.

Каждая из пар разностей процента гемолиза (% Н) после воздействия исследуемых ирригантов сравнивалась с рассчитанным критическим средним. Элементы пары считали значительно различными, если модуль разности между сравниваемыми парами (x1–x2, x1–x3, x1–x4, x2–x3 и x2–x4) превышал критическую среднюю величину, что позволяло сделать вывод о высокой гемолитической активности примененных ирригантов. При этом модуль разности между x3–x4, равный 1,1 %, не превышал критический размах (7,4198), что позволяет считать, что ультразвуковая активация Стоматидина не имеет существенного влияния на гемолитические свойства препарата (рисунок).



Сравнение разностей средних величин попарных межгрупповых сравнений процента гемолиза эритроцитов (% H) после воздействия различных ирригантов

Comparison of differences in the mean values of the pairwise intergroup comparisons of the percentage of erythrocyte hemolysis (% H) after exposure to various irrigants

**Обсуждение.** Главной функцией ирригантов корневого канала является дезинфекция системы корневых каналов без повреждения периапикальных тканей. Без дезинфекции содержимого корневого канала и растворения продуктов распада микроорганизмы продолжают размножение в системе корневых каналов. Однако экструдирование токсичных ирригантов за зону периапикального отверстия инициирует острые воспалительные реакции и повреждение тканей. Таким образом, ирригационный раствор должен быть изучен не только с позиций его микробиологической и биохимической эффективности – особое внимание следует уделять исследованиям токсического воздействия ирриганта на ткани организма. С этой целью наиболее целесообразно выполнить тестирование биологической совместимости ирригационного раствора с учетом его влияния на клеточные мембраны. Для оценки цитотоксичности эндодонтических ирригантов используются различные модели клеточных культур, такие как эмбриональные клетки пульпы зуба, фибробласты десны, клетки пародонта.

Исследования проводились в четырех группах ( $n = 10$ ): группа 1 – 3,0%-й р-р NaOCl; группа 2 – 2,0%-й р-р СНХ; группа 3 – антисептик Стоматидин, группа 4 – Стоматидин, активированный ультразвуком. 100,0 мкл каждого ирриганта добавляли к 2 мл разведенной суспензии эритроцитов, полученной от человека-добровольца. Наличие у гемоглобина отчетливого спектра поглощения позволило оценивать степень гемолиза при помощи спектрофотометрии в единицах ОП. С этой целью был проведен гемолитический анализ в микроцентрифужных пробирках, содержащих 10%-ю суспензию эритроцитов после термостатирования при температуре 37 °С в течение 60 мин. Процент гемолиза определялся с помощью спектрофотометрического считывания при 540 нм до и после термостатирования. Увеличение процента гемолиза эритроцитов было максимальным у 3,0%-го р-ра NaOCl; далее – у 2,0%-го СНХ, минимальная цитотоксичность установлена у Стоматидина; увеличение гемолиза эритроцитов у Стоматидина и Стоматидина, активированного ультразвуком, не имело статистически значимых различий. В настоящем исследовании Стоматидин имел самую низкую цитотоксичность, и его обработка ультразвуком в терапевтических диапазонах не приводила к статистически значимому увеличению цитотоксичности. Эритроциты человека под действием токсических веществ подвержены гемолизу, вследствие которого выделяют внутриклеточный гемоглобин, количество которого отражает число разрушенных клеток и может быть легко измерено. Осмоляльность изотонического солевого раствора соответствует таковой крови, поэтому в качестве контроля выбран физиологический раствор, не разрушающий эритроциты.

Использование 3,0%-го р-ра NaOCl для биомеханической очистки корневых каналов клинически оправдано. Несмотря на то что NaOCl широко используется в эндодонтической практике, способен растворять ткани, обладает высокой антимикробной эффективностью, вызывает опасение его высокая цитотоксическая активность. Даже 0,25%-й NaOCl токсичен для периапикальных тканей. При этом ирригант имеет такие отрицательные побочные эффекты, как контактный дерматит, крапивница, фоточувствительность, десквамативный гингивит, обесцвечивание зубов, изменение вкуса и ототоксичность. Диссоциирует на гипохлорит-ион и хлорноватистую

кислоту, способные генерировать супероксидные радикалы, вызывающие окислительное повреждение и гибель клеток. СНХ, другой коммерчески доступный ирригант корневого канала, также характеризуется высокой бактерицидной эффективностью, но его бактерицидные концентрации высоко токсичны и смертельны для фибробластов. Предполагается, что СНХ обладает противомикробной активностью и нетоксичен для внутриканального содержимого. Однако имеются сведения о том, что высокие концентрации ирриганта приводят к обширному клеточному повреждению, коагуляция цитоплазмы и преципитации белков и нуклеиновых кислот. Токсические эффекты СНХ заключаются в индукции апоптоза и аутофагической/некротической гибели клеток и сопутствующим нарушениям функции митохондрий внутриклеточном увеличении  $\text{Ca}^{2+}$  и окислительном стрессе. Его литические свойства могут быть причиной гемолиза. Таким образом, СНХ даже в низких концентрациях токсичен для клеток организма человека. Антисептик, содержащий 0,2 % СНХ, продемонстрировал наибольшую цитотоксичность на клетках первичных фибробластов десен человека.

Изученный нами антисептик Стоматидин (Гексетидин) является производным пиримидина, 100 мл которого содержат 100 мг гексетидина и 9 % спирта. Стоматидин широко используется для поддержания здоровья полости рта, при инфекциях слизистых оболочек полости рта, тонзиллитах и фарингитах, а также как средство гигиены полости рта противомикробного и антифугального действия. Механизм действия Стоматидина основан на лизисе бактериальной мембраны, приводящей к нарушениям бактериального метаболизма. В силу катионной структуры Стоматидин не адсорбируется на слизистых оболочках и зубном налете, легко диссоциирует или разрушается. Установлена одинаково высокая антимикробная эффективность Стоматидина и СНХ на динамику подавления прироста зубных бляшек. При этом Стоматидин имеет наименьшее токсическое влияние на мембраны эритроцитов. Кратковременная ультразвуковая активация Стоматидина не оказывает существенного отрицательного действия на уровень гемолиза эритроцитов. Это согласуется с позицией других авторов, доказавших, что кратковременное воздействие ультразвука низкой интенсивности может снизить и/или устранить цитотоксичность, связанную с воздействием цитостатиков на культуру раковых клеток, модулирует взаимодействие клеток и лекарственных препаратов, усиливая специфический эффект, что влияет на доставку лекарственных препаратов с помощью ультразвука, а также способно усиливать регенеративные и ремоделирующие этапы восстановления клеток.

**Заключение.** В рамках проведенного исследования все изученные ирригационные растворы оказывали литическое действие на цитологическую мембрану эритроцитов. Установлено, что  $\text{NaOCl}$  и СНХ обладают наиболее высокой цитотоксичностью, что должно вызывать настороженность при их использовании при открытом апексе. С учетом низкой цитотоксичности, даже на модели хрупких эритроцитарных мембран, при риске периапикальной экструзии предпочтительно использование Стоматидина. Учитывая высокую антимикробную эффективность, продолжительность антимикробного действия и биосовместимость Стоматидина к тканям организма, его можно рассматривать как потенциальную альтернативу современным ирригантам корневого канала и дополнение к механической обработке в эндодонтии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Список использованных источников

1. The effect of hexetidine mouthwash on the prevention of plaque and gingival inflammation: a systematic review / F. Afennich, D. Slot, N. Hossainian, G. A. Van der Weijden // *International Journal of Dental Hygiene*. – 2011. – Vol. 9, N 3. – P. 182–190. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5037.2010.00478.x>
2. Comparative Evaluation of the Cytotoxic Effects of Different Oral Antiseptics: A Primary Culture Study / N. Z. Alpaslan Yayli, S. K. Tunc, B. U. Degirmenci [et al.] // *Nigerian Journal of Clinical Practice*. – 2021. – Vol. 24, N 3. – P. 313–320. [https://doi.org/10.4103/njcp.njcp\\_253\\_20](https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_253_20)
3. Exposure to low intensity ultrasound removes paclitaxel cytotoxicity in breast and ovarian cancer cells / C. Amaya, Sh. Luo, J. Baigorri [et al.] // *BMC Cancer*. – 2021. – Vol. 21, N 1. – Art. 981. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08722-7>
4. Effect of Therapeutic Ultrasound on the Mechanical and Biological Properties of Fibroblasts / R. P. Cárdenas-Sandoval, H. F. Pastrana-Rendón, A. Avila [et al.] // *Regenerative Engineering and Translational Medicine*. – 2023. – Vol. 9, N 2. – P. 263–278. <https://doi.org/10.1007/s40883-022-00281-y>

5. Clinical study on the effectiveness and side effects of hexetidine and chlorhexidine mouthrinses versus a negative control / C. P. Ernst, K. Canbek, A. Dillenburger, B. Willershausen // *Quintessence International*. – 2005. – Vol. 36, N 8. – P. 641–652.
6. Comparative Evaluation of Cytotoxicity of *Neem* Leaf Extract, 2 % Chlorhexidine, *Nigella sativa* Extract and 3 % Sodium Hypochlorite / V. G. Raju, A. S. Ahamed, V. Krishnamurthy [et al.] // *World Journal of Dentistry*. – 2022. – Vol. 13, N 1. – P. 46–52. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10015-1894>
7. Gomes, B. P. F. A. Irrigants and irrigation activation systems in Endodontics / B. P. F. A. Gomes, E. Aveiro, A. Kishen // *Brazilian Dental Journal*. – 2023. – Vol. 34, N 4. – P. 1–33. <https://doi.org/10.1590/0103-6440202305577>
8. Karpiński, T. M. Chlorhexidine – pharmaco-biological activity and application / T. M. Karpiński, A. K. Szkaradkiewicz // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2015. – Vol. 19, N 7. – P. 1321–1326.
9. Comparative Evaluation of the Cytotoxic Effects of Different Oral Antiseptics: A Primary Culture Study / N. Z. A. Yayli, S. K. Tunc, B. U. Degirmenci [et al.] // *Nigerian Journal of Clinical Practice*. – 2021. – Vol. 24, N 3. – P. 313–320. [https://doi.org/10.4103/njcp.njcp\\_253\\_20](https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_253_20)
10. Mervrayano, J. Perbandingan Efektivitas Obat Kumur yang Mengandung Chlorhexidine dengan Povidone Iodine terhadap *Streptococcus* / J. Mervrayano, R. Rahmatini, E. Bahar // *Jurnal Kesehatan Andalas*. – 2015. – Vol. 4, N 1. – Art. 169. <https://doi.org/10.25077/jka.v4i1.216>
11. Mishra, A. The influence of sodium hypochlorite concentration on the fibrin structure of human blood clots and transforming growth factor-beta 1 release: an *ex vivo* study / A. Mishra, V. Natanasabapathy, N. Suresh // *Restorative Dentistry and Endodontics*. – 2022. – Vol. 47, N 4. – Art. e42. <https://doi.org/10.5395/rde.2022.47.e42>
12. Tanalp, J. A critical analysis of research methods and experimental models to study apical extrusion of debris and irrigants / J. Tanalp // *International Endodontic Journal*. – 2022. – Vol. 55, suppl. 1. – P. 153–177. <https://doi.org/10.1111/iej.13686>
13. Nazarchuk, O. A. The research of antimicrobial efficacy of antiseptics decamethoxin, miramistin and their effect on nuclear DNA fragmentation and epithelial cell cycle / O. A. Nazarchuk, I. L. Cheresniuk, H. H. Nazarchuk // *Wiadomości Lekarskie*. – 2019. – Vol. 72, N 3. – P. 374–380. <https://doi.org/10.36740/wlek201903111>
14. Expert consensus on irrigation and intracanal medication in root canal therapy / X. Zou, X. Zheng, Y. Liang [et al.] // *International Journal of Oral Science*. – 2024. – Vol. 16, N 1. – Art. 23. <https://doi.org/10.1038/s41368-024-00280-5>
15. Novamaura, R. Comparison of the effects of hexetidine and chlorhexidine mouthwash on the plaque index / R. Novamaura, F. Meliawaty, Jeffrey // *Odonto: Dental Journal*. – 2022. – Vol. 9, N 2. – P. 327–334. <https://doi.org/10.30659/odj.9.2.327-333>
16. Pulsed Ultrasound Modulates the Cytotoxic Effect of Cisplatin and Doxorubicin on Cultured Human Retinal Pigment Epithelium Cells (ARPE-19) / S. O. Mohammadi, M. C. LaRocca, Ch. D. Yang [et al.] // *Journal of Clinical and Translational Ophthalmology*. – 2023. – Vol. 1, N 4. – P. 107–116. <https://doi.org/10.3390/jcto1040013>
17. Engineering a Microphysiological Model for Regenerative Endodontic Studies / D. Sanz-Serrano, M. Mercade, F. Ventura, C. Sánchez-de-Diego // *Biology*. – 2024. – Vol. 13, N 4. – Art. 221. <https://doi.org/10.3390/biology13040221>
18. “Comparative evaluation of cytotoxicity of three herbal endodontic irrigants at three intervals of time” – An *in vitro* study / H. Suraksha, Sh. Shetty, K. B. Jayalakshmi [et al.] // *Journal of Conservative Dentistry and Endodontics*. – 2024. – Vol. 27, N 11. – P. 1126–1130. [https://doi.org/10.4103/jcde.jcde\\_525\\_24](https://doi.org/10.4103/jcde.jcde_525_24)
19. Dexamethasone exacerbates cytotoxic chemotherapy induced lethargy and weight loss in female tumor free mice / J. Wong, L. T. Tran, K. A. Lynch, L. J. Wood // *Cancer Biology and Therapy*. – 2018. – Vol. 19, N 1. – P. 87–96. <https://doi.org/10.1080/15384047.2017.1394549>
20. Expert consensus on irrigation and intracanal medication in root canal therapy / X. Zou, X. Zheng, Y. Liang [et al.] // *International Journal of Oral Science*. – 2024. – Vol. 16, N 1. – Art. 23. <https://doi.org/10.1038/s41368-024-00280-5>
21. Бекжанова, О. Е. Совершенствование дезинфекции латеральных микроканалов при эндодонтическом лечении зубов / О. Е. Бекжанова, Н. Ш. Абдулхакова, М. М. Астанакулова // *Российский стоматологический журнал*. – 2020. – Т. 24, № 6. – С. 364–368.
22. Бекжанова, О. Е. Особенности обработки латеральных канальцев при эндодонтическом лечении зубов / О. Е. Бекжанова, Н. Ш. Абдулхакова // *Стоматология вчера, сегодня, завтра: сб. науч. тр. юбил. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 60-летию стомат. фак. (Минск, 02–03 апр. 2020 г.) / Бел. гос. мед. ун-т; под общ. ред. Т. Н. Тереховой. – Мн., 2020. – С. 43–47.*
23. Бекжанова, О. Е. Микробиологическая оценка эффективности санации корневых каналов декасаном в динамике лечения деструктивных форм периодонтита / О. Е. Бекжанова, Н. Ш. Абдулхакова // *Stomatologiya*. – 2019. – № 4. – С. 23–26. – URL: <https://inlibrary.uz/index.php/stomatologiya/article/view/1470/1416> (дата доступа: 27.03.2026).

## References

1. Afennich F., Slot D., Hossainian N., Van der Weijden G. A. The effect of hexetidine mouthwash on the prevention of plaque and gingival inflammation: a systematic review. *International Journal of Dental Hygiene*, 2011, vol. 9, no. 3, pp. 182–190. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5037.2010.00478.x>
2. Alpaslan Yayli N. Z., Tunc S. K., Degirmenci B. U., Dikilitas A., Taspinar M. Comparative Evaluation of the Cytotoxic Effects of Different Oral Antiseptics: A Primary Culture Study. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 2021, vol. 24, no. 3, pp. 313–320. [https://doi.org/10.4103/njcp.njcp\\_253\\_20](https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_253_20)
3. Amaya C., Luo Sh., Baigorri J., Baucells R., Smith E. R., Xu X.-X. Exposure to low intensity ultrasound removes paclitaxel cytotoxicity in breast and ovarian cancer cells. *BMC Cancer*, 2021, vol. 21, no. 1, art. 981. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08722-7>

4. Cárdenas-Sandoval R. P., Pastrana-Rendón H. F., Avila A., Ramírez-Martínez A. M., Navarrete-Jimenez M. L., Ondo-Mendez A. O., Garzón-Alvarado D. A. Effect of Therapeutic Ultrasound on the Mechanical and Biological Properties of Fibroblasts. *Regenerative Engineering and Translational Medicine*, 2023, vol. 9, no. 2, pp. 263–278. <https://doi.org/10.1007/s40883-022-00281-y>
5. Ernst C. P., Canbek K., Dillenburger A., Willershausen B. Clinical study on the effectiveness and side effects of hexetidine and chlorhexidine mouthrinses versus a negative control. *Quintessence International*, 2005, vol. 36, no. 8, pp. 641–652.
6. Raju V. G., Ahamed A. S., Krishnamurthy V., Selvendran K. E., Alshawkani H. A. A., Allayl O. A. H., Alhoomood M. A. I., Sumayli M. A. A., Bhandi Sh. Comparative Evaluation of Cytotoxicity of *Neem* Leaf Extract, 2 % Chlorhexidine, *Nigella sativa* Extract and 3 % Sodium Hypochlorite. *World Journal of Dentistry*, 2022, vol. 13, no. 1, pp. 46–52. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10015-1894>
7. Gomes B. P. F. A., Aveiro E., Kishen A. Irrigants and irrigation activation systems in Endodontics. *Brazilian Dental Journal*, 2023, vol. 34, no. 4, pp. 1–33. <https://doi.org/10.1590/0103-6440202305577>
8. Karpiński T. M., Szkaradkiewicz A. K. Chlorhexidine – pharmaco-biological activity and application. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2015, vol. 19, no. 7, pp. 1321–1326.
9. Yayli N. Z. A., Tunc S. K., Degirmenci B. U., Dikilitas A., Taspınar M. Comparative Evaluation of the Cytotoxic Effects of Different Oral Antiseptics: A Primary Culture Study. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 2021, vol. 24, no. 3, pp. 313–320. [https://doi.org/10.4103/njcp.njcp\\_253\\_20](https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_253_20)
10. Mervrayano J., Rahmatini R., Bahar E. Perbandingan Efektivitas Obat Kumur yang Mengandung Chlorhexidine dengan Povidone Iodine terhadap Streptococcus. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 2015, vol. 4, no. 1, art. 169. <https://doi.org/10.25077/jka.v4i1.216>
11. Mishra A., Natanasabapathy V., Suresh N. The influence of sodium hypochlorite concentration on the fibrin structure of human blood clots and transforming growth factor-beta 1 release: an *ex vivo* study. *Restorative Dentistry and Endodontics*, 2022, vol. 47, no. 4, art. e42. <https://doi.org/10.5395/rde.2022.47.e42>
12. Tanalp J. A critical analysis of research methods and experimental models to study apical extrusion of debris and irrigants. *International Endodontic Journal*, 2022, vol. 55, suppl. 1, pp. 153–177. <https://doi.org/10.1111/iej.13686>
13. Nazarchuk O. A., Chereszniuk I. L., Nazarchuk H. H. The research of antimicrobial efficacy of antiseptics decamethoxin, miramistin and their effect on nuclear DNA fragmentation and epithelial cell cycle. *Wiadomości Lekarskie*, 2019, vol. 72, no. 3, pp. 374–380. <https://doi.org/10.36740/wlek201903111>
14. X. Zou, X. Zheng, Y. Liang, Zhang Ch., Fan B., Liang J. [et al.]. Expert consensus on irrigation and intracanal medication in root canal therapy. *International Journal of Oral Science*, 2024, vol. 16, no. 1, art. 23. <https://doi.org/10.1038/s41368-024-00280-5>
15. Novamaura R., Meliawaty F., Jeffrey. Comparison of the effects of hexetidine and chlorhexidine mouthwash on the plaque index. *Odonto: Dental Journal*, 2022, vol. 9, no. 2, pp. 327–334. <https://doi.org/10.30659/odj.9.2.327-333>
16. Mohammadi S. O., LaRocca M. C., Yang Ch. D., Jessen J., Kenney M. C., Lin K. Y. Pulsed Ultrasound Modulates the Cytotoxic Effect of Cisplatin and Doxorubicin on Cultured Human Retinal Pigment Epithelium Cells (ARPE-19). *Journal of Clinical and Translational Ophthalmology*, 2023, vol. 1, no. 4, pp. 107–116. <https://doi.org/10.3390/jcto1040013>
17. Sanz-Serrano D., Mercade M., Ventura F., Sánchez-de-Diego C. Engineering a Microphysiological Model for Regenerative Endodontic Studies. *Biology*, 2024, vol. 13, no. 4, art. 221. <https://doi.org/10.3390/biology13040221>
18. Suraksha H., Shetty Sh., Jayalakshmi K. B., Sujatha I., Harishma S., Choudhary S. “Comparative evaluation of cytotoxicity of three herbal endodontic irrigants at three intervals of time” – An *in vitro* study. *Journal of Conservative Dentistry and Endodontics*, 2024, vol. 27, no. 11, pp. 1126–1130. [https://doi.org/10.4103/jcde.jcde\\_525\\_24](https://doi.org/10.4103/jcde.jcde_525_24)
19. Wong J., Tran L. T., Lynch K. A., Wood L. J. Dexamethasone exacerbates cytotoxic chemotherapy induced lethargy and weight loss in female tumor free mice. *Cancer Biology and Therapy*, 2018, vol. 19, no. 1, pp. 87–96. <https://doi.org/10.1080/15384047.2017.1394549>
20. Zou X., Zheng X., Liang Y., Zhang Ch., Fan B., Liang J., Ling J. [et al.]. Expert consensus on irrigation and intracanal medication in root canal therapy. *International Journal of Oral Science*, 2024, vol. 16, no. 1, art. 23. <https://doi.org/10.1038/s41368-024-00280-5>
21. Bekzhanova O. E., Abdulkhakova N. Sh., Astanakulova M. M. Improving the disinfection of lateral microcanals in endodontic dental treatment. *Rossiiskii stomatologicheskii zhurnal* [Russian Dental Journal], 2020, vol. 24, no. 6, pp. 364–368 (in Russian).
22. Bekzhanova O. E., Abdulkhakova N. Sh. Feature finishing of lateral microchannels in endodontic dentistry. *Stomatologiya vchera, segodnya, zavtra: sbornik nauchnykh trudov yubileinoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennoi 60-letiyu stomatologicheskogo fakul'teta (Minsk, 02–03 aprelya 2020 goda)* [Dentistry Yesterday, Today, Tomorrow: Proceedings of the Jubilee Scientific and Practical Conference with International Participation Dedicated to the 60<sup>th</sup> Anniversary of the Faculty of Dentistry]. Minsk, 2020, pp. 43–47 (in Russian).
23. Bekzhanova O. E., Abdulkhakova N. Sh. Microbiological assessment of the effectiveness of root canal rehabilitation with decasan in the dynamics of treatment of destructive forms of periodontitis. *Stomatologiya*, 2019, no. 4, pp. 23–26. Available at: <https://inlibrary.uz/index.php/stomatologiya/article/view/1470/1416> (accessed 27.03.2026) (in Russian).

**Информация об авторах**

*Рубникович Сергей Петрович* – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, ректор. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220083, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: rubnikovichs@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7450-3757>

*Бекжанова Ольга Есеновна* – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Ташкентский государственный медицинский университет (ул. Фараби, 2, 100109, г. Ташкент, Республика Узбекистан). E-mail: bekjanovaolga@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1686-1820>

*Хасанова Лола Эмильевна* – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Ташкентский государственный медицинский университет (ул. Фараби, 2, 100109, г. Ташкент, Республика Узбекистан). E-mail: lola.e.khasanova@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0007-7744-4469>

*Шамсиева Шохиста Фазлиддиновна* – ассистент. Ташкентский государственный медицинский университет (ул. Фараби, 2, 100109, г. Ташкент, Республика Узбекистан). E-mail: shamsiyevashohista8@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0004-5547-2037>

*Алимова Севара Хаитматовна* – канд. мед. наук, доцент. Ташкентский государственный медицинский университет (ул. Фараби, 2, 100109, г. Ташкент, Республика Узбекистан). E-mail: alimovasevara217@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0009-8516-172X>

*Астанакулова Муниса Мирзаевна* – канд. мед. наук, доцент. Ташкентский государственный медицинский университет (ул. Фараби, 2, 100109, г. Ташкент, Республика Узбекистан). E-mail: munisa.suyunova@mail.ru. <https://orcid.org/0009-0000-9979-4821>

*Бабаджанова Нодира Таировна* – канд. мед. наук, ассистент. Ташкентский государственный медицинский университет (ул. Фараби, 2, 100109, г. Ташкент, Республика Узбекистан). E-mail: Babadjanovanodira9@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0002-2890-0978>

*Мирзаев Хусан Шокиржонович* – ассистент. Ташкентский государственный медицинский университет (ул. Фараби, 2, 100109, г. Ташкент, Республика Узбекистан). E-mail: xusanmirzaev91@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0002-3396-1441>

**Information about the authors**

*Sergey P. Rubnikovich* – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Rector. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinsky Ave., 220083, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: rubnikovichs@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7450-3757>

*Olga E. Bekjanova* – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Tashkent State Medical University (2, Farabi Str., 100109, Tashkent, Republic of Uzbekistan). E-mail: bekjanovaolga@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1686-1820>

*Lola E. Khasanova* – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Tashkent State Medical University (2, Farabi Str., 100109, Tashkent, Republic of Uzbekistan). E-mail: lola.e.khasanova@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0007-7744-4469>

*Shohista F. Shamsieva* – Assistant. Tashkent State Medical University (2, Farabi Str., 100109, Tashkent, Republic of Uzbekistan). E-mail: shamsiyevashohista8@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0004-5547-2037>

*Sevara X. Alimova* – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Tashkent State Medical University (2, Farabi Str., 100109, Tashkent, Republic of Uzbekistan). E-mail: alimovasevara217@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0009-8516-172X>

*Munisa M. Astanakulova* – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Tashkent State Medical University (2, Farabi Str., 100109, Tashkent, Republic of Uzbekistan). E-mail: munisa.suyunova@mail.ru. <https://orcid.org/0009-0000-9979-4821>

*Nodira T. Babadjanova* – Ph. D. (Med.), Assistant. Tashkent State Medical University (2, Farabi Str., 100109, Tashkent, Republic of Uzbekistan). E-mail: Babadjanovanodira9@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0002-2890-0978>

*Xusan Sh. Mirzaev* – Assistant. Tashkent State Medical University (2, Farabi Str., 100109, Tashkent, Republic of Uzbekistan). E-mail: xusanmirzaev91@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0002-3396-1441>

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616-056.7-06-053.32

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-2-104-114>

Поступила в редакцию 29.12.2025

Received 29.12.2025

Е. П. Михаленко<sup>1</sup>, А. П. Сухарева<sup>2,3</sup>, М. В. Артюшевская<sup>2,3</sup>, А. В. Кильчевский<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Клинический родильный дом Минской области, Минск, Республика Беларусь

<sup>3</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

## РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В РАЗВИТИИ КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

**Аннотация.** Уровень заболеваемости недоношенных новорожденных остается стабильно высоким. Развитие у них таких заболеваний, как бронхолегочная дисплазия (БЛД), ретинопатия недоношенных (РН), перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ), является важной медицинской и социальной проблемой. Поиск новых маркеров генетической предрасположенности к коморбидным заболеваниям у недоношенных новорожденных будет способствовать пониманию патогенетических механизмов и позволит определять риски развития патологии. Цель данного исследования – установить влияние полиморфизма генов антиоксидантной системы (*SOD2*, *GSTP1*) и генов матриксных металлопротеиназ (*MMP2*, *MMP9*) на формирование коморбидных заболеваний у недоношенных детей. Выявлено, что носительство аллеля Т (генотипы СТ и ТТ) полиморфизма rs4880 гена *SOD2* ассоциировано с повышенной концентрацией лактата в крови ( $p = 0,022$ ), что может указывать на роль данного полиморфизма в метаболизме и реакции на окислительный стресс. В то же время влияния генетического полиморфизма ферментов антиоксидантной защиты (*SOD2* и *GSTP1*) на риск развития коморбидной патологии не установлено. Факторами, участвующими в патогенезе развития коморбидной патологии у недоношенных детей в сроке гестации 28–31 неделя являются генотип АА локуса rs17576 гена *MMP9*, а также сочетание генотипа АА локуса rs17576 гена *MMP9* с генотипом GG локуса rs243866 гена *MMP2* ( $p = 0,01$  и  $p = 0,0037$  соответственно).

**Ключевые слова:** недоношенные новорожденные, коморбидные заболевания, гены антиоксидантной системы, гены матриксных металлопротеиназ

**Для цитирования:** Роль молекулярно-генетических маркеров в развитии коморбидных заболеваний у недоношенных детей / Е. П. Михаленко, А. П. Сухарева, М. В. Артюшевская, А. В. Кильчевский // Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Сeryя медыцынскіх навук. – 2026. – Т. 23, № 2. – С. 104–114. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-2-104-114>

Alena P. Mikhalenka<sup>1</sup>, Anastasiya P. Sukharava<sup>2,3</sup>, Maryna V. Artsiusheuskaya<sup>2,3</sup>, Aleksandr V. Kilchevsky<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Clinical Maternity Hospital of the Minsk Region, Minsk, Republic of Belarus

<sup>3</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

## THE ROLE OF MOLECULAR GENETIC MARKERS IN THE DEVELOPMENT OF COMORBID DISEASES IN PREMATURE INFANTS

**Abstract.** The incidence of morbidity in premature infants remains consistently high. The development of diseases such as bronchopulmonary dysplasia, retinopathy of prematurity, and periventricular leukomalacia in premature infants is a significant medical and social problem. The search for new markers of genetic predisposition to comorbid diseases in premature infants will contribute to an understanding of pathogenetic mechanisms and will help determine the risks of pathology development. The aim of this study was to identify the influence of polymorphisms of antioxidant system genes (*SOD2*, *GSTP1*) and matrix metalloproteinase genes (*MMP2*, *MMP9*) on the formation of comorbid diseases in premature infants. It was found that carriage of the T allele (CT and TT genotypes) of the rs4880 polymorphism of the *SOD2* gene is associated with an increased concentration of lactate in the blood ( $p = 0.022$ ). This finding may indicate its role in metabolism and response to oxidative stress. At the same time, the influence of genetic polymorphism of antioxidant defense enzymes (*SOD2* and *GSTP1*) on the risk of developing comorbid pathology has not been established. The factors involved in the pathogenesis of comorbid pathology in preterm infants born at 28–31 weeks of gestation are the AA genotype of the rs17576 locus in the *MMP9* gene, as well as the combination of the AA genotype of the rs17576 locus in the *MMP9* gene with the GG genotype of the rs243866 locus in the *MMP2* gene ( $p = 0.01$  and  $p = 0.0037$ , respectively).

**Keywords:** prematurity, comorbid diseases, antioxidant system genes, matrix metalloproteinase genes

**For citation:** Mikhalenka A. P., Sukharava A. P., Artsiusheuskaya M. V., Kilchevsky A. V. The role of molecular genetic markers in the development of comorbid diseases in premature infants. *Vesti Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2026, vol. 23, no. 2, pp. 104–114 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-2-104-114>

**Введение.** По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2020 г. преждевременно родилось более 13,4 млн детей, при этом по крайней мере 1 из 10 родов являлись преждевременными [1]. Достижения в области выхаживания недоношенных новорожденных повысили показатели выживаемости, однако уровень заболеваемости остается высоким [2, 3]. Бронхолегочная дисплазия (БЛД), ретинопатия недоношенных (РН) и перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) относятся к заболеваниям, имеющим сходные патогенетические механизмы развития [4–6].

В настоящее время развитие БЛД, РН и ПВЛ рассматривается как многофакторный процесс, который охватывает пренатальные и постнатальные факторы, самыми значимыми из которых являются гестационный срок, применение искусственной вентиляции лёгких и оксигенотерапии, а также генетические и экологические факторы [5, 7, 8]. Окислительный стресс участвует в патогенезе множества заболеваний, включая заболевания плода и новорожденного. У недоношенных детей антиоксидантные системы не способны нейтрализовать вредное воздействие свободных радикалов, что приводит к риску повреждения различных систем. Развитие таких поражений во многом обусловлено воздействием свободных радикалов, которые запускают такие процессы, как воспаление, апоптоз и ремоделирование внеклеточного матрикса [9, 10]. В качестве потенциальных генетических маркеров могут рассматриваться однонуклеотидные полиморфизмы генов, кодирующие антиоксидантные ферменты (супероксиддисмутазы (SOD); каталазу (CAT); глутатион пероксидазы (GPX); глутатион S-трансферазы (GST)), а также однонуклеотидные полиморфизмы генов, кодирующие семейства матриксных мелаллопротеиназ (ММП) [11–13]. Ранее в наших работах показано влияние полиморфных вариантов генов *MMP2* и *MMP9* на риск развития и тяжесть течения синдрома дыхательных расстройств, а также на развитие БЛД и РН у недоношенных новорожденных [14, 15].

Наличие сложного клинического фенотипа у недоношенного ребенка с коморбидными заболеваниями диктует необходимость расширения знаний о патогенетических механизмах для определения персонализированной помощи.

Цель данного исследования – установить влияние полиморфизма генов антиоксидантной системы (*SOD2*, *GSTP1*) и генов матриксных мелаллопротеиназ (*MMP2*, *MMP9*) на формирование коморбидных заболеваний у недоношенных детей, родившихся в сроке гестации 28–31 неделя (196–223 дня).

**Материалы и методы исследования.** Обследовано 174 недоношенных новорожденных ребенка в сроке гестации 28–31 неделя (196–223 дня), получавших медицинскую помощь в отделениях анестезиологии и реанимации (для новорожденных детей) и в педиатрическом отделении для новорожденных (с перинатальной патологией и недоношенных) в Клиническом родильном доме Минской области. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации и по разрешению комитета по этике Белорусской медицинской академии последипломного образования.

Для повышения точности и достоверности результатов проводимого исследования был проведен отбор новорожденных детей.

Критерии включения: недоношенные дети, родившиеся в сроке гестации 28–31 неделя (196–223 дня), наличие письменного информированного согласия пациента.

Критерии невключения: недоношенные младенцы, родившиеся от матерей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, дети с наследственными заболеваниями и внутрижелудочковыми кровоизлияниями.

Критерием для постановки диагноза БЛД была потребность в дотации кислорода ( $FiO_2$  более 0,21) на протяжении как минимум 28 суток жизни [16].

Диагноз РН у ребенка выставлялся врачом-офтальмологом после осмотра с использованием ретинальной камеры.

Верификация диагноза ПВЛ проводилась на основании результатов нейросонографического (НСГ) обследования и заключения врача-невролога.

В соответствии с данными критериями было сформировано три группы пациентов для проведения молекулярно-генетического тестирования (рис. 1).



Рис. 1. Распределение пациентов и критерии их включения в исследуемые группы

Fig. 1. Patient distribution and criteria for their inclusion in the study groups

Биологический материал для молекулярно-генетического анализа передавался в лабораторию экологической генетики и биотехнологии Института генетики и цитологии НАН Беларуси в зашифрованном виде без указания какой-либо информации, позволяющей идентифицировать личность пациента.

ДНК выделяли из образцов венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. В трех группах недоношенных новорожденных проведен анализ полиморфных вариантов rs4880 гена *SOD2*, rs1695 гена *GSTP1*, rs243866 гена *MMP2* и rs17576 гена *MMP9* (табл. 1).

Т а б л и ц а 1. Перечень исследуемых полиморфных вариантов и метод их исследования

Table 1. Studied polymorphic variants and the method of their investigation

Ген	Идентификатор в dbSNP	Нуклеотидная, аминокислотная замена	Метод исследования
<i>SOD2</i>	rs4880	c.47 T>C, p.Val16Ala	ПЦР-РВ с TaqMan-зондами
<i>GSTP1</i>	rs1695	c.313A>G, p.Ile105Val	ПЦР-РВ с TaqMan-зондами
<i>MMP2</i>	rs243866	c.-1575 G>A	ПЦР-ПДРФ
<i>MMP9</i>	rs17576	c.836 A>G, p.Gln279Arg (2660A>G)	ПЦР-ПДРФ

При статистической обработке использованы материалы из созданной Базы данных анамнестических, клинических, лабораторных характеристик детей с замедленным ростом и недостаточностью питания плода, недоношенных новорожденных, родившихся в сроке гестации 196–258 дней (информационный ресурс № 1762334063 от 12.04.2023). Статистическая обработка результатов исследования выполнялась с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10.0, GraphPad InStat и онлайн-ресурса SNPStats. Тест на соответствие контрольной выборки равновесию Харди – Вайнберга проводили с использованием метода  $\chi^2$ . Точный критерий Фишера (для групп менее 5 образцов – поправка Йетса) и отношение шансов (ОШ) с расчетом 95 % доверительного интервала (95 % ДИ) использовали для оценки влияния полиморфных вариантов на риск развития исследуемых заболеваний. Статистически значимыми различия считались при  $p < 0,05$ . При проведении парного сравнения генотипов учитывали множественную поправку Бонферрони.

**Результаты и их обсуждение.** Распределение частот генотипов по всем изученным полиморфным локусам в исследуемых группах недоношенных новорожденных соответствовало теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди – Вайнберга ( $p > 0,05$ ).

Для изучения влияния генетического полиморфизма антиоксидантной системы на развитие коморбидной патологии у недоношенных детей проведен сравнительный анализ частоты встречаемости полиморфных вариантов rs4880 гена *SOD2* и rs1695 гена *GSTP1* в исследуемых группах (рис. 2, 3).

Как видно на диаграммах, между исследуемыми группами не выявлено значимых различий по частоте встречаемости полиморфных вариантов генов *SOD2* и *GSTP1*.

Оценка кислотно-основного состояния (КОС) в крови является значимым компонентом анализа состояния пациента, прогноза и эффективности проводимой интенсивной терапии пациентов, пребывающих в критических состояниях [17]. Проведена оценка взаимосвязи показателей

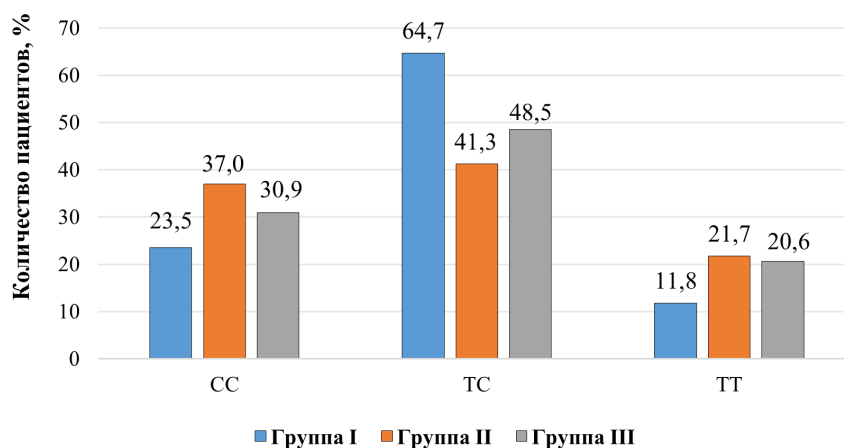


Рис. 2. Частота встречаемости генотипов rs4880 гена *SOD2* у недоношенных новорожденных со сроком гестации 28–31 неделя в трех исследуемых группах

Fig. 2. Frequency of occurrence of rs4880 genotypes of the *SOD2* gene in premature infants with a gestational age of 28–31 weeks in three study groups

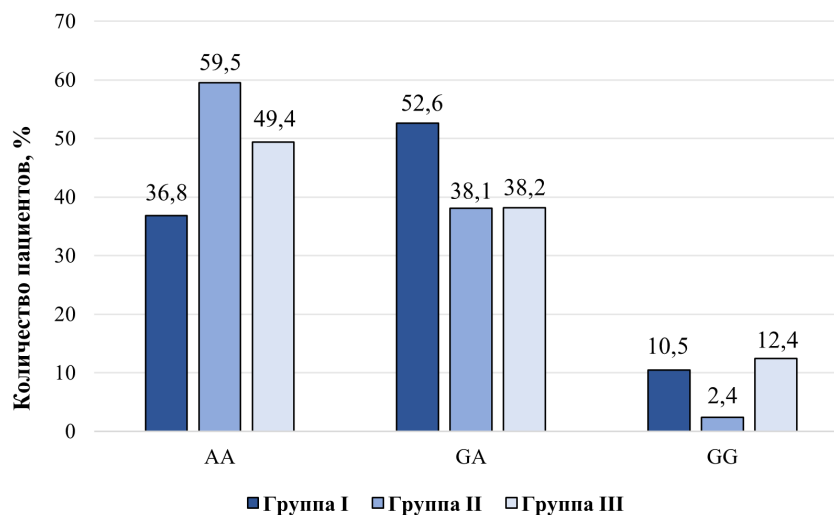


Рис. 3. Частота встречаемости генотипов rs1695 гена *GSTP1* у недоношенных новорожденных со сроком гестации 28–31 неделя в трех исследуемых группах

Fig. 3. Frequency of occurrence of rs1695 genotypes of the *GSTP1* gene in premature infants with a gestational age of 28–31 weeks in three study groups

КОС и генетического полиморфизма ферментов антиоксидантной системы у недоношенных новорожденных (табл. 2). Носительство аллеля Т полиморфизма rs4880 гена *SOD2* ассоциировано с более высокой концентрацией лактата в крови ( $3,90 \pm 0,19$  ммоль/л (генотипы СТ и ТТ) vs  $3,20 \pm 0,18$  ммоль/л (генотип СС);  $p = 0,022$ ). Для остальных показателей ( $pO_2$ ,  $pCO_2$ , pH) и полиморфизма rs1695 гена *GSTP1* значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ).

На следующем этапе определены частоты генотипов полиморфных локусов rs243866 гена *MMP2* и rs17576 гена *MMP9* в трех группах (табл. 3).

По результатам генотипирования пациентов группы I получены следующие результаты: генотип AA выявлен у 16 детей (72,7%), AG – у 5 (22,7%), GG – у 1 ребенка (4,5%). У пациентов группы II гомозиготный генотип AA выявлен у 19 новорожденных детей (37,3%), гетерозиготный генотип AG – у 23 (45,1%), гомозиготный генотип GG – у 9 (17,6%). У детей из группы III гомозиготный генотип AA выявлен у 37 новорожденных (36,6%), гетерозиготный генотип AG – у 47 (46,5%), гомозиготный генотип GG – у 17 (16,8%).

Т а б л и ц а 2. Концентрация лактата и показателей кислотно-основного состояния крови в зависимости от генотипов rs4880 гена *SOD2* и rs1695 гена *GSTP1* у недоношенных детейTable 2. Lactate concentration and blood acid-base balance parameters depending on the genotypes of rs4880 of the *SOD2* gene and rs1695 of the *GSTP1* gene in premature infants

Генотип/показатели	Концентрация лактата, ммоль/л (Mean ± SEM)	pO <sub>2</sub> , мм. рт. ст. (Mean ± SEM)	pCO <sub>2</sub> , мм. рт. ст. (Mean ± SEM)	pH (Mean ± SEM)
rs4880 гена <i>SOD2</i>				
CC	3,20 ± 0,18	54,6 ± 2,20	41,1 ± 1,28	7,32 ± 0,01
CT, TT	3,90 ± 0,19	51,1 ± 1,45	41,5 ± 1,02	7,31 ± 0,01
<i>p</i> -value	0,022	0,17	0,813	0,627
rs1695 гена <i>GSTP1</i>				
AA	3,53 ± 0,19	53,1 ± 1,31	41,1 ± 1,06	7,32 ± 0,01
GA, GG	3,86 ± 0,21	51,0 ± 1,88	41,9 ± 1,09	7,30 ± 0,01
<i>p</i> -value	0,229	0,361	0,597	0,322

Т а б л и ц а 3. Сравнение распределения полиморфных вариантов rs243866 гена *MMP2* и rs17576 гена *MMP9* у недоношенных новорожденных со сроком гестации 28–31 неделя в трех исследуемых группахTable 3. Comparison of the distribution of polymorphic variants rs243866 of the *MMP2* gene and rs17576 of the *MMP9* gene in premature infants with a gestational age of 28–31 weeks in the study groups

Генотип	Группа I, <i>n</i> (%)	Группа II, <i>n</i> (%)	Группа III, <i>n</i> (%)	ОШ <sub>1</sub> (95 % ДИ)	P <sub>1</sub>	ОШ <sub>2</sub> (95 % ДИ)	P <sub>2</sub>	ОШ <sub>3</sub> (95 % ДИ)	P <sub>3</sub>
rs17576 гена <i>MMP9</i>									
AA	16 (72,7)	19 (37,3)	37 (36,6)	4,49 (1,50–13,45)	0,01	4,61 (1,66–12,82)	0,0036	1,02 (0,51–2,06)	1,00
AG	5 (22,7)	23 (45,1)	47 (46,5)	0,36 (0,11–1,12)	0,065	0,34 (0,12–0,99)	0,056	0,94 (0,48–1,56)	0,87
GG	1 (4,5)	9 (17,6)	17 (16,8)	0,22 (0,03–1,87)	0,1	0,24 (0,03–1,87)	0,19	1,06 (0,43–2,57)	0,9
rs243866 гена <i>MMP2</i>									
GG	14 (66,7)	26 (51,0)	55 (54,5)	1,92 (0,66–5,55)	0,30	1,67 (0,62–4,50)	0,34	0,87 (0,44–1,71)	0,73
GA	6 (28,6)	19 (37,2)	42 (41,5)	0,79 (0,27–2,27)	0,65	0,66 (0,25–1,75)	0,39	0,83 (0,42–1,67)	0,61
AA	1 (4,8)	6 (11,8)	4 (4,0)	0,36 (0,04–3,16)	0,31	1,15 (0,12–10,86)	0,90	3,23 (0,87–12,03)	0,08

П р и м е ч а н и е. ОШ<sub>1</sub>, P<sub>1</sub> – сравнение групп I и II; ОШ<sub>2</sub>, P<sub>2</sub> – сравнение групп I и III; ОШ<sub>3</sub>, P<sub>3</sub> – сравнение групп II и III.

Таким образом, анализ полиморфного локуса rs17576 гена *MMP9* показал, что в группе недоношенных с коморбидной патологией значимо чаще по сравнению с группами II и III встречались носители генотипа AA ( $p = 0,01$  и  $p = 0,0036$  соответственно). При сравнении пациентов из группы II и контрольной группы не было выявлено статистически значимой достоверности.

Значимых различий распределения полиморфных вариантов rs243866 гена *MMP2* между исследуемыми группами не выявлено.

Принимая во внимание выявленную связь полиморфных вариантов rs17576 *MMP9* с риском развития коморбидной патологии у недоношенных новорожденных со сроком гестации 28–31 неделя, представляется интересным анализ сочетаний генотипов генов *MMP* –2 и –9.

На рис. 4 представлены частоты сочетаний комбинаций rs17576 *MMP9* и rs243866 *MMP2* у недоношенных новорожденных со сроком гестации 28–31 неделя.

В группе I у 50 % недоношенных новорожденных со сроком гестации 28–31 неделя было выявлено сочетание генотипов AA/GG (*MMP9/MMP2*). Наличие такого сочетания в группе II обнаружено у 15,7 % детей (ОШ = 5,38; 95 % ДИ 1,74–16,58;  $p = 0,0037$ ), в группе III – у 21,8 % (ОШ = 3,59; 95 % ДИ 1,37–9,38;  $p = 0,015$ ). При сравнении пациентов из группы II и группы контроля не было выявлено статистически значимой разницы. Таким образом, сочетание генотипов AA/GG (*MMP9/MMP2*) является фактором риска развития коморбидной патологии у недоношенных новорожденных со сроком гестации 28–31 неделя.

Антиоксидантные ферменты, такие как марганцевая супероксиддисмутаза, глутатион-S-трансфераза  $\pi$ , детоксифицируют супероксид-анион и перекись водорода и составляют основную защиту от активных форм кислорода. Марганцевая супероксиддисмутаза находится в матриксе

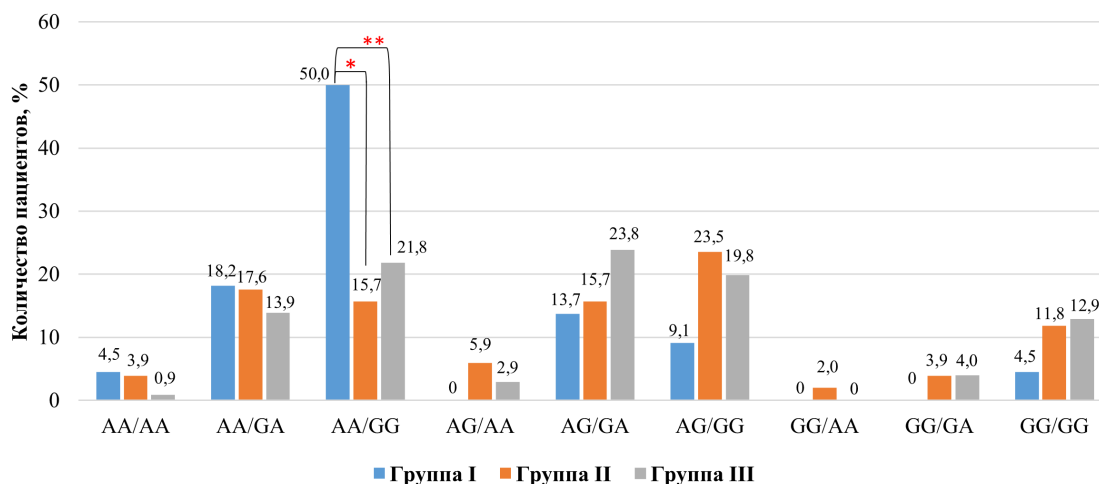


Рис. 4. Встречаемость сочетаний генотипов rs17576 *MMP9* и rs243866 *MMP2* у недоношенных новорожденных со сроком гестации 28–31 неделя в трех исследуемых группах (\* – достоверные различия между группами I и II с учетом поправки Бонферрони; \*\* – достоверные различия между группами I и III с учетом поправки Бонферрони)

Fig. 4. The incidence of combinations of rs17576 *MMP9* and rs243866 *MMP2* genotypes in premature infants with a gestational age of 28–31 weeks in three study groups (\* – significant differences between groups I and II taking into account the Bonferroni correction; \*\* – significant differences between groups I and III taking into account the Bonferroni correction)

митохондрий, нарушение его ферментативной активности приводит к усилению окислительного стресса [18]. Кодирован этот фермент геном *SOD2*, расположенным в области q25 6-й хромосомы. Наиболее изученным полиморфизмом этого гена является rs4880. Этот полиморфизм представляет собой однонуклеотидную замену во 2-м экзоне 47 T>C, что приводит к замене валина на аланин в кодоне 16 (Val16Ala). В результате данной замены происходят конформационные изменения, которые влияют на созревание белка и транслокацию в митохондриальный матрикс. В результате исследований было выявлено, что вариант TT (Val) на 30–40 % снижает активность фермента, что приводит к его менее эффективному посттранскрипционному транспорту в митохондрии и снижению потенциала нейтрализации супероксидных анионов [19, 20]. Фермент глутатион-S-трансфераза π кодируется геном *GSTP1*, расположенным в локусе 11q13.2. По сравнению с другими глутатион-S-трансферазами он высоко экспрессируется в дыхательных тканях, включая альвеолы, альвеолярные макрофаги, а также бронхиолы [21]. Однонуклеотидный полиморфизм rs1695 находится в 5-м экзоне этого гена и представляет собой замену 313A>G, что приводит к изменению последовательности кодируемого белка: изолейцин меняется на валин (Ile105Val). Замена происходит очень близко к активному центру белка, соответственно, значительно влияет на его каталитическую активность. При наличии хотя бы одного аллеля G наблюдается снижение активности глутатион-S-трансферазы π [21, 22]. Согласно литературным данным полиморфные варианты rs4880 гена *SOD2* и rs1695 гена *GSTP1* ассоциированы с различными заболеваниями и патологическими состояниями новорожденных и детей [22–26]. Выявленная в нашем исследовании связь генетического полиморфизма *SOD2* с концентрацией лактата, возможно, связана с участием этого фермента в метаболизме и транспорте данного субстрата.

ММП – это семейство цинк-зависимых эндопротеаз, функция которых связана с ремоделированием тканей и деградацией белков межклеточного матрикса. ММП стимулируют пролиферацию, миграцию и дифференцировку клеток и могут играть роль в клеточном апоптозе, ангиогенезе, восстановлении тканей и иммунном ответе [27, 28]. ММП также считаются медиаторами воспалительных процессов, взаимодействуя со специфическими внеклеточными мишенями, такими как рецепторы, цитокины, факторы роста и молекулы адгезии [27, 29]. Было высказано предположение, что регуляторная функция ММП играет важную роль в патогенезе ретикулярных сосудистых заболеваний [30]. S. Patnaik с соавт. установили, что у недоношенных детей с РН была повышена активность ММП9 в стекловидном теле и слезной жидкости, что коррелировало с тяжестью заболевания [31]. Результаты другого исследования, полученные на моделях ретино-

патии, вызванной кислородом, как у мышей, так и у крыс, позволяют предположить, что ММП2 играет доминирующую роль в ретинальном ангиогенезе и что ингибирование ММП2 может быть использовано в качестве терапии при заболеваниях, характеризующихся ретинальной неоваскуляризацией [32]. В органогенезе лёгких ММП участвуют от развития зачатка лёгкого до альвеоляризации [29, 33]. Экспрессия ММП2 в лёгких повышается на ранних стадиях развития плода и снижается к завершению развития лёгких [33]. У недоношенных детей сочетание более высокой концентрации ММП2 в течение первых 3 дней жизни и более низкой концентрации сурфактанта приводит к недостаточной защите от окислительного повреждения, вызванного ИВЛ, и обуславливает риск развития БЛД [34]. В свою очередь, ММП9 экспрессируется в эпителии лёгкого и эндотелии лёгочных сосудов на всех гестационных сроках [33]. Повышенное соотношение ММП9 : ТИМП1 в эндотрахеальных аспиратах у пациентов с БЛД коррелирует с неблагоприятным прогнозом для пациентов [35]. Также показано, что повышенная экспрессия ММП9 связана с некоторыми проблемами при церебральной ишемии, включая повреждение нейронов, апоптоз и нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, что приводит к отеку мозга и геморрагической трансформации [36].

Таким образом, изменения концентрации и активности ММП2 и ММП9 могут наблюдаться как в ходе нормальных биологических процессов, так и при различных патологических состояниях и во многом определяются изменчивостью генов, кодирующих соответствующие ММП [27, 28]. Известно несколько функциональных полиморфизмов, влияющих на экспрессию гена *MMP2*, наиболее значимыми из них являются замена гуанина на аденин в позиции –1 575 в промоторной области (rs243866) и замена цитозина на тимин в положении –735 в 5'-некодирующем регионе гена (rs2285053). Для локуса rs243866 доказано, что экспрессия белка ММП2 выше у носителей генотипа GG относительно тех, кто является носителями генотипов GA или AA [37]. Полиморфный локус rs17576 (2660A>G) гена *MMP9* приводит к аминокислотной замене глутамина на аргинин в 279-м аминокислотном положении, вызывая изменения в структуре и функции белка ММП9, что способствует связыванию металлопротеиназы с субстратом [38].

Результаты нашего исследования свидетельствуют о влиянии комбинации генотипа AA rs17576 гена *MMP9* и генотипа GG rs243866 гена *MMP2*, определяющего повышенную активность белка, на риск развития коморбидной патологии, связанной с нарушениями васкуляризации, у недоношенных детей, родившихся в сроке гестации 28–31 неделя.

### Выводы

1. Наличие аллеля T (генотипы СТ и ТТ) rs4880 гена *SOD2* ассоциировано с повышенной концентрацией лактата в крови недоношенных детей, родившихся в сроке гестации 28–31 неделя ( $p = 0,022$ ). Не установлено влияния генетического полиморфизма ферментов антиоксидантной защиты супероксиддисмутазы и глутатион-S-трансферазы  $\pi$  на риск развития коморбидных заболеваний у недоношенных детей, родившихся в сроке гестации 28–31 неделя.

2. Генотип AA rs17576 гена *MMP9* является маркером повышенного риска коморбидности: частота встречаемости в группе I – 72,7 %, в группе II – 37,3 % (ОШ = 4,49;  $p = 0,01$ ) и в группе контроля – 36,6 % (ОШ = 4,61;  $p = 0,0036$ ). При сравнении пациентов из группы II и группы контроля не было выявлено статистически значимой разницы.

3. Не выявлено значимых различий распределения полиморфных вариантов rs243866 гена *MMP2* между исследуемыми группами.

4. Сочетание генотипов AA/GG (*MMP9/MMP2*) в группе I выявлено у 50 % детей, в группе II – у 15,7 % детей (ОШ = 5,38;  $p = 0,0037$ ) и в группе контроля – у 21,8 % (ОШ = 3,59;  $p = 0,015$ ). Полученные результаты указывают на роль ремоделирования внеклеточного матрикса в патогенезе развития коморбидных заболеваний (БЛД, и/или РН, и/или ПВЛ) у недоношенных новорожденных со сроком гестации 28–31 неделя.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Preterm birth // World Health Organization. – Geneva, 2023. – URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth> (date of access: 10.12.2025).
2. Заболеваемость новорожденных – достижения и нерешенные проблемы / П. Л. Мосько, Г. А. Шишко, Т. В. Калинина, М. В. Артюшевская // От истоков к достижениям XXI века: сб. науч. тр. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посв. 90-летию БелМАПО, Минск, 7–8 окт. 2021 г. / Бел. мед. акад. последипломн. образования; редкол.: А. Н. Чуканов [и др.]. – Мн., 2021. – С. 474–478.
3. Redefining Neurodevelopmental Impairment: Perspectives of Very Preterm Birth Stakeholders / A. Synnes, A. Chera, L. L. Richter [et al.] // *Children*. – 2023. – Vol. 10, N 5. – Art. 880. <https://doi.org/10.3390/children10050880>
4. Identifying Risk Factors Shared by Bronchopulmonary Dysplasia, Severe Retinopathy, and Cystic Periventricular Leukomalacia in Very Preterm Infants for Targeted Intervention / L.-W. Wang, Y.-Ch. Lin, Sh.-T. Wang, Ch.-Ch. Huang // *Neonatology*. – 2018. – Vol. 114, N 1. – P. 17–24. <https://doi.org/10.1159/000487505>
5. Risk factors for retinopathy of prematurity among preterm infants with bronchopulmonary dysplasia / H. Zhang, Y. Jiang, X. Zhang [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. – 2025. – Vol. 38, N 1. – Art. 2497058. <https://doi.org/10.1080/14767058.2025.2497058>
6. Factors associated with neurodevelopmental impairment in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia / A. Yazici, M. Buyuktiryaki, G. K. Simsek [et al.] // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2022. – Vol. 26, N 5. – P. 1579–1585. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202203\\_28224](https://doi.org/10.26355/eurrev_202203_28224)
7. Risk Factors for Periventricular Leukomalacia in Preterm Infants: A Systematic Review, Meta-analysis, and GRADE-Based Assessment of Certainty of Evidence / T. Abiramalatha, T. Bandyopadhyay, V. V. Ramaswamy [et al.] // *Pediatric Neurology*. – 2021. – Vol. 124. – P. 51–71. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.08.003>
8. Oxygen and oxidative stress in the perinatal period / I. Torres-Cuevas, A. Parra-Llorca, A. Sánchez-Illana [et al.] // *Redox Biology*. – 2017. – Vol. 12. – P. 674–681. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.03.011>
9. Reactive oxygen species – sources, functions, oxidative damage / K. Jakubczyk, K. Dec, J. Kałduńska [et al.] // *Polski Merkuriusz Lekarski*. – 2020. – Vol. 48, N 284. – P. 124–127.
10. Oxygen in the neonatal period: Oxidative stress, oxygen load and epigenetic changes / Sh. Lorente-Pozo, A. Parra-Llorca, I. Lara-Cantón [et al.] // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. – 2020. – Vol. 25, N 2. – Art. 101090. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101090>
11. Lembo, C. Oxidative stress in preterm newborns / C. Lembo, G. Buonocore, S. Perrone // *Antioxidants*. – 2021. – Vol. 10, N 11. – Art. 1672. <https://doi.org/10.3390/antiox10111672>
12. A Pathogenic Relationship of Bronchopulmonary Dysplasia and Retinopathy of Prematurity? A Review of Angiogenic Mediators in Both Diseases / A. Stark, Ch. Dammann, H. C. Nielsen, M. V. Volpe // *Frontiers in Pediatrics*. – 2018. – Vol. 6. – Art. 125. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00125>
13. Biomarkers in retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis / M. Almutairi, K. Chechalk, E. Deane [et al.] // *Frontiers in Pediatrics*. – 2024. – Vol. 12. – Art. 1371776. <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1371776>
14. Полиморфизмы генов *MMP2* и *MMP9* у недоношенных новорожденных с синдромом дыхательных расстройств / О. М. Малышева, Е. П. Михаленко, М. В. Артюшевская [и др.] // Молекулярная и прикладная генетика: сб. науч. тр. / Ин-т генетики и цитологии НАН Беларуси. – Мн., 2020. – Т. 28. – С. 69–79.
15. Генетический полиморфизм компонентов системы ангиогенеза и тканевого ремоделирования у недоношенных новорожденных с осложнениями неонатального периода / О. М. Малышева, Е. П. Михаленко, Ю. В. Полюхович [и др.] // Молекулярная и прикладная генетика: сб. науч. тр. / Ин-т генетики и цитологии НАН Беларуси. – Мн., 2023. – Т. 35. – С. 110–122.
16. Легкие новорожденных. Проблемы и противоречия в неонатологии: пер. с англ. / С. Х. Абман, Д. А. Уитсетт, А. Х. Джоуб [и др.]; под ред. Э. Банкалари. – М.: Логосфера, 2015. – 648 с.
17. Дементьева, И. И. Лабораторная диагностика и клиническая оценка нарушений гомеостаза у больных в критическом состоянии / И. И. Дементьева. – М.: Рос. науч. центр хирургии РАМН, 2005. – 85 с.
18. Manganese superoxide dismutase (SOD2): is there a center in the universe of mitochondrial redox signaling? / X. Zou, B. A. Ratti, J. G. O'Brien [et al.] // *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*. – 2017. – Vol. 49, N 4. – P. 325–333. <https://doi.org/10.1007/s10863-017-9718-8>
19. The manganese superoxide dismutase Ala16Val dimorphism modulates both mitochondrial import and mRNA stability / A. Sutton, A. Imbert, A. Igoudjil [et al.] // *Pharmacogenetics and Genomics*. – 2005. – Vol. 15, N 5. – P. 311–319. <https://doi.org/10.1097/01213011-200505000-00006>
20. Gupta, S. V. Mitochondrial superoxide dismutase Sod2 suppresses nuclear genome instability during oxidative stress / S. V. Gupta, L. Campos, K. H. Schmidt // *Genetics*. – 2023. – Vol. 225, N 2. – Art. iyad147. <https://doi.org/10.1093/genetics/iyad147>
21. MRP2 and GSTP1 polymorphisms and chemotherapy response in advanced non-small cell lung cancer / N. Sun, X. Sun, B. Chen [et al.] // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. – 2010. – Vol. 65, N 3. – P. 437–446. <https://doi.org/10.1007/s00280-009-1046-1>
22. Dai, X. Glutathione S-Transferase Gene Associations and Gene-Environment Interactions for Asthma / X. Dai, D. S. Bui, C. Lodge // *Current Allergy and Asthma Reports*. – 2021. – Vol. 21, N 5. – Art. 31. <https://doi.org/10.1007/s11882-021-01005-y>
23. Genetic polymorphisms of antioxidant enzymes in preterm infants / Ch. Poggi, B. Giusti, A. Vestri [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. – 2012. – Vol. 25, Suppl. 4. – P. 131–134. <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.714976>

24. GSTP1 and CYP2B6 Genetic Polymorphisms and the Risk of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Neonates / S. Zachaki, A. Daraki, E. Polycarpou [et al.] // *American Journal of Perinatology*. – 2017. – Vol. 34, N 8. – P. 729–734. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597994>
25. Genetic Variability in Oxidative Stress, Inflammatory, and Neurodevelopmental Pathways: Impact on the Susceptibility and Course of Spinal Muscular Atrophy / M. Barbo, B. Koritnik, L. Leonardis [et al.] // *Cellular and Molecular Neurobiology*. – 2024. – Vol. 44, N 1. – Art. 71. <https://doi.org/10.1007/s10571-024-01508-y>
26. Correlation of GSTP1 rs1695 and CAT rs769217 with elevated AST induced by valproate sodium in Chinese children with epilepsy / L. Wang, H. Li, G. Zeng [et al.] // *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2021. – Vol. 34, N 5. – P. 1759–1766.
27. Cui, N. Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases / N. Cui, M. Hu, R. A. Khalil // *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. – 2017. – Vol. 147. – P. 1–73. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.005>
28. Wang X. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease / X. Wang, R. A. Khalil // *Advances in Pharmacology*. – 2018. – Vol. 81. – P. 241–330. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.08.002>
29. Hendrix, A. Y. The Role of Matrix Metalloproteinases in Development, Repair, and Destruction of the Lungs / A. Y. Hendrix, F. Kheradmand // *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. – 2017. – Vol. 148. – P. 1–29. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.04.004>
30. Singh M. Metalloproteinases as mediators of inflammation and the eyes: molecular genetic underpinnings governing ocular pathophysiology / M. Singh, S. C. Tyagi // *International Journal of Ophthalmology*. – 2017. – Vol. 10, N 8. – P. 1308–1318. <https://doi.org/10.18240/ijo.2017.08.20>
31. An interplay of microglia and matrix metalloproteinase MMP9 under hypoxic stress regulates the opticin expression in retina / S. Patnaik, M. Rai, S. Jalali [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11, N 1. – Art. 7444. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86302-2>
32. Pharmacologic and Genetic Manipulation of MMP-2 and -9 Affects Retinal Neovascularization in Rodent Models of OIR / J. M. Barnett, G. W. McCollum, J. A. Fowler [et al.] // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 2007. – Vol. 48, N 2. – P. 907–915. <https://doi.org/10.1167/iovs.06-0082>
33. Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases during normal human pulmonary development / K. Masumoto, J. D. De Rooij, S. Suita [et al.] // *Histopathology*. – 2005. – Vol. 47, N 4. – P. 410–419. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2005.02228.x>
34. Gelatinase activities in the airways of premature infants and development of bronchopulmonary dysplasia / C. Danan, P.-H. Jarreau, M.-L. Franco [et al.] // *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2002. – Vol. 283, N 5. – P. L1086–L1093. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00066.2002>
35. Low Levels of Tissue Inhibitors of Metalloproteinases with a High Matrix Metalloproteinase-9/Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 Ratio Are Present in Tracheal Aspirate Fluids of Infants Who Develop Chronic Lung Disease / I. I. Ekekezie, D. W. Thibeault, S. D. Simon [et al.] // *Pediatrics*. – 2004. – Vol. 113, N 6. – P. 1709–1714. <https://doi.org/10.1542/peds.113.6.1709>
36. The significance of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in the ischemic stroke / J. Kurzepa, J. Kurzepa, P. Golab [et al.] // *International Journal of Neuroscience*. – 2014. – Vol. 124, N 10. – P. 707–716. <https://doi.org/10.3109/00207454.2013.872102>
37. The MMP-2 and MMP-9 promoter polymorphisms and susceptibility to salivary gland cancer / M. Radunovic, N. Nikolic, S. Milenkovic [et al.] // *Journal of BUON*. – 2016. – Vol. 21, N 3. – P. 597–602.
38. Extracellular matrix remodeling genes polymorphisms and risk of chronic bronchitis and recurrent pneumonia in children / G. F. Korytina, L. Z. Akhmadishina, E. V. Viktorova [et al.] // *Journal of Human Genetics*. – 2013. – Vol. 58, N 7. – P. 467–474. <https://doi.org/10.1038/jhg.2013.24>

## References

1. Preterm birth. *World Health Organization*. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth> (accessed 10.12.2025).
2. Mos'ko P. L., Shishko G. A., Kalinina T. V., Artyushevskaya M. V. Neonatal morbidity: achievements and unresolved issues. *Ot istokov k dostizheniyam XXI veka: sbornik nauchnykh trudov nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennoi 90-letiyu BelMAPO, Minsk, 7–8 oktyabrya 2021 goda* [From the origins to the achievements of the 21<sup>st</sup> century: a collection of scientific papers from the scientific and practical conference with international participation dedicated to the 90<sup>th</sup> anniversary of the Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, October 7–8, 2021]. Minsk, 2021, pp. 474–478 (in Russian).
3. Synnes A., Chera A., Richter L. L., Bone J. N., Bourque C. J., Zhang-Jiang S., Pearce R., Janvier A., Luu T. M. Redefining Neurodevelopmental Impairment: Perspectives of Very Preterm Birth Stakeholders. *Children*, 2023, vol. 10, no. 5, art. 880. <https://doi.org/10.3390/children10050880>
4. Wang L.-W., Lin Y.-Ch., Wang Sh.-T., Huang Ch.-Ch. Identifying Risk Factors Shared by Bronchopulmonary Dysplasia, Severe Retinopathy, and Cystic Periventricular Leukomalacia in Very Preterm Infants for Targeted Intervention. *Neonatology*, 2018, vol. 114, no. 1, pp. 17–24. <https://doi.org/10.1159/000487505>
5. Zhang H., Jiang Y., Zhang X., Su L., Yu Y., Li L., Liu D. Risk factors for retinopathy of prematurity among preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2025, vol. 38, no. 1, art. 2497058. <https://doi.org/10.1080/14767058.2025.2497058>

6. Yazici A., Buyuktiryaki M., Simsek G. K., Kutman H. G. K., Canpolat F. E. Factors associated with neurodevelopmental impairment in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2022, vol. 26, no. 5, pp. 1579–1585. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202203\\_28224](https://doi.org/10.26355/eurrev_202203_28224)
7. Abiramalatha T., Bandyopadhyay T., Ramaswamy V. V., Shaik N. B., Thanigainathan S., Pullattayil A. K., Amboiram P. Risk Factors for Periventricular Leukomalacia in Preterm Infants: A Systematic Review, Meta-analysis, and GRADE-Based Assessment of Certainty of Evidence. *Pediatric Neurology*, 2021, vol. 124, pp. 51–71. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.08.003>
8. Torres-Cuevas I., Parra-Llorca A., Sánchez-Illana A., Nuñez-Ramiro A., Kuligowski J., Cháfer-Pericás C., Cernada M., Escobar J., Vento M. Oxygen and oxidative stress in the perinatal period. *Redox Biology*, 2017, vol. 12, pp. 674–681. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.03.011>
9. Jakubczyk K., Dec K., Kałduńska J., Kawczuga D., Kochman J., Janda K. Reactive oxygen species – sources, functions, oxidative damage. *Polski Merkuriusz Lekarski*, 2020, vol. 48, no. 284, pp. 124–127.
10. Lorente-Pozo S., Parra-Llorca A., Lara-Cantón I., Solaz A., García-Jiménez J. L., Pallardó F. V., Vento M. Oxygen in the neonatal period: Oxidative stress, oxygen load and epigenetic changes. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 2020, vol. 25, no. 2, art. 101090. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101090>
11. Lembo C., Buonocore G., Perrone S. Oxidative Stress in Preterm. *Newborns*, 2021, vol. 10, no. 11, art. 1672. <https://doi.org/10.3390/antiox10111672>
12. Stark A., Dammann C., Nielsen H. C., Volpe M. V. A Pathogenic Relationship of Bronchopulmonary Dysplasia and Retinopathy of Prematurity? A Review of Angiogenic Mediators in Both Diseases. *Frontiers in Pediatrics*, 2018, vol. 6, art. 125. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00125>
13. Almutairi M., Chechalk K., Deane E., Fox R., Janes A., Maguire-Henry T. [et al.]. Biomarkers in retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pediatrics*, 2024, vol. 12, art. 1371776. <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1371776>
14. Malysheva O. M., Mikhalenko E. P., Artyushevskaya M. V., Sukhareva A. P., Gomolko K. A., Kil'chevskii A. V., Shishko G. A. Polymorphisms of *MMP2* and *MMP9* genes in premature newborns with respiratory distress syndrome. *Molekulyarnaya i prikladnaya genetika: sbornik nauchnykh trudov* [Molecular and applied genetics: collection of scientific papers]. Minsk, 2020, vol. 28, pp. 69–79 (in Russian).
15. Malysheva O. M., Mikhalenko E. P., Polyukhovich Yu. V., Kuz'minova E. I., Sukhareva A. P., Artyushevskaya M. V., Gomolko K. A., Kil'chevskii A. V. Genetic polymorphism of angiogenesis and tissue remodeling system components in premature newborns with neonatal complication. *Molekulyarnaya i prikladnaya genetika: sbornik nauchnykh trudov* [Molecular and applied genetics: collection of scientific papers]. Minsk, 2023, vol. 35, pp. 110–122 (in Russian).
16. Abman S. H., Anderson P. J., Aschner J. L., Baker Ch., Balasubramaniam V., Bancalari E. [et al.]. *The Newborn Lung. Neonatology Questions and Controversies*. Philadelphia, Saunders/Elsevier, 2008. 487 p.
17. Dement'eva I. I. *Laboratory diagnostics and clinical assessment of homeostasis disorders in critically ill patients*. Moscow, Russian Scientific Center of Surgery, Russian Academy of Medical Sciences, 2005. 85 p. (in Russian).
18. Zou X., Ratti B. A., O'Brien J. G., Lautenschlager S. O., Gius D. R., Bonini M. G., Zhu Y. Manganese superoxide dismutase (SOD2): is there a center in the universe of mitochondrial redox signaling? *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 2017, vol. 49, no. 4, pp. 325–333. <https://doi.org/10.1007/s10863-017-9718-8>
19. Sutton A., Imbert A., Igoudjil A., Descatoire V., Cazanave S., Pessayre D., Degoul F. The manganese superoxide dismutase Ala16Val dimorphism modulates both mitochondrial import and mRNA stability. *Pharmacogenetics and Genomics*, 2005, vol. 15, no. 5, pp. 311–319. <https://doi.org/10.1097/01213011-200505000-00006>
20. Gupta S. V., Campos L., Schmidt K. H. Mitochondrial superoxide dismutase Sod2 suppresses nuclear genome instability during oxidative stress. *Genetics*, 2023, vol. 225, no. 2, art. iyad147. <https://doi.org/10.1093/genetics/iyad147>
21. Sun N., Sun X., Chen B., Cheng H., Feng J., Cheng L., Lu Z. MRP2 and GSTP1 polymorphisms and chemotherapy response in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2010, vol. 65, no. 3, pp. 437–446. <https://doi.org/10.1007/s00280-009-1046-1>
22. Dai X., Bui D. S., Lodge C. Glutathione S-Transferase Gene Associations and Gene-Environment Interactions for Asthma. *Current Allergy and Asthma Reports*, 2021, vol. 21, no. 5, art. 31. <https://doi.org/10.1007/s11882-021-01005-y>
23. Poggi Ch., Giusti B., Vestri A., Pasquini E., Abbate R., Dani C. Genetic polymorphisms of antioxidant enzymes in preterm infants. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2012, vol. 25, suppl. 4, pp. 131–134. doi:10.3109/14767058.2012.714976
24. Zachaki S., Daraki A., Polycarpou E., Stavropoulou Ch., Manola K. N., Gavriili S. GSTP1 and CYP2B6 Genetic Polymorphisms and the Risk of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Neonates. *American Journal of Perinatology*, 2017, vol. 34, no. 8, pp. 729–734. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597994>
25. Barbo M., Koritnik B., Leonardis L., Blagus T., Dolžan V., Ravnik-Glavač M. Genetic Variability in Oxidative Stress, Inflammatory, and Neurodevelopmental Pathways: Impact on the Susceptibility and Course of Spinal Muscular Atrophy. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 2024, vol. 44, no. 1, art. 71. <https://doi.org/10.1007/s10571-024-01508-y>
26. Wang L., Li H., Zeng G., Shi L., Zhu M., Luo J., Zhang Z. Correlation of GSTP1 rs1695 and CAT rs769217 with elevated AST induced by valproate sodium in Chinese children with epilepsy. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2021, vol. 34, no. 5, pp. 1759–1766.
27. Cui N., Hu M., Khalil R. A. Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 2017, vol. 147, pp. 1–73. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.005>
28. Wang X., Khalil R. A. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease. *Advances in Pharmacology*, 2018, vol. 81, pp. 241–330. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.08.002>

29. Hendrix A. Y., Kheradmand F. The Role of Matrix Metalloproteinases in Development, Repair, and Destruction of the Lungs. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 2017, vol. 148, pp. 1–29. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.04.004>

30. Singh M., Tyagi S. C. Metalloproteinases as mediators of inflammation and the eyes: molecular genetic underpinnings governing ocular pathophysiology. *International Journal of Ophthalmology*, 2017, vol. 10, no. 8, pp. 1308–1318. <https://doi.org/10.18240/ijo.2017.08.20>

31. Patnaik S., Rai M., Jalali S., Agarwal K., Badakere A., Puppala L., Vishwakarma S. [et al.]. An interplay of microglia and matrix metalloproteinase MMP9 under hypoxic stress regulates the optic expression in retina. *Scientific Reports*, 2021, vol. 11, no. 1, art. 7444. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86302-2>

32. Barnett J. M., McCollum G. W., Fowler J. A., Duan J. J.-W., Kay J. D., Liu R.-Q., Bingaman D. P., Penn J. S. Pharmacologic and Genetic Manipulation of MMP-2 and -9 Affects Retinal Neovascularization in Rodent Models of OIR. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 2007, vol. 48, no. 2, pp. 907–915. <https://doi.org/10.1167/iovs.06-0082>

33. Masumoto K., De Rooij J. D., Suita S., Rottier R., Tibboel D., De Krijger R. R. Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases during normal human pulmonary development. *Histopathology*, 2005, vol. 47, no. 4, pp. 410–419. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2005.02228.x>

34. Danan C., Jarreau P.-H., Franco M.-L., Dassieu G., Grillon Ch., Alsamad I. A., Lafuma Ch., Harf A., Delacourt Ch. Gelatinase activities in the airways of premature infants and development of bronchopulmonary dysplasia. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2002, vol. 283, no. 5, pp. L1086–L1093. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00066.2002>

35. Ekekezie I. I., Thibeault D. W., Simon S. D., Norberg M., Merrill J. D., Ballard R. A., Ballard Ph. L., Truog W. E. Low Levels of Tissue Inhibitors of Metalloproteinases with a High Matrix Metalloproteinase-9/Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 Ratio Are Present in Tracheal Aspirate Fluids of Infants Who Develop Chronic Lung Disease. *Pediatrics*, 2004, vol. 113, no. 6, pp. 1709–1714. <https://doi.org/10.1542/peds.113.6.1709>

36. Kurzepa J., Kurzepa J., Golab P., Czerska S., Bielewicz J. The significance of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in the ischemic stroke. *International Journal of Neuroscience*, 2014, vol. 124, no. 10, pp. 707–716. <https://doi.org/10.3109/00207454.2013.872102>

37. Radunovic M., Nikolic N., Milenkovic S., Tomanovic N., Boricic I., Dimitrijevic M., Novakovic I., Basta-Jovanovic G. The MMP-2 and MMP-9 promoter polymorphisms and susceptibility to salivary gland cancer. *Journal of BUON*, 2016, vol. 21, no. 3, pp. 597–602.

38. Korytina G. F., Akhmadishina L. Z., Viktorova E. V., Tselousova O. S., Danilko K. V., Kochetova O. V., Viktorova T. V. Extracellular matrix remodeling genes polymorphisms and risk of chronic bronchitis and recurrent pneumonia in children. *Journal of Human Genetics*, 2013, vol. 58, no. 7, pp. 467–474. <https://doi.org/10.1038/jhg.2013.24>

### Информация об авторах

Михаленко Елена Петровна – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: E.Michalenko@igc.by. <https://orcid.org/0000-0003-4543-2862>

Сухарева Анастасия Павловна – врач-неонатолог, заведующий отделением. Клинический родильный дом Минской области (ул. Ф. Скорины, 16, 220076, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: nstbor@yandex.ru. <https://orcid.org/0009-0003-4103-7678>

Артюшевская Марина Владимировна – канд. мед. наук, ассистент кафедры. Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения БГМУ (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: 6579542@bk.ru. <https://orcid.org/0009-0007-5580-729X>

Кильчевский Александр Владимирович – академик, д-р биол. наук, профессор, науч. руководитель лаборатории. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: Kilchev@presidium.bas-net.by. <https://orcid.org/0000-0002-0175-9786>

### Information about the authors

Alena P. Michalenska – Ph. D. (Biol.), Leading Researcher. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: E.Michalenko@igc.by. <https://orcid.org/0000-0003-4543-2862>

Anastasiya P. Sukharava – Neonatologist, Head of the Department. Clinical Maternity Hospital of the Minsk Region (16, F. Skoriny Str., 220076, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: nstbor@yandex.ru. <https://orcid.org/0009-0003-4103-7678>

Maryna V. Artsiusheuskaya – Ph. D. (Med.), Assistant of the Department. Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of BSMU (3/3, P. Brovki Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: 6579542@bk.ru. <https://orcid.org/0009-0007-5580-729X>

Aleksandr V. Kilchevsky – Academician, D. Sc. (Biol.), Professor, Scientific Director of the Laboratory. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: Kilchev@presidium.bas-net.by. <https://orcid.org/0000-0002-0175-9786>

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616-099-092.9:616.36-002:661.722:612.127.4.017.4

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-2-115-124>

Поступила в редакцию 24.02.2026

Received 24.02.2026

**Ф. И. Висмонт**

*Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь*

## **О ЗНАЧИМОСТИ МОНООКСИДА АЗОТА, АКТИВНОСТИ АРГИНАЗЫ И ДЕТОКСИКАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ В МЕХАНИЗМЕ АНТИПИРЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МОЧЕВИНЫ В УСЛОВИЯХ ЭНДОТОКСИНОВОЙ ЛИХОРАДКИ**

**Аннотация.** Известна значимость мочевины в процессах жизнедеятельности в норме и патологии. В частности, нами было установлено, что повышение уровня мочевины в крови препятствует развитию лихорадочной реакции. Однако механизм антипиретического действия мочевины не был выяснен.

Целью исследования было выяснение значимости монооксида азота, активности аргиназы и детоксикационной функции печени в механизме антипиретического действия мочевины в условиях эндотоксикозной лихорадки.

В опытах на крысах и кроликах установлено, что уровень мочевины в крови, влияя на активность аргиназы, L-аргинин-NO системы и процессов детоксикации в печени, имеет важное значение для формирования температуры тела при системной бактериальной эндотоксемии. Действие в организме бактериального эндотоксина, наряду с повышением температуры тела, приводит к повышению активности аргиназы и детоксикационной функции печени, уровня мочевины,  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ , а также к снижению концентрации аргинина в плазме крови животных. Внутривенное введение мочевины крысам или в кровотоки кроликам в дозе 3,0 г/кг оказывает антипиретический эффект и приводит к снижению активности аргиназы и детоксикационной функции печени, содержания аргинина и повышению уровня  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  в плазме крови.

Результаты исследования дают основание полагать, что активность аргиназы и детоксикационной функции печени, взаимодействие L-аргинин-NO системы с циклом мочевины, определяя уровень мочевины и NO в крови и тканях, играют важную роль в механизме эндогенного антипиреза. В механизмах антипиретического действия мочевины в условиях эндотоксикозной лихорадки важное значение имеет повышение активности L-аргинин-NO системы и утечка L-аргинина из цикла мочевины в цикл NO.

Полученные данные расширяют представления о патогенезе лихорадочных состояний и о механизмах эндогенного антипиреза.

**Ключевые слова:** монооксид азота, аргиназа, аргинин, мочевина, детоксикационная функция печени, эндотоксикозная лихорадка

**Для цитирования:** Висмонт, Ф. И. О значимости монооксида азота, активности аргиназы и детоксикационной функции печени в механизме антипиретического действия мочевины в условиях эндотоксикозной лихорадки / Ф. И. Висмонт // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2026. – Т. 23, № 2. – С. 115–124. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-2-115-124>

**Frantisek I. Vismont**

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

## **ON THE SIGNIFICANCE OF NITRIC MONOXIDE, ARGINASE ACTIVITY AND LIVER DETOXICATION FUNCTION IN THE MECHANISM OF UREA'S ANTIPIRETTIC ACTION IN ENDOTOXIC FEVER**

**Abstract.** The importance of urea in vital processes in health and disease is well known. Specifically, we have found that increasing blood urea levels prevents the development of a febrile reaction. However, the mechanism of urea's antipyretic effect has not been elucidated.

The aim of the study was to determine the significance of nitric oxide, arginase activity and liver detoxication function in the mechanism of the antipyretic effect of urea under endotoxin fever conditions.

Experiments on rats and rabbits have shown that the urea blood level, by influencing the arginase, L-arginine-NO system activity and liver detoxication processes, is important for the formation of body temperature in rats when exposed to bacterial endotoxin. The action of bacterial endotoxin in the body, along with an increase in body temperature, leads to an increase in arginase activity and the liver detoxication function, the level of urea,  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  and a decrease in the level of arginine concentration in the blood plasma of animals. Intraperitoneal administration of urea to rats or into the bloodstream of rabbits at a dose of 3.0 g/kg has an antipyretic effect and leads to a decrease in liver arginase activity, detoxication function arginine content and an increase in the level of  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  in the blood plasma.

The study results suggest that arginase activity and liver detoxication function, as well as the interaction of the L-arginine-NO system with the urea cycle, play a key role in the mechanism of endogenous antipyresis, determining urea and NO levels in the blood and tissues. Increased activity of the L-arginine-NO system and the leakage of L-arginine from the urea cycle into the NO cycle are crucial for the antipyretic action of urea under endotoxin-induced fever.

The obtained data are important for understanding the significance of arginase activity, liver L-arginine-NO system, and urea blood level in the mechanisms of maintaining temperature homeostasis, and also contribute to the development of ideas about the pathogenesis of febrile conditions and the mechanisms of endogenous antipyresis.

**Keywords:** nitric oxide, arginase, arginine, urea, liver detoxication function, endotoxin fever

**For citation:** Vismont F. I. On the significance of nitric monoxide, arginase activity and liver detoxication function in the mechanism of urea's antipyretic action in endotoxic fever. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2026, vol. 23, no. 2, pp. 115–124 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-2-115-124>

**Введение.** В последние годы большое внимание уделяется изучению роли эндотоксинов в процессах жизнедеятельности организма. К настоящему времени накопилось достаточное количество фактов, свидетельствующих о значении мочевины и детоксикационной функции печени в процессах жизнедеятельности в норме и при патологии [1–3]. Исследователи выявили, что изменение уровня мочевины в крови коррелирует с продукцией в организме монооксида азота (NO) [4, 5], играющего важную роль в терморегуляции [6–8] и в процессах образования которого имеет значение аргиназа печени [9, 10]. Известно, что мочевина и аргиназа печени, которая является важным ферментом цикла мочевины [5, 9], имеют значение в процессах образования в организме NO как в норме, так и при патологии [3, 9, 11, 12]. Показана значимость аргиназы печени и мочевины крови в процессах терморезистентности и акклимации животных к холоду [13, 14]. Ранее нами было установлено, что введение в организм мочевины оказывает выраженный антипиретический эффект и что L-аргинин-NO система имеет важное значение в патогенезе эндотоксиновой лихорадки [12, 15]. В то же время данные о значимости NO, активности аргиназы и детоксикационной функции печени в механизмах и процессах реализации антипиретического действия мочевины при бактериальной эндотоксинемии отсутствуют, хотя их участие в этих процессах вполне закономерно.

Целью настоящего исследования явилось выяснение значимости NO, активности аргиназы и детоксикационной функции печени в механизмах антипиретического действия мочевины при бактериальной эндотоксинемии.

**Материалы и методы исследования.** Опыты выполнены на взрослых ненаркотизированных белых крысах-самцах массой 160–220 г и кроликах обоего пола массой 2,5–3,0 кг. Животные до постановки эксперимента адаптировались к условиям вивария. Опыты проводили в строго определенное время: с 08:00 до 12:00.

Для создания модели эндотоксиновой лихорадки использовали бактериальный липополисахарид (ЛПС) – эндотоксин *E. coli* (серия 0111:B4, Sigma-Aldrich, США), который вводили однократно: крысам – внутривенно в дозе 5,0 мкг/кг, кроликам – в краевую вену уха в дозе 0,5 мкг/кг.

С целью выяснения значимости NO и аргиназы печени в процессах детоксикации и в регуляции температуры тела использовали неселективный блокатор NO-синтазы – метиловый эфир N<sup>G</sup>-нитро-L-аргинина (L-NAME) (Acros Organics, США) и ингибитор аргиназы N<sup>ω</sup>-гидрокси-нор-L-аргинин (nor-NOHA) (Bachem, Германия), а также L-валин (Carl ROTH, Германия). Nor-NOHA в дозе 10,0 мг/кг вводили крысам внутривенно ежедневно в течение недели, а L-валин (100,0 мг/кг) – за 30 мин до начала опыта: крысам – внутривенно, кроликам – внутривенно. L-NAME (25,0 мг/кг) вводили однократно: кроликам – внутривенно, крысам – внутривенно. При изучении влияния мочевины и L-аргинина на исследуемые показатели кроликам вводили внутривенно, а крысам – внутривенно раствор мочевины (Carl ROTH) в дозах 0,3; 1,0 и 3,0 г/кг или L-аргинина гидрохлорида (Carl ROTH) в дозе 100,0 мг/кг.

Температуру тела у крыс и кроликов измеряли ректально с помощью электротермометра ТПЭМ-1 (НПО «Медфизприбор», Россия). В ряде опытов регистрацию температуры тела у крыс осуществляли при помощи телеметрической установки Mini Mitter (модель 4000, США).

Острое токсическое повреждение печени вызывали однократным интрагастральным введением животным масляного раствора  $\text{CCl}_4$  (приготовлен на подсолнечном масле в соотношении 1 : 1): крысам – в дозе 5,0 мл/кг, кроликам – 2,0 мл/кг.

Взятие для исследований крови и ткани печени у животных проводилось сразу после декапитации. Кровь собирали в охлажденные центрифужные пробирки с добавлением гепарина и центрифугировали 10 мин (5 000 г при +4 °С). Полученную плазму отбирали пипеткой и использовали в дальнейшем для определения «средних молекул» (СМ), степени токсичности крови (СТК), содержания мочевины; плазму, которую замораживали с целью хранения, – для определения в ней концентрации нитратов/нитритов ( $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ ) и уровня свободных аминокислот.

Продукцию NO оценивали по суммарному уровню нитратов/нитритов [16]. Концентрацию мочевины в крови оценивали фотометрически [17], а активность аргиназы в печени – спектрофотометрически [18]. Содержание свободных аминокислот в плазме крови крыс определяли методом обращенно-фазной жидкостной хроматографии на аналитической колонке Zorbax Eclipse XDB-C<sub>8</sub> (Agilent, США).

О детоксикационной функции печени, степени эндогенной интоксикации судили по продолжительности наркотического сна (ПНС), содержанию в плазме крови фракции СМ и СТК. Определение содержания СМ производили методом кислотного этанольного осаждения, разработанным В. М. Моиним с соавт.<sup>1</sup>, СТК-способом, предложенным О. А. Радьковой с соавт.<sup>2</sup> О ПНС у крыс (гексенал 100,0 мг/кг внутривентриально) судили по времени нахождения животных в боковом положении [19].

О тяжести поражения печени судили по активности в плазме крови АлАТ и АсАТ. Определение активности АлАТ и АсАТ в плазме крови проводили колориметрически денитрофенилгидрозиновым методом [17].

Эксперименты на крысах и кроликах проводились в соответствии с этическими нормами обращения с животными. Полученные цифровые данные обработаны общепринятыми методами вариационной биологической статистики с помощью критерия Стьюдента. Все данные представлялись в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего арифметического ( $\bar{X} \pm S_x$ ). Достоверность результатов учитывали при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Эксперименты, выполненные на крысах и кроликах, показали, что действие в организме ЛПС сопровождается выраженными изменениями температуры тела, активности аргиназы и детоксикационной функции печени, уровня мочевины, аргинина и  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  в крови.

Установлено, что после внутривентриального введения крысам ( $n = 12$ ) ЛПС (5,0 мг/кг) температура их тела повышалась на 1,3; 1,2; 1,6; 1,3 и 0,6 °С ( $p < 0,001$ ) через 120, 180, 240, 300 и 330 мин после инъекции и составляла  $38,8 \pm 0,10$ ;  $38,7 \pm 0,12$ ;  $39,1 \pm 0,10$ ;  $38,8 \pm 0,13$  и  $38,1 \pm 0,12$  °С соответственно. Температура тела у кроликов ( $n = 9$ ) через 30, 60, 120 и 180 мин после введения в кровотоки ЛПС (0,5 мг/кг) возрастала на 0,6; 1,3; 1,6 и 1,2 °С ( $p < 0,001$ ) и составляла  $39,2 \pm 0,12$ ;  $39,9 \pm 0,10$ ;  $40,2 \pm 0,11$  и  $39,8 \pm 0,12$  °С соответственно.

Действие ЛПС (5,0 мг/кг) у крыс через 120, 180, 240, 300 и 330 мин после введения в организм экзопирогена приводило к повышению активности аргиназы в печени на 53,1 % ( $n = 8$ ), 39,2 % ( $n = 7$ ), 31,3 % ( $n = 8$ ), 27,8 % ( $n = 7$ ) и 23,3 % ( $n = 7$ ) ( $p < 0,05$ ), уровня мочевины в плазме крови – на 26,0 % ( $n = 8$ ), 30,7 % ( $n = 8$ ), 44,7 % ( $n = 7$ ), 51,4 % ( $n = 7$ ) и 39,8 % ( $n = 7$ ) ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Повышение температуры тела у крыс ( $n = 8$ ) через 120 и 180 мин после инъекции эндотоксина не сопровождалось статистически значимыми изменениями СТК. Системное действие ЛПС через 180 мин после инъекции приводило к повышению содержания СМ на 15,8 % ( $p < 0,05$ ).

<sup>1</sup> Авторское свидетельство 1520445 СССР, VRB F 01 № 33/50. Способ определения веществ группы средних молекул в биологических жидкостях: № 4323421/28-14; заявлено 02.11.1987; опубл. 07.11.1989 / В. М. Моин, В. В. Николайчик, В. В. Кирковский, Г. А. Лобачева, Л. И. Мазур // Открытия. Изобретения. – 1989. – № 41. – С. 415.

<sup>2</sup> Авторское свидетельство 1146570 СССР, МКИ 6 ОI № 1/28. Способ определения токсичности биологических жидкостей: № 3458007/28-13; заявлено 18.06.1984; опубл. 23.03.1985 / О. А. Радькова, Г. А. Бояринов, И. Н. Балишина, К. В. Крылов // Открытия. Изобретения. – 1985. – № 11. – С. 616.

ПНС у крыс в условиях лихорадки (через 120 и 180 мин после внутрибрюшинного введения ЛПС) уменьшалась на 21,2 % ( $p < 0,05$ ,  $n = 8$ ) и 23,5 % ( $p < 0,05$ ,  $n = 7$ ) соответственно.

При эндотоксической лихорадке (через 120 мин после инъекции ЛПС) в плазме крови у крыс ( $n = 7$ ) снижалось содержание глутамина (на 12,7 %,  $p < 0,05$ ), аргинина (на 32,4 %,  $p < 0,02$ ), тирозина (на 26,4 %,  $p < 0,01$ ) и валина (на 21,1 %,  $p < 0,001$ ).

Таким образом, при эндотоксической лихорадке имело место снижение концентрации в плазме крови аргинина, аминокислоты, которая является субстратом как для аргиназы, так и NO-синтазы [9, 20, 21]. В то же время уровень валина, аминокислоты, угнетающей активность аргиназы [22, 23], после введения в организм ЛПС снижался.

Обнаружено, что при эндотоксической лихорадке изменяется концентрация в плазме крови  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  – конечных продуктов деградации NO. Действие ЛПС у крыс ( $n = 7$ ) через 60 мин приводило к снижению уровня  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  в плазме крови животных на 31,8 % ( $p < 0,05$ ), а через 120 и 180 мин после введения экзопирогена – наоборот, к повышению на 29,6 % ( $p < 0,05$ ) и 60,7 % ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Установлено, что ежедневное внутрибрюшинное введение в течение недели крысам ингибитора аргиназы *por*-NOHA [24] в дозе 10,0 мг/кг, как и однократная внутрибрюшинная инъекция ингибитора аргиназы L-валина в дозе 100,0 мг/кг, статистически значимо не сказывалось на ректальной температуре тела и приводило к снижению активности аргиназы печени на 71,2 % ( $p < 0,05$ ,  $n = 7$ ) и 83,5 % ( $p < 0,05$ ,  $n = 8$ ), а также уровня мочевины в крови на 50,3 % ( $p < 0,05$ ,  $n = 6$ ) и 56,4 % ( $p < 0,05$ ,  $n = 7$ ) соответственно.

Выявлено, что в условиях депрессии аргиназы печени L-валином действие ЛПС (60 мин) не сопровождается активацией детоксикационной функции печени, снижением уровня  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  в крови и развитием лихорадки. Температура тела у крыс ( $n = 7$ ) под влиянием ЛПС (5,0 мкг/кг) через 120 и 180 мин от начала инъекции повышалась на  $1,2 \pm 0,14$  °C ( $p < 0,01$ ) и  $1,1 \pm 0,11$  °C ( $p < 0,01$ ) соответственно, а в условиях действия *por*-NOHA через 2 и 3 ч после введения ЛПС – на  $0,5 \pm 0,06$  °C и  $0,4 \pm 0,02$  °C ( $n = 8$ ) соответственно. В условиях действия в организме L-валина лихорадочная реакция на ЛПС не развивалась, даже если экзопироген вводили в дозе 50,0 мкг/кг (рис. 1).

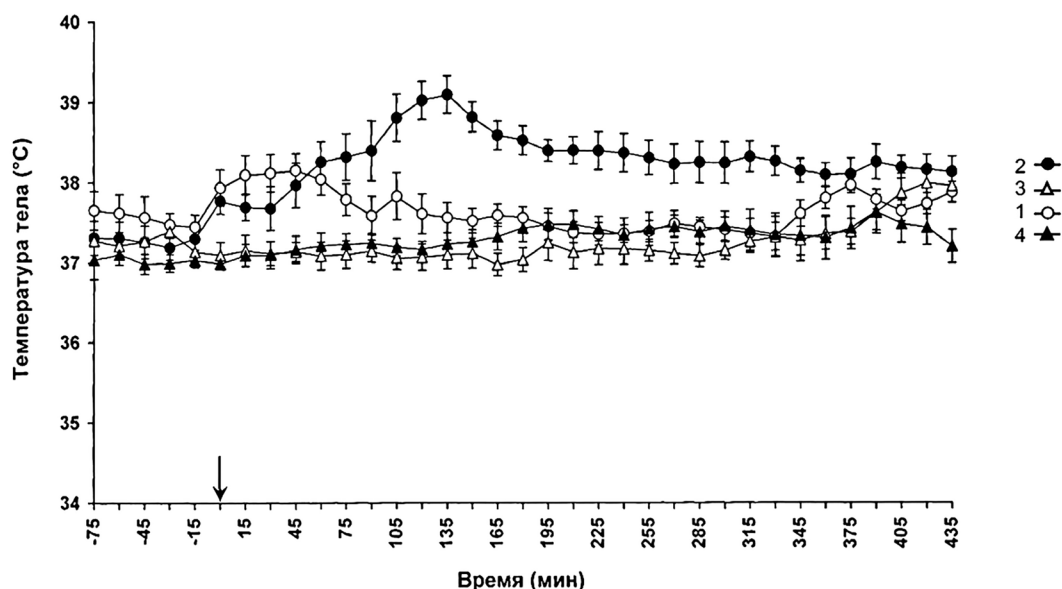


Рис. 1. Изменение ректальной температуры у крыс после внутрибрюшинного введения: 1 – физраствора ( $n = 8$ ); 2 – ЛПС (50,0 мкг/кг,  $n = 8$ ); 3 – L-валина (100,0 мг/кг,  $n = 6$ ); 4 – ЛПС (50,0 мкг/кг) в условиях действия L-валина (100,0 мг/кг,  $n = 7$ ). Стрелка – момент введения ЛПС (50,0 мкг/кг);  $n$  – количество животных в группе

Fig. 1. Changes in rectal temperature in rats after intraperitoneal administration of: 1 – saline ( $n = 8$ ); 2 – LPS (50.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,  $n = 8$ ); 3 – L-valine (100.0  $\text{mg}/\text{kg}$ ,  $n = 6$ ); 4 – LPS (50.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) under the influence of L-valine (100.0  $\text{mg}/\text{kg}$ ,  $n = 7$ ).

Arrow – time of LPS administration (50.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ );  $n$  – number of animals in the group

Учитывая то, что повышение уровня мочевины в крови является не только следствием усиления катаболизма белков в организме при инфекционных и лихорадочных состояниях, а имеет и регуляторное значение в связи с многообразными биохимическими эффектами мочевины, были основания предположить, что мочевина крови имеет значение в выявленных особенностях температуры тела при эндотоксической лихорадке в условиях угнетения аргиназы печени.

Как показали опыты, внутрибрюшинное введение крысам и введение в кровотоки кроликам раствора мочевины в дозах 0,1; 0,3 и 1,0 г/кг не влияет на температуру тела и только лишь в дозе 3,0 г/кг приводит к значительному снижению температуры тела через 15 и 30 мин после инъекции. В условиях гипотермии, вызванной внутрибрюшинным введением мочевины (через 60 мин после инъекции), в плазме крови крыс ( $n = 7$ ) имело место значительное снижение целого ряда свободных аминокислот и особенно аргинина (на 95,5 %,  $p < 0,001$ ). Однако в этих условиях уровень валина в плазме статистически значимо не изменялся, а содержание  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  возрастало на 69,5 % ( $p < 0,01$ ).

Установлено, что лихорадочная реакция у крыс, вызываемая ЛПС, ослабляется предварительным введением в организм животных, за 30 мин до инъекции экзопирогена, мочевины в дозе 300,0 мг/кг. Так, ректальная температура у крыс ( $n = 8$ ), получавших только ЛПС, через 120 и 180 мин после инъекции повышалась на 1,2 °C ( $p < 0,001$ ) и 1,1 °C ( $p < 0,001$ ) соответственно, в то время как у животных ( $n = 10$ ), которые получили ЛПС в условиях действия мочевины, наблюдалось повышение температуры тела в указанные промежутки времени после введения экзотоксина всего лишь на  $0,6 \pm 0,07$  и  $0,4 \pm 0,06$  °C. Внутрибрюшинное введение мочевины в дозе 3,0 г/кг за 30 мин до инъекции ЛПС (50,0 мкг/кг) полностью устраняло у крыс развитие лихорадочной реакции (рис. 2).

В опытах на кроликах ( $n = 7$ ) введение в кровотоки мочевины (0,3 г/кг), на высоте подъема температуры тела через 60 и 90 мин от момента инъекции ЛПС, приводило к ослаблению лихорадки. В частности, через 15 и 30 мин от момента введения мочевины ректальная температура снижалась по сравнению с контролем на  $0,9 \pm 0,08$  °C ( $p < 0,05$ ) и  $0,8 \pm 0,10$  °C ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Известно, что последний этап образования мочевины – это гидролитическое расщепление аминокислоты аргинина, являющейся основным субстратом для NO-синтазы и источником образования NO [9, 20], который играет важную роль в протекании различных физиологических функций и механизмах их регуляции [6, 20, 21].

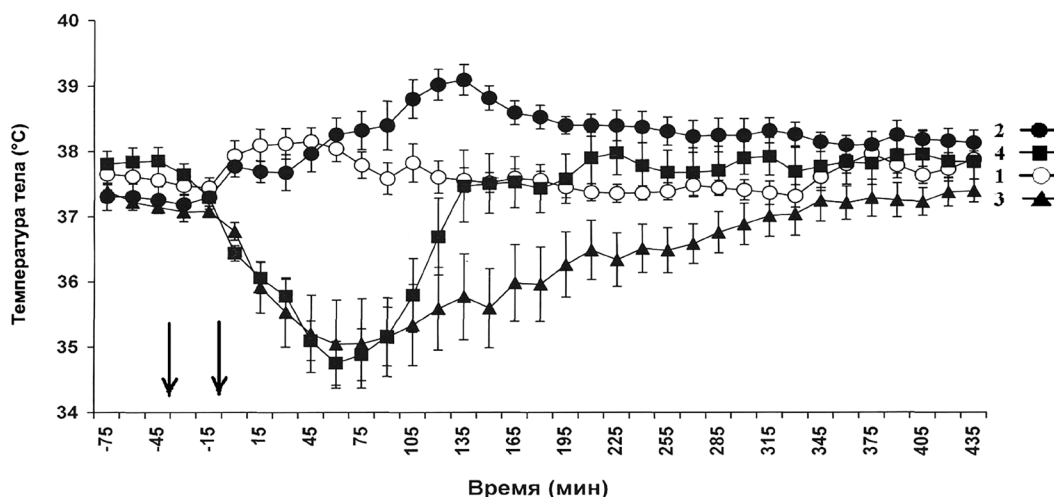


Рис. 2. Изменение ректальной температуры у крыс после внутрибрюшинного введения: 1 – физраствор + физраствор ( $n = 8$ ); 2 – физраствор + ЛПС (50,0 мкг/кг,  $n = 7$ ); 3 – мочевина (3,0 г/кг) + физраствор ( $n = 7$ ); 4 – мочевина (3,0 г/кг) + ЛПС (50,0 мкг/кг,  $n = 8$ ). Стрелка – момент введения препаратов

Fig. 2. Changes in rectal temperature in rats after intraperitoneal administration of: 1 – saline + saline ( $n = 8$ ); 2 – saline + LPS (50.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,  $n = 7$ ); 3 – urea (3.0 g/kg) + saline ( $n = 7$ ); 4 – urea (3.0 g/kg) + LPS (50.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,  $n = 8$ ). Arrow – time of drug administration

Учитывая то, что L-аргинин может использоваться в печени как для процессов мочевинообразования, так и биосинтеза NO [5, 9, 21], были основания полагать, что выявленные эффекты мочевины могут быть связаны с изменением активности L-аргинин-NO системы и, соответственно, уровня NO. Подтверждение было получено в опытах с использованием субстрата NO-синтазы – аминокислоты L-аргинина, а также широко применяемого в экспериментальных исследованиях ингибитора NO-синтазы L-NAME [7, 25, 26], в дозе 25 мг/кг, существенно не влияющей на температуру тела в норме. Указанная доза является общепринятой, широко используется в научно-исследовательской работе по проблеме выяснения роли NO в процессах жизнедеятельности [8, 27, 28].

Опыты, выполненные на кроликах ( $n = 7$ ), показали, что внутривенное введение L-аргинина гидрохлорида в условиях действия ЛПС оказывало выраженный антипиретический эффект и приводило к повышению содержания мочевины и  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  в крови. Снижение ректальной температуры на высоте лихорадки через 15 и 30 мин после введения аминокислоты составляло 0,7 и 0,8 °C ( $p < 0,05$ ) соответственно. Уровень мочевины и  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  в плазме крови через 30 мин после инъекции повышался на 29,8 % ( $p < 0,05$ ) и 27,1 % ( $p < 0,05$ ) и составлял  $5,4 \pm 0,60$  мМоль/л и  $10,3 \pm 1,20$  мкМоль/л соответственно.

Результаты исследования дали основание полагать, что антипиретический эффект L-аргинина связан как с возможностью использования его для синтеза NO, так и с участием в процессах мочевинообразования. Такое предположение вполне согласуется с имеющимися в литературе сведениями о разном сродстве аргиназы и NO-синтазы к своему субстрату L-аргинину [11, 24].

Выявлено, что в условиях предварительного введения в организм L-NAME действие ЛПС у крыс ( $n = 7$ ) через 120 мин после инъекции сопровождается менее значимым повышением температуры тела, а также снижением в плазме крови уровня  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  на 48,7 % ( $p < 0,05$ ) и повышением концентрации мочевины на 26,8 % ( $p < 0,05$ ).

Складывалось впечатление, что температура тела, антипиретический эффект мочевины зависят от активности аргиназы, L-аргинин-NO системы и детоксикационной функции печени. Подтверждение было получено в опытах с введением ЛПС животным с функциональной недостаточностью печени, ее детоксикационной функции [29–31].

Выявлено, что в условиях острого токсического поражения печени, вызванного как одно-, так и трехкратным интрагастральным введением животным масляного раствора (1 : 1)  $\text{CCl}_4$  (5,0 мл/кг), у крыс и кроликов угнетаются процессы детоксикации, снижается температура тела и развивается стойкая и выраженная гипотермия [29–31].

В опытах на крысах и кроликах также установлено, что в условиях острого токсического поражения печени  $\text{CCl}_4$  пиритическая реакция 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 оказывать на нее влияния или вызывать гипотермию [29, 30], что свидетельствует о том, что функциональное состояние печени, ее детоксикационной функции во многом определяет формирование температуры тела при действии бактериального эндотоксина.

Действие  $\text{CCl}_4$  у крыс в условиях предварительного внутрибрюшинного введения L-NAME через 24 ч приводило к менее значительному, по сравнению с контролем (действие  $\text{CCl}_4$ ), повышению активности АлАТ и АсАТ в плазме крови (на 28,1 %,  $p < 0,05$ ;  $n = 8$  и 24,5 %,  $p < 0,05$ ;  $n = 8$ ), т. е. сопровождалось менее выраженным цитолизом. Полученные данные свидетельствуют о том, что особенности изменения детоксикационной функции печени и температуры тела на действие бактериального эндотоксина в условиях острого токсического поражения печени  $\text{CCl}_4$  связаны с изменением активности процессов образования NO.

В последнее время в литературе усилился интерес к вопросу о механизмах взаимодействия процессов мочевинообразования и синтеза NO. Учитывая разное сродство аргиназы и NO-синтазы к своему субстрату L-аргинину и то, что максимальная активность аргиназы в 1 000 раз превышает таковую NO-синтазы [11, 24], есть все основания говорить о прямой конкуренции за аргинин этими ферментами. Нарушение соотношения между активностью NO-синтазы и аргиназы в клетках играет важную роль в патогенезе многих заболеваний [5, 9, 21].

Следовательно, на основании результатов проведенных нами исследований можно говорить о том, что взаимодействие между L-аргинин-NO системой и циклом мочевины в печени, определяя уровни мочевины и NO в крови, играет важную роль в патогенезе эндотоксической лихорадки. Очевидно, что изменение температуры тела при действии бактериального эндотоксина у крыс и кроликов зависит от активности аргиназы печени, состояния L-аргинин-NO системы и уровня мочевины в крови. По-видимому, изменение активности аргиназы печени в условиях понижения уровня аминокислоты валина в крови при эндотоксической лихорадке и, как следствие, усиление или угнетение процесса использования аргинина – субстрата аргиназы печени – в цикле мочевины, и, соответственно, повышение или снижение активности L-аргинин-NO системы имеет важное значение в механизмах эндогенного антипиреза. Есть основания полагать, что при эндотоксической лихорадке на ранних этапах ее развития, когда имеет место выраженное снижение содержания эндогенного ингибитора аргиназы печени аминокислоты валина в крови, сопровождающееся повышением активности аргиназы печени, происходит усиленное использование L-аргинина – субстрата аргиназы печени – в цикле мочевины. Это вносит существенный вклад в пул эндогенного аргинина, имеющегося в гепатоцитах и в крови, приводя к значительному снижению его уровня и, соответственно, к снижению активности L-аргинин-NO системы, возникновению вазоконстрикции и снижению теплоотдачи.

Исходя из изложенных фактов, можно заключить, что утечка аргинина в цикл NO при бактериальной эндотоксемии имеет важное значение в механизмах теплообмена и эндогенного антипиреза. Очевидно, аргиназу печени, мочевины плазмы крови и NO можно рассматривать как важнейшие взаимосвязанные факторы, участвующие в регуляции температуры тела при эндотоксической лихорадке.

**Заключение.** Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что уровень мочевины в крови влияет на активность L-аргинин-NO системы, аргиназы и процессов детоксикации в печени, что имеет важное значение для формирования температуры тела у крыс при действии в организме бактериального эндотоксина. Системное действие в организме ЛПС, наряду с повышением температуры тела, приводит к повышению активности аргиназы и детоксикационной функции печени, уровня мочевины и снижению концентрации аргинина,  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  в плазме крови животных. Внутривентриальное введение мочевины крысам в дозе 3,0 г/кг или в кровотоки кроликам, как и L-аргинина, оказывает антипиретический эффект и приводит к снижению активности аргиназы печени, содержания аргинина и повышению уровня  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  в плазме крови.

По-видимому, в механизмах антипиретического действия мочевины в условиях эндотоксической лихорадки важное значение имеет повышение активности L-аргинин-NO системы, утечка L-аргинина в цикл мочевины и усиленное его использование в процессах мочевинообразования, а уровень мочевины в крови, регулируя активность L-аргинин-NO системы и аргиназы печени, определяет их характер и выраженность.

Таким образом, есть основания полагать, что в механизмах антипиретического действия мочевины в условиях эндотоксической лихорадки важное значение имеют активность аргиназы и детоксикационной функции печени, утечка аргинина из цикла мочевины в цикл NO, что имеет высокую значимость в механизмах эндогенного антипиреза.

Полученные данные важны для понимания значимости активности аргиназы печени, детоксикационной функции печени и уровня мочевины в крови в механизмах поддержания температурного гомеостаза и формирования защитно-приспособительных реакций, а также вносят вклад в развитие представлений о патогенезе лихорадочных состояний и о механизмах эндогенного антипиреза.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

#### Список использованных источников

1. Гершенович, З. С. Мочевина в живых организмах / З. С. Гершенович, А. А. Кричевская, А. И. Лукаш; под ред. З. Г. Броневичкой. – Ростов н/Д: Изд-во Ростов. гос. ун-та. – 1970. – 83 с.
2. Шугалей, В. С. Содержание мочевины и активность аргиназы в органах крыс при акклимации к холоду / В. С. Шугалей, Л. С. Козина // Физиологический журнал СССР имени И. М. Сеченова. – 1977. – Т. 63, № 8. – С. 1199–1202.

3. О значимости аргиназы печени, монооксида азота и мочевины крови в регуляции температуры тела при эндотоксической лихорадке / А. Ф. Висмонт, С. А. Жадан, Д. М. Писарик, Ф. И. Висмонт // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: рецензир. ежегод. сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т; редкол.: С. П. Рубникович, В. А. Филонюк. – Мн., 2021. – Вып. 11. – С. 433–438.
4. Lorzynski, G. In hepatocytes the regulation of NOS-2 activity at physiological L-arginine levels suggests a close link to the urea cycle / G. Lorzynski, Ch. V. Suschek, V. Kolb-Bachoten // *Nitric Oxide*. – 2006. – Vol. 14, N 4. – P. 300–308. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2005.11.009>
5. Clinical Consequences of Urea Cycle Enzyme Deficiencies and Potential links to Arginine and Nitric Oxide Metabolism / F. Scaglia, N. Brunetti-Pierri, S. Kleppe [et al.] // *The Journal of Nutrition*. – 2004. – Vol. 134, N 10, Suppl. – P. 2775S–2782S. <https://doi.org/10.1093/jn/134.10.2775s>
6. Gerstberger, R. Nitric Oxide and Body Temperature Control / R. Gerstberger // *American Physiological Society*. – 1999. – Vol. 14, N 1. – P. 30–36. <https://doi.org/10.1152/physiologyonline.1999.14.1.30>
7. Степанова, Н. А. О роли монооксида азота в регуляции функции щитовидной железы, детоксикационной функции печени и температуры тела при эндотоксической лихорадке / Н. А. Степанова, Ф. И. Висмонт // *Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя біялагічных навук*. – 2003. – № 1. – С. 36–41.
8. Gourine, A. V. Pharmacological evidence that nitric oxide can act as an endogenous antipyretic factor in endotoxin-induced fever in rabbits / A. V. Gourine // *General Pharmacology: The Vascular System*. – 1995. – Vol. 26, N 4. – P. 835–841. [https://doi.org/10.1016/0306-3623\(94\)00240-n](https://doi.org/10.1016/0306-3623(94)00240-n)
9. Getz, G. S. Arginine/Arginase NO NO NO / G. S. Gets, C. A. Reardon // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2006. – Vol. 26, N 2. – P. 237–240. <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000202014.54609.9d>
10. Morris, S. M. Arginine Metabolism: Boundaries of Our Knowledge / S. M. Morris // *The Journal of Nutrition*. – 2007. – Vol. 137, N 6. – P. 1602S–1609S. <https://doi.org/10.1093/jn/137.6.1602s>
11. Durante, W. Arginase: a critical regulator of nitric oxide synthesis and vascular function / W. Durante, F. K. Johnson, R. A. Johnson // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. – 2007. – Vol. 34, N 9. – P. 906–911. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2007.04638.x>
12. Висмонт, А. Ф. Об участии мочевины и аргиназы печени в процессах терморегуляции при эндотоксической лихорадке / А. Ф. Висмонт, Л. М. Лобанок // *Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук*. – 2010. – № 4. – С. 20–24.
13. Активность аргиназы и протеолитические процессы в мозге и печени крыс в ходе акклимации к холоду / В. С. Шугалей [и др.] // *Украинский биохимический журнал*. – 1981. – Т. 53, № 5. – С. 110–113.
14. Абдуллаев, Р. А. Активность аргиназы мозга и печени при гипотермии / Р. А. Абдуллаев, Э. З. Эмирбеков // *Украинский биохимический журнал*. – 1991. – Т. 63, № 2. – С. 108–111.
15. Висмонт, А. Ф. Об участии монооксида азота в механизме антипиретического действия мочевины в условиях эндотоксической лихорадки / А. Ф. Висмонт, Ф. И. Висмонт // *Кислород и свободные радикалы: материалы Респ. науч.-практ. конф., Гродно, 14–15 мая 2014 г. / Гродн. гос. мед. ун-т; под. ред. В. В. Зинчука*. – Гродно, 2014. – С. 24–26.
16. Nitrite and nitrate determinations in plasma: a critical evaluation / H. Moshage, B. Kok, J. R. Huizenga, P. L. Jansen // *Clinical Chemistry*. – 1995. – Vol. 41, N 6. – P. 892–896. <https://doi.org/10.1093/clinchem/41.6.892>
17. Камышников, В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 911 с.
18. 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)
19. Парк, Д. В. Биохимия чужеродных соединений / Д. В. Парк. – М.: Медицина, 1973. – 287 с.
20. Scibior, D. Arginine – metabolism and functions in the human organism / D. Scibior, H. Czczot // *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*. – 2004. – Vol. 58. – P. 321–332.
21. Дмитренко, Н. П. Аргинин: Биологическое действие, влияние на синтез оксида азота / Н. П. Дмитренко, Т. О. Кишко, С. Г. Шандренко // *Український хімотерапевтичний журнал*. – 2008. – № 1–2. – С. 137–141.
22. Boucher, J. L. Nitric oxide biosynthesis, nitric oxide synthase inhibitors and arginase competition for L-arginine utilization / J. L. Boucher, C. Moali, J. P. Tenu // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 1999. – Vol. 55, N 1. – P. 1015–1028. <https://doi.org/10.1007/s000180050352>
23. Carvajal, N. Kinetics of inhibition of rat liver and kidney arginase by proline and branched chain amino acids / N. Carvajal, S. D. Cederbaum // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Protein Structure and Molecular Enzymology*. – 1986. – Vol. 870, N 2. – P. 181–184. [https://doi.org/10.1016/0167-4838\(86\)90219-0](https://doi.org/10.1016/0167-4838(86)90219-0)
24. Treatment with the arginase inhibitor N<sup>ω</sup>-hydroxy-nor-L-arginine improves vascular function and lowers blood pressure in adult spontaneously hypertensive rat / T. Bagnost, A. Berthelot, M. Bouhaddi [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2008. – Vol. 26, N 6. – P. 1110–1118. <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e3282fcc357>
25. Characterization of three inhibitors of endothelial nitric oxide synthase *in vitro* and *in vivo* / D. D. Rees, R. M. J. Palmer, R. Schulz [et al.] // *British Journal of Pharmacology*. – 1990. – Vol. 101, N 3. – P. 746–752. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1990.tb14151.x>
26. Wu, Ch.-Ch. Comparison of the effects of aminoguanidine and N<sup>ω</sup>-nitro-L-arginine methyl ester on the multiple organ dysfunction caused by endotoxaemia in the rat / C. C. Wu, H. Ruetten, Ch. Thiemermann // *European Journal of Pharmacology*. – 1996. – Vol. 300, N 1–2. – P. 99–104. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(95\)00877-2](https://doi.org/10.1016/0014-2999(95)00877-2)
27. Зинчук, В. В. Об участии L-аргинин-NO пути в регуляции кислородтранспортной функции крови и поддержании прооксидантно-антиоксидантного равновесия в организме при перегревании и пирогеналовой лихорадке /

В. В. Зинчук, Ф. И. Висмонт // Роль монооксида азота в процессах жизнедеятельности: сб. ст. / науч. ред.: В. Н. Гурин, В. А. Кульчицкий, А. Г. Чумак. – Мн., 1998. – С. 112–114.

28. Role of Nitric Oxide in Thermoregulation and Hypoxic Ventilatory Response in Obese Zucker Rats / H. Nakano, Sh.-D. Lee, A. D. Ray [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2001. – Vol. 164, N 3. – P. 437–442. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.3.2010142>

29. Висмонт, Ф. И. Значимость детоксикационной функции печени и эндотоксинемии в возникновении дизрегуляции и формировании предболезни / Ф. И. Висмонт // *Клиническая патофизиология*. – 2024. – Т. 30, № S2. – С. 29.

30. Шуст, О. Г. Роль функциональной недостаточности печени в патогенезе эндотоксиновой лихорадки / О. Г. Шуст, Ф. И. Висмонт // *Здравоохранение*. – 2000. – № 8. – С. 23–25.

31. 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.

## References

1. Gershenovich Z. S., Krichevskaya A. A., Lukash A. I. *Urea in living organisms*. Rostov-on-Don, Publishing House of Rostov State University, 1970. 83 p. (in Russian).

2. Shugalei V. S., Kozina L. S. Urea content and arginase activity in rat organs during cold acclimation. *Fiziologicheskii zhurnal SSSR imeni I. M. Sechenova* [Physiological journal of the USSR named after I. M. Sechenov], 1977, vol. 63, no. 8, pp. 1199–1202 (in Russian).

3. Vismont A. F., Zhadan S. A., Pizarik D. M., Vismont F. I. On the importance of liver arginase, nitric monoxide and blood urea in the regulation of body temperature in endotoxin fever. *BGMU v avangarde meditsinskoi nauki i praktiki: retsenziruemyi ezhegodnyi sbornik nauchnykh trudov* [BSMU at the forefront of medical science and practice: a peer-reviewed annual collection of scientific papers]. Minsk, 2021, iss. 11, pp. 433–438 (in Russian).

4. Lerzynski G., Suschek Ch. V., Kolb-Bachoten V. In hepatocytes the regulation of NOS-2 activity at physiological L-arginine levels suggests a close link to the urea cycle. *Nitric Oxide*, 2006, vol. 14, no. 4, pp. 300–308. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2005.11.009>

5. Scaglia F., Brunetti-Pierri N., Kleppe S., Marini J., Carter S., Garlick P., Jahoor F., O'Brien W., Lee B. Clinical Consequences of Urea Cycle Enzyme Deficiencies and Potential links to Arginine and Nitric Oxide Metabolism. *Nutrition*, 2004, vol. 134, no. 10, suppl., pp. 2775S–2782S. <https://doi.org/10.1093/jn/134.10.2775s>

6. Gerstberger R. Nitric Oxide and body temperature control. *American Physiological Society*, 1999, vol. 14, no. 1, pp. 30–36. <https://doi.org/10.1152/physiologyonline.1999.14.1.30>

7. Stepanova, N. A., Vismont F. I. On the role of nitrogen monoxide in the regulation of thyroid function, liver detoxication function and body temperature in endotoxin fever. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya biologicheskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Biological series*, 2003, no. 1, pp. 36–41 (in Russian).

8. Gourine A. V. Pharmacological evidence that nitric oxide can act as an endogenous antipyretic factor in endotoxin-induced fever in rabbits. *General Pharmacology: The Vascular System*, 1995, vol. 26, no 4, pp. 835–841. [https://doi.org/10.1016/0306-3623\(94\)00240-n](https://doi.org/10.1016/0306-3623(94)00240-n)

9. Getz G. S., Reardon C. A. Arginine/arginase NO NO NO. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2006, vol. 26, no. 2, pp. 237–239. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000202014.54609.9d>

10. Morris S. M. Arginine Metabolism: Boundaries of Our Knowledge. *The Journal of Nutrition*, 2007, vol. 137, no. 6, pp. 1602S–1609S.

11. Durante W., Johnson F. K., Johnson R. A. Arginase: a critical regulator of nitric oxide synthesis and vascular function. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 2007, vol. 34, no. 9, pp. 906–911. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2007.04638.x>

12. Vismont A. F., Lobanok L. M. On the participation of urea and arginase of the liver in the processes of thermoregulation during endotoxin fever. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2010, no. 4, pp. 20–24 (in Russian).

13. Shugalei V. S., Ananyan A. A., Lomakina L. V., Arutyunyan L. S. Arginase activity and proteolytic processes in the brain and liver of rats during cold acclimation. *Ukrainskii biokhimicheskii zhurnal = Ukrainian Biochemical Journal*, 1981, vol. 53, no. 5, pp. 110–113.

14. Abdullaev R. A., Emirbekov E. Z. Activity of arginase in the brain and liver during hypothermia. *Ukrainskii biokhimicheskii zhurnal = Ukrainian Biochemical Journal*, 1991, vol. 63, no 2, pp. 108–111.

15. Vismont A. F., Vismont F. I. On the participation of nitrogen monoxide in the mechanism of antipyretic action of urea under conditions of endotoxin fever. *Kislород i svobodnye radikaly: materialy Respublikanskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii, Grodno, 14–15 maya 2014 goda* [Oxygen and free radicals: Proceedings of the Republican scientific and practical conference, Grodno, May 14–15, 2014]. Grodno, 2014, pp. 24–26 (in Russian).

16. Moshage H., Kok B., Huizenga J. R., Jansen P. L. Nitrite and nitrate determinations in plasma: a critical evaluation. *Clinical Chemistry*, 1995, vol. 41, no. 6, pp. 892–896. <https://doi.org/10.1093/clinchem/41.6.892>

17. Kamyshnikov V. S. *Handbook of Clinical Biochemical Research and Laboratory Diagnostics*. 2<sup>nd</sup> ed. Moscow, MEDpress-inform Publ., 2004. 911 p. (in Russian).

18. 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)

19. Park D. V. *The Biochemistry of Foreign Compounds*. Oxford, Pergamon Press Ltd., 1968. 269 p.
20. 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).
21. Dmitrenko N. P., Kishko T. O., Shandrenko S. G. Arginine: biological effect, effect on the synthesis of nitric oxide. *Ukrains'kii khimioterapevtichnii zhurnal [Ukrainian chemotherapeutic journal]*, 2008, no. 1–2, pp. 137–141 (in Russian).
22. Boucher J. L., Moali C., Tenu J. P. Nitric oxide biosynthesis, nitric oxide synthase inhibitors and arginase competition for L-arginine utilization. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 1999, vol. 55, no 1., pp. 1015–1028. <https://doi.org/10.1007/s000180050352>
23. Carvajal N., Cederbaum S. D. Kinetics of inhibition of rat liver and kidney arginase by proline and branched chain amino acids. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Protein Structure and Molecular Enzymology*, 1986, vol. 870, no. 2, pp. 181–184. [https://doi.org/10.1016/0167-4838\(86\)90219-0](https://doi.org/10.1016/0167-4838(86)90219-0)
24. Bagnost T., Berthelot A., Bouhaddi M., Laurant P., André Cl., Guillaume Y., Demougeot C. Treatment with the arginase inhibitor N<sup>ω</sup>-hydroxy-nor-L-arginine improves vascular function and lowers blood pressure in adult spontaneously hypertensive rat. *Journal of Hypertension*, 2008, vol. 26, no. 6, pp. 1110–1118. <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e3282fcc357>
25. Rees D. D., Palmer R. M. J., Schulz R., Hodson H. F., Moncada S. Characterization of three inhibitors of endothelial nitric oxide synthase *in vitro* and *in vivo*. *British Journal of Pharmacology*, 1990, vol. 101, no. 3, pp. 746–752. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1990.tb14151.x>
26. Wu Ch.-Ch., Ruetten H., Thiernemann Ch. Comparison of the effects of aminoguanidine and N<sup>ω</sup>-nitro-L-arginine methyl ester on the multiple organ dysfunction caused by endotoxaemia in the rat. *European Journal of Pharmacology*, 1996, vol. 300, no 1–2, pp. 99–104. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(95\)00877-2](https://doi.org/10.1016/0014-2999(95)00877-2)
27. Zinchuk V. V., Vismont F. I. On the participation of the L-arginine-NO pathway in the regulation of oxygen transport function of the blood and the maintenance of prooxidant-antioxidant balance in the body during overheating and pyrogenital fever. *Rol' monooksida azota v protsessakh zhiznedejatel'nosti: sbornik statei [The role of nitrogen monoxide in life processes: a collection of articles]*. Minsk, 1998, pp. 112–114.
28. Nakano H., Lee S. D., Ray A. D., Krasney J. A., Farkas G. A Role of Nitric Oxide in Thermoregulation and Hypoxic Ventilatory Response in Obese Zucker Rats. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2001, vol. 164, no. 3, pp. 437–442. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.3.2010142>
29. 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, no. S2, p. 29 (in Russian).
30. Shust O. G., Vismont F. I. On the role of functional liver failure in the pathogenesis of endotoxin fever. *Zdravo-okhraneniye = Healthcare*, 2000, no. 8, pp. 23–25 (in Russian).
31. 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. *Zdravo-okhraneniye = Healthcare*, 2001, no. 8, pp. 29–30 (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, 220083, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: patfiz@bsmu.by

### Information about the author

Frantisek I. Vismont – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinsky Ave., 220083, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: patfiz@bsmu.by

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 579.842.572.6+576.8

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-2-125-139>

Поступила в редакцию 24.02.2026

Received 24.02.2026

**Ж. Ф. Циркунова<sup>1</sup>, М. П. Потапнев<sup>1</sup>, О. В. Красько<sup>2</sup>, В. А. Филонюк<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси,  
Минск, Республика Беларусь

<sup>3</sup>Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Минск, Республика Беларусь

## **IN VITRO АНАЛИЗ КОМБИНИРОВАННОЙ ФЕНОТИПИЧЕСКОЙ УСТОЙЧИВОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ИЗОЛЯТОВ *ESCHERICHIA COLI* И *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* К АНТИБИОТИКАМ И ГУМОРАЛЬНЫМ ФАКТОРАМ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА**

**Аннотация.** Одной из проблем современной медицины является формирование у бактерий комбинированной устойчивости к антимикробным средствам и гуморальным факторам врожденного иммунитета. Такой фенотип микроорганизмов не только сужает возможности антимикробной терапии, но и позволяет патогенам более эффективно преодолевать первую линию защиты организма человека, вызывая тяжелые диссеминированные процессы, трудно поддающиеся стандартным схемам лечения.

Цель данного исследования – изучение *in vitro* наличия комбинированной фенотипической устойчивости клинических изолятов энтеробактерий к антибиотикам и гуморальным факторам врожденного иммунитета, содержащимся в сыворотке и плазме крови.

В работе исследовано 59 клинических изолятов *Escherichia coli* ( $n = 30$ ) и *Klebsiella pneumoniae* ( $n = 29$ ), выделенных в различных стационарах г. Минска в 2021–2023 гг. Определение чувствительности бактерий к антибиотикам проводили на анализаторе Vitek 2 Compact (BioMerieux, Франция). Устойчивость к антимикробному действию нативной сыворотки, нативной плазмы и плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов (ПОРФТ/PRP), оценивали методом серийных разведений в жидкой питательной среде.

Установлена высокая частота комбинированной устойчивости грамотрицательных бактерий к экзогенным и эндогенным антимикробным веществам. Показано, что у клинических изолятов *E. coli* устойчивость к пенициллинам, цефалоспорином, фторхинолонам и сульфанамидам сочетается с устойчивостью к сыворотке крови в 60,0–66,7 % случаев. Изоляты *K. pneumoniae* продемонстрировали критически высокую резистентность к карбапенемам (72,4 %), защищенным пенициллинам (79,3 %), цефалоспорином (82,1 %) и фторхинолонам (82,8 %), при этом большинство таких штаммов также было устойчиво и к плазме крови (69,2–81,8 %). ПОРФТ/PRP продемонстрировала выраженный бактериостатический эффект в отношении 88,9 % изолятов *E. coli* и 100 % *K. pneumoniae*.

**Ключевые слова:** энтеробактерии, устойчивость, антибиотики, гуморальные факторы, плазма крови, сыворотка крови, плазма, обогащенная растворимыми факторами тромбоцитов

**Для цитирования:** *In vitro* анализ комбинированной фенотипической устойчивости клинических изолятов *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* к антибиотикам и гуморальным факторам врожденного иммунитета / Ж. Ф. Циркунова, М. П. Потапнев, О. В. Красько, В. А. Филонюк // Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2026. – Т. 23, № 2. – С. 125–139. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-2-125-139>

**Zhanna F. Tsyrukunova<sup>1</sup>, Michael P. Potapnev<sup>1</sup>, Olga V. Krasko<sup>2</sup>, Vasily A. Filanyuk<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

<sup>3</sup>Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk, Republic of Belarus

## **IN VITRO ANALYSIS OF COMBINED PHENOTYPIC RESISTANCE OF CLINICAL ISOLATES OF *ESCHERICHIA COLI* AND *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* TO ANTIBIOTICS AND HUMORAL FACTORS OF INNATE IMMUNITY**

**Abstract.** One of the serious challenges in modern medicine is the development of combined resistance in bacteria to antimicrobial agents and humoral factors of innate immunity. This phenotype not only limits the options for antimicrobial therapy but also enables pathogens to more effectively overcome the body's first line of defense, leading to severe disseminated processes that are difficult to manage with standard treatment regimens.

The aim of this study was to assess *in vitro* the presence of combined phenotypic resistance in clinical *Enterobacteriaceae* isolates to antibiotics and humoral factors of innate immunity present in blood serum and plasma.

A total of 59 clinical isolates of *Escherichia coli* ( $n = 30$ ) and *Klebsiella pneumoniae* ( $n = 29$ ), collected from various hospitals in Minsk between 2021 and 2023, were analyzed. The antibiotic susceptibility testing was performed using the VITEK 2

Compact system. The resistance to the antimicrobial action of native serum, native plasma, and platelet-rich plasma (PRP) was evaluated using the broth microdilution method.

A high prevalence of combined resistance to exogenous and endogenous antimicrobial agents was observed in Gram-negative bacteria. Among clinical isolates of *E. coli*, resistance to penicillins, cephalosporins, fluoroquinolones, and sulfonamides was associated with resistance to blood serum in 60.0–66.7 % of cases. In contrast, *K. pneumoniae* isolates exhibited critically high resistance to carbapenems (72.4 %), protected penicillins (79.3 %), cephalosporins (82.1 %), and fluoroquinolones (82.8 %), with the majority of these strains also resistant to blood plasma (69.2–81.8 %). The present study demonstrated a pronounced bacteriostatic effect of PRP against 88.9 % of multidrug-resistant *E. coli* isolates and 100 % of *K. pneumoniae* isolates.

**Keywords:** *Enterobacteriaceae*, resistance, antibiotics, humoral factors, blood plasma, blood serum, platelet-enriched plasma

**For citation:** Tsykunova Zh. F., Potapnev M. P., Krasko O. V., Filanyuk V. A. *In vitro* analysis of combined phenotypic resistance of clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* to antibiotics and humoral factors of innate immunity. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2026, vol. 23, no. 2, pp. 125–139 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-2-125-139>

**Введение.** Распространение антибиотикорезистентности у грамотрицательных бактерий, в частности у *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, является одной из наиболее острых и актуальных проблем современной клинической медицины и общественного здравоохранения [1–4]. Резистентность к антимикробным средствам у данных микроорганизмов зачастую носит множественный характер. Они успешно аккумулируют различные механизмы устойчивости к ключевым классам антибиотиков, включая бета-лактамы (за счет продукции бета-лактамаз расширенного спектра и карбапенемаз), фторхинолоны, аминогликозиды [1–4].

Параллельно с антибиотикотерапией ключевым барьером на пути бактериальных патогенов выступают гуморальные факторы врожденного иммунитета, такие как система комплемента, антимикробные пептиды и др. [5–9]. В последние десятилетия в научной литературе накоплен значительный объем данных, свидетельствующих о широкой распространенности устойчивости клинических изолятов бактерий к антимикробному действию сыворотки крови [10–17].

Следует отметить, что в современной научной литературе доминирует термин «сывороточная устойчивость», обозначающий способность микроорганизмов противостоять бактерицидному действию компонентов сыворотки крови, прежде всего белков системы комплемента [18, 19]. Этот показатель традиционно рассматривается как один из ключевых факторов вирулентности микроорганизмов и связывается с развитием системных инфекций [17–19]. При этом практически не учитывается устойчивость микроорганизмов к нативной плазме крови, несмотря на то что плазма более точно отражает реальные физиологические условия. Нативная плазма сохраняет полный спектр иммунных компонентов: антимикробные пептиды, лактоферрин, трансферрин, иммуноглобулины, цитокины и медиаторы воспаления, а также факторы свертывания, способные оказывать прямое или опосредованное влияние на жизнеспособность микроорганизмов. Недавние исследования показывают, что устойчивость к сыворотке крови не всегда напрямую коррелирует с клиническими исходами, такими как тяжесть заболевания или летальность, что ставит под сомнение универсальность данного показателя как маркера вирулентности микроорганизмов. Так, в работе [18] было показано, что некоторые штаммы *E. coli*, устойчивые к сыворотке, не демонстрировали повышенную инвазивность в клинических условиях. Все это указывает на необходимость пересмотра экспериментальных моделей и перехода к более физиологически релевантным системам, основанным на использовании нативной плазмы крови.

В свете неуклонного роста устойчивости микроорганизмов как к экзогенным, так и эндогенным антимикробным веществам все более актуальными и востребованными являются исследования, направленные на анализ и выявление перекрестной и комбинированной устойчивости. Сформированный бактериями двойной фенотип устойчивости представляет особую угрозу, так как штаммы микроорганизмов, сочетающие множественную лекарственную устойчивость со способностью уклоняться от действия иммунной системы, могут приводить к тяжелым, неконтролируемым системным инфекциям. Такая одновременная устойчивость микроорганизмов может возникнуть, когда один и тот же механизм (многокомпонентный эффлюксный насос; снижение проницаемости внешних структур микробной клетки; модификация мишени; инактивация

антимикробных веществ и др.) обеспечивает устойчивость бактерий к различным антимикробным веществам; когда два гена физически связаны на одном участке ДНК и наследуются вместе, а также при совместной регуляции, когда трансляционные или транскрипционные ответы на один агент приводят к скоординированному ответу на более чем один агент [20–22]. Можно предположить, что механизмы, которые развились для обеспечения защиты патогенных бактерий от эндогенных антимикробных веществ могут также ускорить эволюцию устойчивости к терапевтическим экзогенным средствам и наоборот [5, 23–25].

Следует отметить, что в ответ на глобальный кризис антибиотикорезистентности научные усилия смещаются от простого поиска новых антимикробных веществ к разработке новых стратегий [26]. Особый интерес в этом контексте представляет изучение аутологичной плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов (ПОРФТ/PRP), которая представляет собой концентрированную и активированную модель гуморального иммунитета, объединяющую действие факторов комплемента, антимикробных пептидов и широкого спектра биоактивных молекул, высвобождаемых тромбоцитами. За счет кооперативного действия этих компонентов ПОРФТ/PRP демонстрирует прямую антимикробную активность в отношении широкого спектра патогенов [27–32]. Критически важным аспектом является изучение чувствительности бактерий к такому многофакторному воздействию. Принципиально то, что резистентность к гуморальным факторам нативной сыворотки/плазмы может не коррелировать с устойчивостью к сложному комплексу биоактивных компонентов ПОРФТ/PRP, что позволяет рассматривать ее в качестве дополнительного инструмента в борьбе с множественно устойчивыми (МЛУ) бактериями. Антимикробные, иммуномодулирующие и репаративные свойства ПОРФТ/PRP обосновывают актуальность ее изучения в качестве потенциального агента для местной терапии сложных инфекций.

В качестве объектов исследования были выбраны клинические изоляты энтеробактерий, так как известно, что большинство тяжелых инфекций в мире, включая инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, вызываются грамотрицательными микроорганизмами, в том числе относящимися к семейству *Enterobacteriaceae* [33]. Энтеробактерии, в частности *K. pneumoniae*, относятся к группе ESCAPE-патогенов с высоким потенциалом формирования штаммов с множественной устойчивостью к большинству известных антибиотиков [34]. Хотя *E. coli* и не относится к группе ESCAPE-патогенов, однако и для нее характерно развитие множественной устойчивости к антимикробным средствам [35].

Цель работы – комплексная *in vitro* оценка устойчивости клинических изолятов *E. coli* и *K. pneumoniae* к панели стандартных антибиотиков и их одновременной устойчивости к антимикробному действию различных гуморальных сред: нативной плазмы, сыворотки крови и ПОРФТ/PRP.

**Материалы и методы исследования.** Объектами исследования явились 59 клинических изолятов микроорганизмов, хранящихся в рабочей коллекции лаборатории внутрибольничных инфекций Научно-исследовательского института экспериментальной и клинической медицины Белорусского государственного медицинского университета и принадлежащих видам *K. pneumoniae* ( $n = 29$ ), *E. coli* ( $n = 30$ ). Бактерии были изолированы в 2021–2023 гг. от пациентов, проходящих лечение в различных стационарах г. Минска, из образцов крови; мочи; мокроты или лаважной жидкости; мазков или соскобов из полости рта, зева, глотки, уха, ануса; отделяемого из дренажей и ран при количественном посеве на питательные среды. Номера клинических изолятов бактерий изменены и не несут никакой информации о пациентах. Видовую идентификацию бактериальных культур проводили с помощью автоматического анализатора Vitek 2 Compact (BioMérieux, Франция). В качестве типовых тест-культур использовали *E. coli* ATCC 8739, *K. pneumoniae* ATCC 700603.

Бактерии культивировали на питательных средах: триптиказо-соевый бульон (ТСБ) (HiMedia, Индия), триптиказо-соевый агар (ТСА) (HiMedia), бульон Мюллера – Хинтона (HiMedia) при температуре  $+35 \pm 2$  °C в течение 18–24 ч.

Для приготовления инокулюма использовали метод прямого суспендирования колоний в стерильном изотоническом растворе до плотности 0,5 по стандарту мутности МакФарланда, что

соответствует нагрузке  $1-2 \times 10^8$  КОЕ/мл. Далее суспензии микроорганизмов разводили 1 : 10 и 1 : 100 стерильным двукратным бульоном Мюллера – Хинтона ( $1-2 \times 10^7$  и  $1-2 \times 10^6$  КОЕ/мл).

Чувствительность бактериальных изолятов к антибиотикам определяли с помощью микробиологического анализатора Vitek 2 Compact с использованием различных карт для грамотрицательных бактерий.

Антибиотики, к которым была протестирована *E. coli*: аминогликозиды (гентамицин, амикацин), карбапенемы (эртапенем, меропенем, имипенем), комбинация пенициллинов с ингибиторами  $\beta$ -лактамаз (амоксциллин-клавулановая кислота, пиперациллин-тазобактам), пенициллины (ампициллин, пиперациллин), тетрациклины (тетрациклин, миноциклин), глицилциклины (тигекциклин), фторхинолоны (ципрофлоксацин, норфлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин), цефалоспорины (цефотаксим, цефтазидим, цефепим, цефтриаксон), прочие (фосфомицин, триметоприм-сульфаметоксазол).

Антибиотики, к которым была протестирована *K. pneumoniae*: аминогликозиды (гентамицин, амикацин), карбапенемы (эртапенем, меропенем, имипенем), комбинация пенициллинов с ингибиторами  $\beta$ -лактамаз (амоксциллин-клавулановая кислота, пиперациллин-тазобактам, амоксициллин-сульбактам), монобактамы (азтреонам), пенициллины (ампициллин, пиперациллин), тетрациклины (тетрациклин, миноциклин), глицилциклины (тигекциклин), фторхинолоны (ципрофлоксацин, норфлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин), цефалоспорины (цефазолин, цефуроксим, цефтазидим, цефепим, цефтриаксон, цефотаксим), полимиксины (колистин), амфениколы (хлорамфеникол), прочие (триметоприм-сульфаметоксазол, фосфомицин).

По результатам определения чувствительности к антибиотикам все клинические изоляты бактерий были разделены на две фенотипические группы. К первой группе были отнесены чувствительные (S) изоляты, не обладающие приобретенной резистентностью или демонстрирующие резистентность к единичным антибиотикам не более чем двух различных классов. Все остальные изоляты составили вторую группу – бактерии с множественной лекарственной устойчивостью. В данную группу вошли штаммы бактерий со всеми категориями множественной устойчивости: мульти- (MDR), экстремально- (XDR) и панрезистентные (PDR).

Для последующего анализа комбинированной устойчивости бактерий к антибиотикам и сыроворотке/плазме крови и расчета доли клинических изолятов энтеробактерий, устойчивых к конкретному классу антимикробных препаратов, использовали дополнительные критерии. К категории «устойчивый к классу» (например, к карбапенемам, пенициллинам или цефалоспорином) относили только те штаммы, которые продемонстрировали фенотип резистентности ко всем протестированным антибиотикам, представляющим данный класс. В случае выявления чувствительности хотя бы к одному из препаратов класса (например, чувствительность к меропенему при резистентности к имипенему), изолят для целей данного исследования рассматривали как чувствительный к данному классу. В соответствии с этим критерием в дальнейшем вычисляли процент клинических изолятов бактерий, устойчивых к каждому из классов антибиотиков, от общего числа исследованных штаммов.

Чувствительность бактерий к сыроворотке/плазме человеческой крови оценивали методом разведения в жидкой питательной среде с использованием 96 луночных микробиологических планшетов для суспензионных культур. В лунки вносили по 100 мкл бульона Мюллера – Хинтона, содержащего бактериальные клетки в концентрации  $2 \times 10^6$  КОЕ/мл, и 100 мкл плазмы/сыроворотки крови в разведении 1 : 5, 1 : 2,5 и без разведения (конечная концентрация плазмы/сыроворотки – 10, 20 и 50 %). Для оценки антимикробной активности цельной плазмы/сыроворотки крови в лунки, содержащие 180 мкл плазмы/сыроворотки, инокулировали по 20 мкл бактериальной суспензии ( $1 \times 10^7$  КОЕ/мл) (конечная концентрация – 90 %). Планшеты инкубировали при температуре  $35 \pm 2$  °С, через 18–24 ч добавляли по 20 мкл 0,4%-го раствора хлорида 2,3,5-трифенилтетразолия (ТТХ, ВЕКТОН, Россия), термостатировали 1 ч при температуре  $35 \pm 2$  °С. Результаты оценивали визуально по наличию/отсутствию роста. Для последующего определения минимальной бактерицидной концентрации (МБК) плазмы/сыроворотки крови проводили посеvy из лунок без видимого роста бактерий на агаризованную питательную среду.

В качестве отрицательного контроля № 1 использовали лунки, содержащие 100 мкл физраствора и 100 мкл питательной среды (контроль стерильности питательной среды); отрицательного контроля № 2 – лунки, содержащие плазму/сыворотку в конечной концентрации 10, 20, 50 и 90 % (контроль стерильности плазмы/сыворотки крови). В качестве положительного контроля № 1 использовали лунки с 200 мкл бульона Мюллера – Хинтона, содержащего бактериальные клетки в концентрации  $2 \times 10^6$  КОЕ/мл (оценка жизнеспособности бактерий). Фенотипически устойчивыми (R) к сыворотке/плазме крови было принято считать бактерии, для которых были установлены минимальная ингибирующая концентрация (МИК) или МБК >90 % (рост бактерий не ингибируется, и не происходит гибель бактерий в 90 % сыворотке/плазме). Аналогично оценивали антимикробную активность ПОРФТ/PRP.

Для оценки бактерицидных и бактериостатических свойств сыворотки и плазмы крови в отношении типовых культур и клинических изолятов микроорганизмов использовали человеческую сыворотку АВ (IV) и свежезамороженную плазму (СЗП) АВ (IV) из единицы (дозы) крови цельной, обедненной лейкоцитами, карантинизированную (прошедшую карантинное хранение) (РНПЦ трансфузиологии и медицинских технологий, Минск, Республика Беларусь). Закупленные реагенты размораживали и расфасовывали по 10 мл в стерильные пробирки, которые хранили в пределах сроков годности при температуре менее  $-20$  °С не более 6 месяцев. Непосредственно перед постановкой опытов образцы плазмы и сыворотки размораживали и использовали без предварительного нагревания. Все исследования проведены с использованием одной партии сыворотки и плазмы.

За МИК принимали минимальную концентрацию препарата, обеспечивающую подавление видимого роста исследуемого штамма через 18–24 ч воздействия при температуре  $+35 \pm 2$  °С. МБК – концентрация вещества, которая вызывала полную гибель клеток исследуемого штамма бактерий через 24–48 ч инкубирования при температуре  $+35 \pm 2$  °С.

Ввод данных производили с помощью Microsoft Excel 10.0. Статистическую обработку и анализ данных – с помощью статистического пакета R, версия 4.5.

**Результаты и их обсуждение.** На первом этапе исследования была определена чувствительность клинических изолятов *E. coli* и *K. pneumoniae* к антимикробному действию нативной плазмы и сыворотки крови (рис. 1). Общий уровень резистентности бактерий в условиях опыта оказался чрезвычайно высоким: к плазме и/или сыворотке были устойчивы 73,3 % (22/30) изолятов *E. coli* и 82,7 % (24/29) изолятов *K. pneumoniae*. Ключевым и наиболее интересным результатом стало выявление выраженной селективной устойчивости, при которой изоляты бактерий проявляли резистентность только к плазме или только к сыворотке крови. Так, среди *E. coli* 13,3 % штаммов были устойчивы исключительно к сыворотке и 13,3 % – только к плазме. Среди клинических изолятов *K. pneumoniae* 6,9 % штаммов были устойчивы исключительно к сыворотке, в то время как доля изолятов с устойчивостью только к плазме была существенно выше – 31,0 %. Параллельно была установлена и комбинированная (двойная) устойчивость энтеробактерий: 44,8 % штаммов *E. coli* и 46,8 % штаммов *K. pneumoniae* обладали одновременной резистентностью как к сыворотке, так и к плазме.

Типовые культуры бактерий продемонстрировали чувствительность как к сыворотке, так и к плазме. МИК и МБК плазмы и сыворотки крови в отношении *E. coli* ATCC 8739 составили  $\leq 10$  %, в то время как для *K. pneumoniae* ATCC 700603 они находились в диапазоне 50–90 %.

Таким образом, можно заключить, что высокая распространенность адаптивной резистентности к сыворотке/плазме крови среди клинических изолятов *E. coli* и *K. pneumoniae* может указывать на то, что способность уклоняться от эффекторов гуморального врожденного иммунитета является широко распространенным и клинически значимым признаком клинических изолятов энтеробактерий. В ходе анализа полученных данных выявлены три различных профиля устойчивости: двойная (к плазме и сыворотке), избирательная к плазме и избирательная к сыворотке. Значительная часть изолятов энтеробактерий продемонстрировала резистентность исключительно к одному из компонентов, что свидетельствует о независимых механизмах защиты от антимикробных факторов сыворотки и плазмы. Резкий контраст в уровнях устойчивости к сыворотке/плазме крови между клиническими изолятами и типовыми культурами бактерий

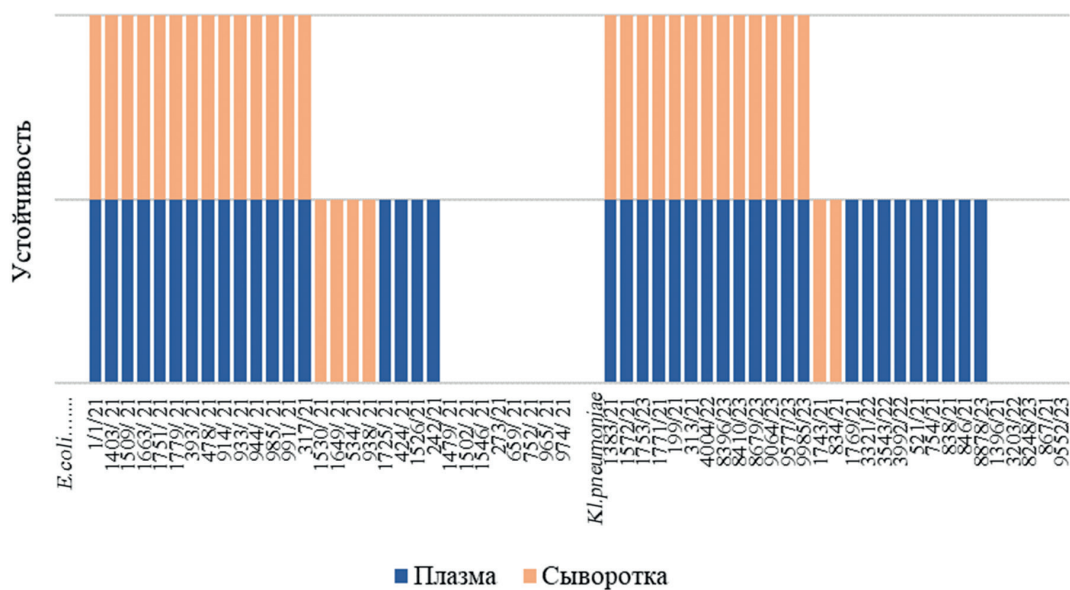


Рис. 1. Устойчивость клинических изолятов энтеробактерий к антимикробным веществам, содержащимся в сыворотке и плазме крови. Данные представлены в виде гистограммы с накоплением, столбиками показано наличие фенотипической устойчивости энтеробактерий

Fig. 1. Resistance of clinical *Enterobacteriaceae* isolates to antimicrobial substances in blood serum and plasma. The data are presented as a stacked bar chart, where the bars indicate the presence of phenotypic bacterial resistance

служит прямым свидетельством тому, что резистентность к бактерицидным факторам крови является селективным преимуществом, приобретаемым бактериями в процессе адаптации к условиям инфекционного процесса и отсутствующим у штаммов, не прошедших такой отбор.

На втором этапе исследования была изучена чувствительность изолятов бактерий к антибиотикам, относящимся к различным классам и воздействующим на разные мишени в бактериальной клетке.

На рис. 2 показаны результаты оценки комбинированной устойчивости энтеробактерий к различным классам антибиотиков. Так, 13,8; 34,5; 27,6 и 6,9 % клинических изолятов *K. pneumoniae* были устойчивы одновременно к 7, 6, 5 и 4 классам антибиотиков соответственно, в то время как только 14,8–22,2 % протестированных изолятов *E. coli* были одновременно устойчивы к 2–4 классам антибиотиков.

Из данных, представленных в табл. 1, видно, что для изученных изолятов *E. coli* спектр резистентности был относительно узким и сконцентрирован на отдельных классах антибиотиков. Максимальная доля устойчивых штаммов наблюдалась к пенициллинам – 77,8 % (21/27). Резистентность к цефалоспорином, сульфаниламидам и фторхинолонам регистрировалась с частотой 44,4 % (12/27), 42,3 % (11/26) и 18,5 % (5/27) соответственно. Важным положительным аспектом является полная сохраненная чувствительность всех изолятов *E. coli* к карбапенемам и аминогликозидам, а также крайне низкий уровень резистентности к защищенным пенициллинам – 3,7 % (1/27).

Клинические изоляты *K. pneumoniae* продемонстрировали экстремально широкий и угрожающий профиль множественной лекарственной устойчивости (табл. 2). Подавляющее большинство штаммов клебсиелл были резистентны к защищенным пенициллинам (79,3 %, 23/29), цефалоспорином (82,1 %, 23/28), фторхинолоном (82,8 %, 24/29) и карбапенемам (72,4 %, 21/29). Частота резистентности к аминогликозидам составила 47,8 % (11/23), а к сульфаниламидам – 50,0 % (13/26). Устойчивость к колистину, одному из последних резервных препаратов, была выявлена у 33,3 % (5/15) протестированных изолятов бактерий.

Следует отметить, что при анализе чувствительности *K. pneumoniae* к пенициллинам (ампициллин) ожидаемо было выявлено, что 88,5 % изолятов бактерий оказались устойчивы к данному классу антибиотиков. Такой уровень резистентности обусловлен природной (хромосомной)

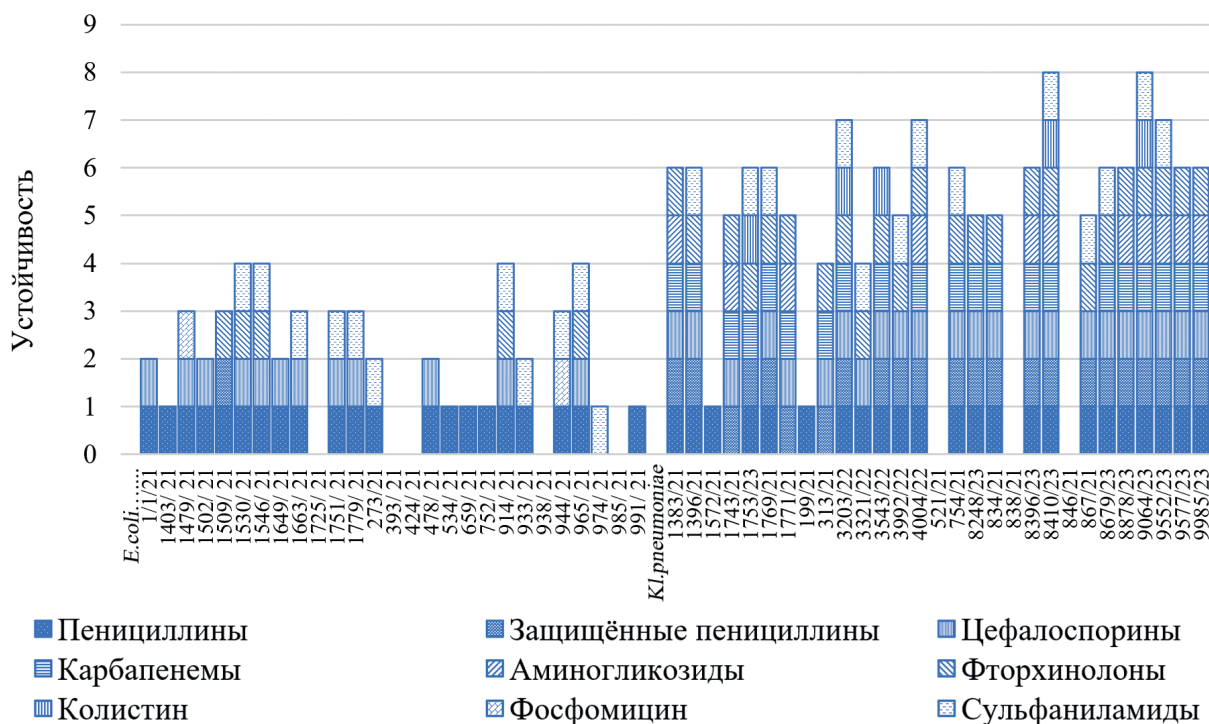


Рис. 2. Комбинированная устойчивость клинических изолятов энтеробактерий к антибиотикам. Данные представлены в виде гистограммы с накоплением, столбиками показано наличие фенотипической устойчивости энтеробактерий

Fig. 2. Combined antibiotic resistance of clinical *Enterobacteriaceae* isolates. The data are presented as a stacked bar chart; the bars indicate the presence of phenotypic resistance in the isolates

Т а б л и ц а 1. Устойчивость клинических изолятов *E. coli* к антибиотикам и плазме/сыворотке крови  
 Table 1. Resistance of clinical isolates of *E. coli* to antibiotics and blood plasma/serum

Антибиотики (АБ)	Абсолютное число (удельный вес, %) устойчивых изолятов <i>E. coli</i>		
	АБ*	АБ и плазма	АБ и сыворотка
Пенициллины	21/27 (77,8)	11/21 (52,4)	14/21 (66,7)
Защищенные пенициллины	1/27 (3,7)	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)
Цефалоспорины	12/27 (44,4)	6/12 (50,0)	8/12 (66,7)
Карбапенемы	0/27 (0)	–	–
Аминогликозиды	0/25 (0)	–	–
Фторхинолоны	5/27 (18,5)	2/5 (40,0)	3/5 (60,0)
Триметоприм-сульфаметоксазол	11/26 (42,3)	6/11 (54,5)	7/11 (63,6)

Примечание. \* – здесь и в табл. 2 к категории устойчивых отнесены изоляты бактерий, продемонстрировавшие резистентность ко всем протестированным антибиотикам определенного класса.

Т а б л и ц а 2. Устойчивость клинических изолятов *K. pneumoniae* к антибиотикам и плазме/сыворотке крови  
 Table 2. Resistance of clinical isolates of *K. pneumoniae* to antibiotics and blood plasma/serum

Антибиотики (АБ)	Абсолютное число (удельный вес, %) устойчивых изолятов <i>K. pneumoniae</i>		
	АБ*	АБ и плазма	АБ и сыворотка
Пенициллины	23/26 (88,5)	17/23 (73,9)	12/23 (52,2)
Защищенные пенициллины	23/29 (79,3)	16/23 (69,6)	13/23 (56,5)
Цефалоспорины	23/28 (82,1)	16/23 (69,6)	12/23 (52,2)
Карбапенемы	21/29 (72,4)	15/21 (71,4)	13/21 (61,9)
Аминогликозиды	11/23 (47,8)	9/11 (81,8)	9/11 (81,8)
Фторхинолоны	24/29 (82,8)	17/24 (70,8)	13/24 (54,2)
Колистин	5/15 (33,3)	4/5 (80,0)	3/5 (60,0)
Триметоприм-сульфаметоксазол	13/26 (50,0)	9/13 (69,2)	5/13 (38,5)

устойчивостью клебсиелл к аминопенициллинам и не является следствием приобретенных механизмов. Тем не менее мы намеренно включили данный класс в анализ для оценки комбинированной устойчивости изолятов клебсиелл к сыворотке/плазме крови в сочетании с антибиотиками, к которым бактерии обладают природной устойчивостью. Кроме того, полученные данные послужили дополнительным внутренним валидационным контролем качества проведения тестирования на чувствительность к антибиотикам.

Проведенный анализ выявил принципиальные различия в спектре и уровне комбинированной лекарственной устойчивости у изученных видов энтеробактерий. Клинические изоляты *K. pneumoniae* продемонстрировали экстремально широкий профиль множественной лекарственной устойчивости. Критически высокой была не только частота резистентности к отдельным классам, но и распространенность штаммов, одновременно устойчивых к 4–7 различным классам антибиотиков (суммарно 82,8 % изолятов). Такой высокий уровень комбинированной резистентности указывает на существование и взаимодействие множественных механизмов устойчивости в популяции клинических изолятов клебсиелл. В противоположность этому протестированные клинические изоляты *E. coli* характеризовались существенно более узким и умеренным спектром устойчивости. Подавляющее большинство штаммов были чувствительны к ключевым антибиотикам, а комбинированная устойчивость ограничивалась, как правило, 2–4 классами антибиотиков.

Таким образом, для последующего анализа комбинированной устойчивости энтеробактерий к гуморальным факторам врожденного иммунитета в качестве модельных объектов были выбраны *K. pneumoniae* – как вид с ярко выраженным, экстремальным фенотипом комбинированной устойчивости к различным классам антибиотиков, представляющий наибольшую клиническую угрозу, и *E. coli* – как вид, не обладающий столь выраженным фенотипом широкой комбинированной антибиотикорезистентности. Такой сравнительный подход позволит проверить гипотезу о возможной взаимосвязи или, напротив, независимости между сложными, сочетанными механизмами устойчивости к антимикробным химиотерапевтическим агентам и способностью бактерий противостоять многофакторному воздействию гуморального иммунитета.

На третьем этапе исследований был проведен сравнительный анализ устойчивости клинических изолятов бактерий к антибиотикам и антимикробным веществам, содержащимся в сыворотке и плазме крови человека (табл. 1, 2).

При оценке комбинированной устойчивости клинических изолятов *E. coli* (табл. 1) было показано, что среди штаммов бактерий, устойчивых к пенициллинам, одновременная устойчивость к плазме зарегистрирована у 52,4 % (11/21) изолятов, а к сыворотке – у 66,7 % (14/21). Устойчивость к цефалоспорином отмечена у 44,4 % *E. coli*, при этом комбинированный фенотип с плазмой наблюдался в 50,0 % (6/12) случаев, а с сывороткой – в 66,7 % (8/12). Среди изолятов бактерий, резистентных к триметоприм-сульфаметоксазолу, доля одновременно устойчивых к плазме составила 54,5 % (6/11), к сыворотке – 63,6 % (7/11). Устойчивость к фторхинолонам выявлена у 18,5 % штаммов *E. coli*, из них 40,0 % (2/5) обладали резистентностью к плазме и 60,0 % (3/5) – к сыворотке. Резистентность к защищенным пенициллинам зафиксирована лишь у одного изолята *E. coli*, который продемонстрировал устойчивость как к плазме, так и к сыворотке. Важно отметить, что все протестированные клинические изоляты *E. coli* сохранили чувствительность к карбапенемам (0/27) и аминогликозидам (0/25), в связи с чем оценка комбинированных фенотипов для данных классов антибиотиков не проводилась.

Анализ комбинированной устойчивости клинических изолятов *K. pneumoniae* (табл. 2) выявил постоянную и отчетливо выраженную закономерность: по большинству классов антибиотиков доля изолятов с одновременной устойчивостью к плазме значительно превышала долю изолятов с устойчивостью к сыворотке. Так, среди штаммов, резистентных к пенициллинам, комбинированная устойчивость с плазмой наблюдалась у 73,9 % (17/23), тогда как с сывороткой – только у 52,2 % (12/23). Для цефалоспоринов соответствующие показатели составили 69,6 % (16/23) и 52,2 % (12/23), для защищенных пенициллинов – 69,6 % (16/23) и 56,5 % (13/23), для фторхинолонов – 70,8 % (17/24) и 54,2 % (13/24), для карбапенемов – 71,4 % (15/21) и 61,9 % (13/21), для колистина – 80,0 % (4/5) и 60,0 % (3/5). Наиболее выраженные различия между устойчивостью к плазме и сыворотке зафиксированы для *K. pneumoniae*, устойчивых к триметоприм-

сульфаметоксазолу – 69,2 и 38,5 % соответственно. Единственным исключением из данной закономерности явились аминогликозиды: частота комбинированной устойчивости с плазмой и сывороткой оказалась одинаковой и составила 81,8 % (9/11).

Проведенный анализ выявил ряд закономерностей, характеризующих взаимосвязь между антибиотикорезистентностью и устойчивостью к гуморальным факторам врожденного иммунитета у клинических изолятов энтеробактерий. Прежде всего обращает на себя внимание гетерогенный и неполный характер данной ассоциации: несмотря на высокие абсолютные показатели комбинированной устойчивости, ни для одного из классов антибиотиков не зарегистрировано 100%-й корреляции с резистентностью к плазме или сыворотке крови. Значительная часть антибиотикорезистентных штаммов как *E. coli*, так и *K. pneumoniae* сохраняла чувствительность к одной либо обоим гуморальным средам, что свидетельствует о независимом формировании соответствующих фенотипов и отсутствии жесткой генетической сцепленности между изучаемыми признаками. Установлены видовые различия комбинированной устойчивости. Так, у клинических изолятов *E. coli* антибиотикорезистентность ассоциирована преимущественно с устойчивостью к бактерицидному действию сыворотки, тогда как у *K. pneumoniae*, напротив, доминирует ассоциация с устойчивостью к плазме. Данное наблюдение демонстрирует принципиальные различия в адаптивных стратегиях изученных видов энтеробактерий. Сыворотка и плазма, несмотря на близкий состав, различаются по спектру цитокинов и факторов свертывания, по доступности для бактериальных клеток тех или иных иммунных эффекторов, что требует дифференцированного подхода в дальнейших исследованиях.

На следующем этапе исследования была оценена чувствительность клинических изолятов *E. coli* и *K. pneumoniae* к антимикробному действию ПОРФТ/PRP. В исследовании использовалась специально сформированная выборка изолятов бактерий: по 9 изолятов каждого вида, отобранных на основе подтвержденной устойчивости к антимикробному действию плазмы и/или сыворотки, что позволило целенаправленно оценить эффективность ПОРФТ/PRP в отношении устойчивых клинических штаммов энтеробактерий.

Из данных, представленных в табл. 3, видно, что ПОРФТ/PRP в условиях опыта демонстрирует выраженный бактериостатический эффект в отношении 88,9 % (8/9) протестированных изолятов *E. coli*: у пяти штаммов (55,6 %) МИК плазмы, обогащенной тромбоцитами, составила 50 %, у трех (33,3 %) – 90 %. Лишь один изолят *E. coli* (933/21) не проявил чувствительности к ПОРФТ/PRP даже на уровне подавления роста (МИК >90 %). Бактерицидная активность ПОРФТ/PRP отсутствовала во всех случаях: значения МБК для 100 % изученных изолятов превышали 90 %.

Таблица 3. Чувствительность клинических изолятов *E. coli* с фенотипом комбинированной устойчивости к антибиотикам и плазме/сыворотке к антимикробному действию ПОРФТ/PRP

Table 3. Susceptibility of clinical *E. coli* isolates with combined resistance to antibiotics and humoral factors to the antimicrobial action of PRP

Штамм	Пенициллины	Защитные пенициллины	Цефалоспорины	Карбапенемы	Аминогликозиды	Фторхинолоны	Нитрофураны	Фосфомицин	Триметоприм-сульфаметоксазол	Плазма	Сыворотка	ПОРФТ/PRP	
												МИК, %	МБК, %
1/1/21	R*	S	R	S	S	S	S	S	S	R	R	90	>90
1509/21	R	R	S	S	S	R	S	S	нд	R	R	90	>90
1663/21	R	S	R	S	S	S	S	S	R	R	R	50	>90
1751/21	R	S	R	S	S	S	S	S	R	R	R	50	>90
1779/21	R	S	R	S	S	S	S	S	R	R	R	50	>90
478/21	R	S	R	S	нд	S	нд	нд	S	R	R	50	>90
933/21	R	S	S	S	S	S	S	S	R	R	R	>90	>90
944/21	R	S	S	S	S	S	S	R	R	R	R	50	>90
991/21	R	S	S	S	S	S	S	нд	S	R	R	50	>90

Примечание. Здесь и в табл. 4\* отмечены устойчивые (R) изоляты бактерий, продемонстрировавшие резистентность ко всем протестированным антибиотикам определенного класса; нд – нет данных.

При изучении антимикробного потенциала ПОРФТ/PRP в отношении клинических изолятов *K. pneumoniae* с фенотипом множественной лекарственной устойчивости также были получены результаты, демонстрирующие выраженный бактериостатический эффект плазмы, обогащенной тромбоцитами (табл. 4). Значения МИК составили 90 % для восьми штаммов (88,9 %) и 50 % – для одного изолята (1509/21). Таким образом, ни у одного из протестированных штаммов МИК не превысила 90 %. В то время как значения МБК для 100 % изолятов *K. pneumoniae* превышали 90 %, что свидетельствует о невозможности достижения гибели бактериальной популяции.

Таблица 4. Чувствительность клинических изолятов *K. pneumoniae* с фенотипом комбинированной устойчивости к антибиотикам и плазме/сыворотке к антимикробному действию ПОРФТ/PRP

Table 4. Susceptibility of clinical *K. pneumoniae* isolates with combined resistance to antibiotics and humoral factors to the antimicrobial action of PRP

Штамм	Пенициллины	Защитные пенициллины	Цефалоспорины	Карбапенемы	Аминогликозиды	Фторхинолоны	Полимиксины	Триметоприм-сульфаметоксазол	Плазма	Сыворотка	ПОРФТ/PRP	
											МИК, %	МБК, %
1/1/21	R*	R	R	R	R	R	нд	S	R	R	90	>90
1509/21	R	S	S	S	S	S	нд	S	R	R	50	>90
1663/21	нд	R	R	R	нд	R	нд	S	R	R	90	>90
1751/21	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	90	>90
1779/21	S	S	S	S	нд	S	нд	нд	R	S	90	>90
478/21	R	R	R	R	R	R	S	S	R	R	90	>90
933/21	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	90	>90
944/21	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	90	>90
991/21	R	R	R	R	R	R	S	S	R	R	90	>90

Полученные нами результаты согласуются с результатами других исследований, в которых отмечается способность плазмы, обогащенной тромбоцитами, подавлять рост клинических изолятов бактерий, включая штаммы с фенотипом множественной лекарственной устойчивости [27–32]. Но если в нашем случае бактериостатическая активность определялась после 20–24 ч культивирования, то в большинстве случаев она достигала пика на 1–5-м часах инкубации и не наблюдалась на 24-м часу [27, 28]. Следует отметить, что в ряде статей сообщается об бактерицидном эффекте плазмы, обогащенной тромбоцитами [29, 36, 37]. Анализ научной литературы показывает, что антимикробная эффективность ПОРФТ/PRP не является универсальной и варьируется в зависимости от вида бактерий. Ключевым ограничением является отсутствие стандартизированных протоколов приготовления, ведущее к значительной вариабельности концентрации тромбоцитов, лейкоцитов и антимикробных факторов в конечном препарате, что напрямую влияет на воспроизводимость результатов.

## Выводы

1. В результате проведенного исследования установлено, что клинические изоляты *E. coli* и *K. pneumoniae* характеризуются высоким уровнем устойчивости к антимикробному действию нативной плазмы и сыворотки крови (73,3 и 82,7 % соответственно). Принципиально важным результатом явилось выявление трех фенотипических профилей устойчивости: двойной (одновременная резистентность к плазме и сыворотке), селективной устойчивости к плазме и селективной устойчивости к сыворотке, что свидетельствует о независимых механизмах защиты бактерий от различных компонентов гуморального иммунитета. Выраженный контраст между клиническими и типовыми штаммами бактерий подтверждает, что устойчивость к сыворотке и плазме является адаптивным признаком, приобретаемым в ходе инфекционного процесса и представляющим клинически значимое селективное преимущество.

2. Сравнительный анализ комбинированной устойчивости энтеробактерий к антибиотикам и гуморальным факторам врожденного иммунитета, содержащимся в сыворотке и плазме крови, выявил видоспецифичные паттерны ассоциаций. У клинических изолятов *E. coli* устойчивость к антибиотикам значимо чаще сочеталась с резистентностью к сыворотке, чем к плазме. Напротив, у *K. pneumoniae* антибиотикорезистентность была преимущественно ассоциирована с устойчивостью к плазме. При этом ни для одного класса антибиотиков не наблюдалось полной (100%-й) прямой корреляции, что свидетельствует о независимом формировании механизмов резистентности к антибиотикам и гуморальным факторам.

3. ПОРФТ/PRP продемонстрировала выраженный бактериостатический эффект в отношении 100 % клинических изолятов *K. pneumoniae* и 88,9 % изолятов *E. coli*, однако бактерицидная активность отсутствовала во всех случаях. Принципиально важно, что ПОРФТ/PRP проявила бактериостатическое действие в отношении штаммов бактерий, исходно устойчивых к нативной плазме и сыворотке, что свидетельствует о способности тромбоцитарных факторов преодолеть отдельные механизмы резистентности к гуморальному иммунитету.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Благодарности.** Исследования финансировались Министерством здравоохранения Республики Беларусь в рамках задания «Изучение *in vitro* взаимодействия антимикробных средств и гуморальных факторов врожденного иммунитета» Государственной программы научных исследований 4 «Трансляционная медицина» подпрограммы 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской науки» (2021–2025 гг.) (рег. № 20240462).

**Acknowledgements.** The research was funded by the Ministry of Health of the Republic of Belarus within the framework of the project “*In vitro* study of the interaction of antimicrobial agents and humoral factors of innate immunity”, State Research Program 4 “Translational Medicine”, subprogram 4.2 “Fundamental Aspects of Medical Science” (2021–2025) (reg. No. 20240462).

### Список использованных источников

1. Nasrollahian, S. A review of the mechanisms that confer antibiotic resistance in pathotypes of *E. coli* / S. Nasrollahian, J. P. Graham, M. Halaji // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2024. – Vol. 14. – Art. 1387497. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1387497>
2. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* capsular types, antibiotic resistance and virulence factors in China: a longitudinal, multi-centre study / F. Hu, Y. Pan, H. Li [et al.] // *Nature Microbiology*. – 2024. – Vol. 9, N 3. – P. 814–829. <https://doi.org/10.1038/s41564-024-01612-1>
3. Antibiotic resistance rates in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* strains: A systematic review and meta-analysis / M. Beig, S. Aghamohammad, N. Majidzadeh [et al.] // *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. – 2024. – Vol. 38. – P. 376–388. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2024.06.018>
4. Биологические свойства и антибиотикорезистентность *Klebsiella pneumoniae* и её роль в этиологической структуре возбудителей внебольничных пневмоний / А. С. Анисимова, Н. В. Павлович, Н. В. Аронова [и др.] // *Антибиотики и химиотерапия*. – 2023. – Т. 68, № 5–6. – С. 11–18.
5. The evolution of colistin resistance increases bacterial resistance to host antimicrobial peptides and virulence / P. K. Jangir, L. Ogunlana, P. Szili [et al.] // *eLife*. – 2023. – Vol. 12. – Art. e84395. <https://doi.org/10.7554/eLife.84395>
6. Antimicrobial peptides (AMPs): Ancient compounds that represent novel weapons in the fight against bacteria / J. M. Ageitos, A. Sánchez-Pérez, P. Calo-Mata T. G. Villa // *Biochemical Pharmacology*. – 2017. – Vol. 133. – P. 117–138. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.09.018>
7. The neutralizing effect of heparin on blood-derived antimicrobial compounds: impact on antibacterial activity and inflammatory response / D. Cont, S. Harm, C. Schildböck [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2024. – Vol. 15. – Art. 1373255. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1373255>
8. Антимикробная активность сыворотки крови и её взаимосвязь с показателями общего клинического анализа крови / А. М. Иксанова, И. М. Ожован, В. Г. Арзуманян [и др.] // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2023. – Т. 68, № 7. – С. 395–400.
9. Antimicrobial Peptides – Mechanisms of Action, Antimicrobial Effects and Clinical Applications / J. Talapko, T. Meštrović, M. Juzbašić [et al.] // *Antibiotics*. – 2022. – Vol. 11, N 10. – Art. 1417. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11101417>
10. Antimicrobial Effect of Platelet Rich Plasma and Platelet Gel against *Staphylococcus aureus* Isolated from Surgical Site Infections: An *In Vitro* Study / A. A. Hasan, A. Heiba, L. Metwally [et al.] // *Egyptian Journal of Medical Microbiology*. – 2019. – Vol. 28, N 2. – P. 113–120. <https://doi.org/10.21608/ejmm.2019.282704>
11. Virulence Factors of *Pseudomonas Aeruginosa* and Antivirulence Strategies to Combat Its Drug Resistance / Ch. Liao, X. Huang, Q. Wang [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2022. – Vol. 12. – Art. 926758. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.926758>

12. Miajlovic, H. Bacterial self-defence: how *Escherichia coli* evades serum killing / H. Miajlovic, S. G. Smith // FEMS Microbiology Letters. – 2014. – Vol. 354, N 1. – P. 1–9. <https://doi.org/10.1111/1574-6968.12419>
13. Fleitas, O. Induced Bacterial Cross-Resistance toward Host Antimicrobial Peptides: A Worrying Phenomenon / O. Fleitas, O. L. Franco // Frontiers in Microbiology. – 2016. – Vol. 7. – Art. 381. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00381>
14. Andersson, D. I. Mechanisms and consequences of bacterial resistance to antimicrobial peptides / D. I. Andersson, D. Hughes, J. Z. Kubicek-Sutherland // Drug Resistance Updates. – 2016. – Vol. 26. – P. 43–57. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2016.04.002>
15. Microbial evasion of the complement system: a continuous and evolving story / M. T. Heggi, H. T. N. El-Din, D. I. Morisy [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2024. – Vol. 14. – Art. 1281096. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1281096>
16. Adherence ability and serum resistance of different hospital clusters of *Acinetobacter baumannii* / A. P. Uber, G. F. Viana, F. G. Lodi [et al.] // Letters in Applied Microbiology. – 2021. – Vol. 73, N 2. – P. 132–138. <https://doi.org/10.1111/lam.13484>
17. Transcriptomic Basis of Serum Resistance and Virulence Related Traits in XDR *P. aeruginosa* Evolved Under Antibiotic Pressure in a Morbidostat Device / M. Javed, S. Sajjad ur Rahman, S. Tabassum [et al.] // Frontiers in Microbiology. – 2021. – Vol. 11. – Art. 619542. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.619542>
18. Serum susceptibility of *Escherichia coli* and its association with patient clinical outcomes / O. Poteete, P. Cox, F. Ruffin [et al.] // PLoS ONE. – 2024. – Vol. 19, N 7. – Art. e0307968. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0307968>
19. Biedzka-Sarek, M. Role of YadA, Ail, and Lipopolysaccharide in Serum Resistance of *Yersinia enterocolitica* Serotype O:3 / M. Biedzka-Sarek, R. Venho, M. Skurnik // Infection and Immunity. – 2005. – Vol. 73, N 4. – P. 2232–2244. <https://doi.org/10.1128/IAI.73.4.2232-2244.2005>
20. Patterns of cross-resistance and collateral sensitivity between clinical antibiotics and natural antimicrobials / A. Colclough, J. Corander, S. K. Sheppard [et al.] // Evolutionary Applications. – 2019. – Vol. 12, N 5. – P. 878–887. <https://doi.org/10.1111/eva.12762>
21. Metal Resistance and Its Association With Antibiotic Resistance / C. Pal, K. Asiani, S. Arya [et al.] // Advances in Microbial Physiology. – 2017. – Vol. 70. – P. 261–313. <https://doi.org/10.1016/bs.ampbs.2017.02.001>
22. Reygaert, W. C. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria / W. C. Reygaert // AIMS Microbiology. – 2018. – Vol. 4, N 3. – P. 482–501. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2018.3.482>
23. *In Vitro* Cross-Resistance to Daptomycin and Host Defense Cationic Antimicrobial Peptides in Clinical Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates / N. N. Mishra, J. McKinnell, M. R. Yeaman [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2011. – Vol. 55, N 9. – P. 4012–4018. <https://doi.org/10.1128/AAC.00223-11>
24. Mechanisms Protecting *Acinetobacter baumannii* against Multiple Stresses Triggered by the Host Immune Response, Antibiotics and Outside-Host Environment / S. Monem, B. Furmanek-Blaszk, A. Łupkowska [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21, N 15. – Art. 5498. <https://doi.org/10.3390/ijms21155498>
25. Antibiotics and Innate Immunity: A Cooperative Effort Toward the Successful Treatment of Infections / A. D. Berti, E. Theisen, J.-D. Sauer [et al.] // Open Forum Infectious Diseases. – 2020. – Vol. 7, N 8. – Art. ofaa302. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa302>
26. Improved in vitro evaluation of novel antimicrobials: potential synergy between human plasma and antibacterial peptidomimetics, AMPs and antibiotics against human pathogenic bacteria / L. Citterio, H. Franzyk, Y. Palarasah [et al.] // Research in Microbiology. – 2016. – Vol. 167, N 2. – P. 72–82. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2015.10.002>
27. Platelet-rich plasma as a potential antimicrobial agent against multidrug resistant bacteria in diabetic foot infections / E. Aboelsaad, S. Moustafa, A. Amine [et al.] // Scientific Reports. – 2025. – Vol. 15, N 1. – Art. 15145. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-97418-0>
28. Antibacterial and antibiofilm activity of platelet-rich plasma under different activation conditions against multidrug-resistant MRSA isolated from human skin abscesses / A. S. Abdelgeliel, W. F. Sayed, W. M. Salem, F. S. Hassan // BMC Biotechnology. – 2025. – Vol. 25, N 1. – Art. 137. <https://doi.org/10.1186/s12896-025-01078-x>
29. Antimicrobial Effects of Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin: A Scoping Review / C. L. Karan, M. Jeyaraman, N. Jeyaraman [et al.] // Cureus. – 2023. – Vol. 15, N 12. – Art. e51360. <https://doi.org/10.7759/cureus.51360>
30. Antibacterial Activity of Leukocyte- and Platelet-Rich Plasma: An *In Vitro* Study / A. Cieślík Bielecka, T. Bold, G. Ziółkowski [et al.] // BioMed Research International. – 2018. – Vol. 2018. – Art. 9471723. <https://doi.org/10.1155/2018/9471723>
31. Platelet-rich plasma plays an antibacterial, anti-inflammatory and cell proliferation promoting role in an in vitro model for diabetic infected wounds / T. Li, Y. Ma, M. Wang [et al.] // Infection and Drug Resistance. – 2019. – Vol. 12. – P. 297–309. <https://doi.org/10.2147/idr.s186651>
32. An evaluation of the bacteriostatic effect of platelet-rich plasma / O. J. Smith, A. Wicaksana, D. Davidson [et al.] // International Wound Journal. – 2021. – Vol. 18, N 4. – P. 448–456. <https://doi.org/10.1111/iwj.13545>
33. Нозокомиальные инфекции, вызванные бактериями семейства *Enterobacteriaceae*, в онкологической клинике / Н. В. Дмитриева, В. В. Агинова, И. Н. Петухова [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 36–42.
34. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: challenges for treatment, prevention and infection control / M. Bassetti, E. Righi, A. Carnelutti [et al.] // Expert Review of Anti-infective Therapy. – 2018. – Vol. 16, N 10. – P. 749–761. <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1522249>
35. High prevalence of multiple antibiotic resistance in clinical *E. coli* isolates from Bangladesh and prediction of molecular resistance determinants using WGS of an XDR isolate / P. Jain, A. K. Bepari, P. K. Sen [et al.] // Scientific Reports. – 2021. – Vol. 11, N 1. – Art. 22859. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02251-w>

36. Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Tissue Infection: Preparation and Clinical Evaluation / W. Zhang, Y. Guo, M. Kuss [et al.] // *Tissue Engineering Part B: Reviews*. – 2019. – Vol. 25, N 3. – P. 225–236. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2018.0309>

37. Platelet-rich plasma lysate displays antibiofilm properties and restores antimicrobial activity against synovial fluid biofilms *in vitro* / J. M. Gilbertie, T. P. Schaer, A. G. Schubert [et al.] // *Journal of Orthopaedic Research*. – 2020. – Vol. 38, N 6. – P. 1365–1374. <https://doi.org/10.1002/jor.24584>

## References

- Nasrollahian S., Graham J. P., Halaji M. A review of the mechanisms that confer antibiotic resistance in pathotypes of *E. coli*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2024, vol. 14, art. 1387497. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1387497>
- Hu F., Pan Y., Li H., Han R., Liu X., Ma R. [et al.]. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* capsular types, antibiotic resistance and virulence factors in China: a longitudinal, multi-centre study. *Nature Microbiology*, 2024, vol. 9, no. 3, pp. 814–829. <https://doi.org/10.1038/s41564-024-01612-1>
- Beig M., Aghamohammad S., Majidzadeh N., Majidzadeh N., Asforooshani M. K., Rezaie N., Abed S., Hajagha E., Khiavi G., Sholeh M. Antibiotic resistance rates in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* strains: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 2024, vol. 38, pp. 376–388. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2024.06.018>
- Anisimova A. S., Pavlovich N. V., Aronova N. V., Tsymbalistova M. V., Gudueva E. N., Pasyukova N. I., Teplyakova E. D., Noskov A. K. Biological properties and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* and its role in the etiological structure of community-acquired pneumonia pathogens. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*, 2023, vol. 68, no. 5–6, pp. 11–18 (in Russian).
- Jangir P. K., Ogunlana L., Szili P., Czikkely M., Shaw L. P., Stevens E. J., Yu Y., Yang Q., Wang Y., Pál C., Walsh T. R., MacLean C. R. The evolution of colistin resistance increases bacterial resistance to host antimicrobial peptides and virulence. *eLife*, 2023, vol. 12, art. e84395. <https://doi.org/10.7554/eLife.84395>
- Ageitos J. M., Sánchez-Pérez A., Calo-Mata P., Villa T. G. Antimicrobial peptides (AMPs): Ancient compounds that represent novel weapons in the fight against bacteria. *Biochemical Pharmacology*, 2017, vol. 133, pp. 117–138. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.09.018>
- Cont D., Harm S., Schildböck C., Kolm C., Kirschner A. K. T., Farnleitner A. H., Pilecky M., Zottl J., Hartmann J., Weber V. The neutralizing effect of heparin on blood-derived antimicrobial compounds: impact on antibacterial activity and inflammatory response. *Frontiers in Immunology*, 2024, vol. 15, art. 1373255. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1373255>
- Iksanova A. M., Ozhovan I. M., Arzumanyan V. G., Kolyganova T. I., Samoilkov P. V., Konanykhina S. Yu., Mironov A. Yu. Serum antimicrobial activity and its relationship with parameters of clinical blood analysis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, 2023, vol. 68, no. 7, pp. 395–400 (in Russian).
- Talapko J., Meštrović T., Juzbašić M., Tomas M., Erić S., Aleksijević L. H., Bekić S., Schwarz D., Matić S., Neuberg M., Škrlec I. Antimicrobial Peptides-Mechanisms of Action, Antimicrobial Effects and Clinical Applications. *Antibiotics (Basel)*, 2022, vol. 11, no. 10, art. 1417. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11101417>
- Hasan A. A., Heiba A. A., Metwally L., Kishk R. M., Kamel N. Antimicrobial Effect of Platelet Rich Plasma and Platelet Gel against *Staphylococcus aureus* Isolated from Surgical Site Infections: An *In Vitro* Study. *Egyptian Journal of Medical Microbiology*, 2019, vol. 28, no. 2, pp. 113–120. <https://doi.org/10.21608/ejmm.2019.282704>
- Liao Ch., Huang X., Wang Q., Yao D., Lu W. Virulence Factors of *Pseudomonas Aeruginosa* and Antivirulence Strategies to Combat Its Drug Resistance. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2022, vol. 12, art. 926758. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.926758>
- Miajlovic H., Smith S. G. Bacterial self-defence: how *Escherichia coli* evades serum killing. *FEMS Microbiology Letters*, 2014, vol. 354, no. 1, pp. 1–9. <https://doi.org/10.1111/1574-6968.12419>
- Fleitas O., Franco O. L. Induced Bacterial Cross-Resistance toward Host Antimicrobial Peptides: A Worrying Phenomenon. *Frontiers in Microbiology*, 2016, vol. 7, art. 381. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00381>
- Andersson D. I., Hughes D., Kubicek-Sutherland J. Z. Mechanisms and consequences of bacterial resistance to antimicrobial peptides. *Drug Resistance Updates*, 2016, vol. 26, pp. 43–57. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2016.04.002>
- Heggi M. T., El-Din H. T. N., Morsy D. I., Abdelaziz N. I., Attia A. S. Microbial evasion of the complement system: a continuous and evolving story. *Frontiers in Immunology*, 2024, vol. 14, art. 1281096. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1281096>
- Uber A. P., Viana G. F., Lodi F. G., Szczerepa M. M. A., Carrara-Marroni F. E., Gimenes F., Nishiyama S. A. B., Tognim M. C. B. Adherence ability and serum resistance of different hospital clusters of *Acinetobacter baumannii*. *Letters in Applied Microbiology*, 2021, vol. 73, no. 2, pp. 132–138. <https://doi.org/10.1111/lam.13484>
- Javed M., Sajjad ur Rahman S., Tabassum S., Delaune A., Morrison D., Habib Z., Ishaq M., Bester R., Lindsey W. C., LeBouf R. F. [et al.]. Transcriptomic Basis of Serum Resistance and Virulence Related Traits in XDR *P. aeruginosa* Evolved Under Antibiotic Pressure in a Morbidostat Device. *Frontiers in Microbiology*, 2021, vol. 11, art. 619542. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.619542>
- Poteete O., Cox P., Ruffin F., Sutton G., Brinkac L., Clarke T. H., Fouts D. E., Fowler V. G., Thaden J. T. Serum susceptibility of *Escherichia coli* and its association with patient clinical outcomes. *PLoS ONE*, 2024, vol. 19, no. 7, art. e0307968. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0307968>

19. Biedzka-Sarek M., Venho R., Skurnik M. Role of YadA, Ail, and Lipopolysaccharide in Serum Resistance of *Yersinia enterocolitica* Serotype O:3. *Infection and Immunity*, 2005, vol. 73, no. 4, pp. 2232–2244. <https://doi.org/10.1128/IAI.73.4.2232-2244.2005>
20. Colclough A., Corander J., Sheppard S. K., Bayliss S. C., Vos M. Patterns of cross-resistance and collateral sensitivity between clinical antibiotics and natural antimicrobials. *Evolutionary Applications*, 2019, vol. 12, no. 5, pp. 878–887. <https://doi.org/10.1111/eva.12762>
21. Pal C., Asiani K., Arya S., Rensing C., Stekel D. J., Larsson D. G. J., Hobman J. L. Metal Resistance and Its Association With Antibiotic Resistance. *Advances in Microbial Physiology*, 2017, vol. 70, pp. 261–313. <https://doi.org/10.1016/bs.ampbs.2017.02.001>
22. Reygaert W. C. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiology*, 2018, vol. 4, no. 3, pp. 482–501. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2018.3.482>
23. Mishra N. N., McKinnell J., Yeaman M. R., Rubio A., Nast C. C., Chen L., Kreiswirth B. N., Bayer A. S. *In Vitro* Cross-Resistance to Daptomycin and Host Defense Cationic Antimicrobial Peptides in Clinical Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2011, vol. 55, no. 9, pp. 4012–4018. <https://doi.org/10.1128/AAC.00223-11>
24. Monem S., Furmanek-Blaszczak B., Łupkowska A., Kuczyńska-Wiśnik D., Stojowska-Swędryńska K., Laskowska E. Mechanisms Protecting *Acinetobacter baumannii* against Multiple Stresses Triggered by the Host Immune Response, Antibiotics and Outside-Host Environment. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, vol. 21, no. 15, art. 5498. <https://doi.org/10.3390/ijms21155498>
25. Berti A. D., Theisen E., Sauer J.-D., Nonejuie P., Olson J., Pogliano J. [et al.]. Antibiotics and Innate Immunity: A Cooperative Effort Toward the Successful Treatment of Infections. *Open Forum Infectious Diseases*, 2020, vol. 7, no. 8, art. ofaa302. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa302>
26. Citterio L., Franzzyk H., Palarasah Y., Andersen T. E., Mateiu R. V., Gram L. Improved in vitro evaluation of novel antimicrobials: potential synergy between human plasma and antibacterial peptidomimetics, AMPs and antibiotics against human pathogenic bacteria. *Research in Microbiology*, 2016, vol. 167, no. 2, pp. 72–82. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2015.10.002>
27. Aboelsaad E., Moustafa S., Amine A., Deghady A., El-Attar L. Platelet-rich plasma as a potential antimicrobial agent against multidrug resistant bacteria in diabetic foot infections. *Scientific Reports*, 2025, vol. 15, no. 1, art. 15145. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-97418-0>
28. Abdelgelil A. S., Sayed W. F., Salem W. M., Hassan F. S. Antibacterial and antibiofilm activity of platelet-rich plasma under different activation conditions against multidrug-resistant MRSA isolated from human skin abscesses. *BMC Biotechnology*, 2025, vol. 25, no. 1, art. 137. <https://doi.org/10.1186/s12896-025-01078-x>
29. Karan C. L., Jeyaraman M., Jeyaraman N., Ramasubramanian S., Khanna M., Yadav S. Antimicrobial Effects of Platelet Rich Plasma and Platelet Rich Fibrin: A Scoping Review. *Cureus*, 2023, vol. 15, no. 12, art. e51360. <https://doi.org/10.7759/cureus.51360>
30. Cieślak Bielecka A., Bold T., Ziółkowski G., Pierchała M., Królikowska A., Reichert P. Antibacterial Activity of Leukocyte- and Platelet-Rich Plasma: An *In Vitro* Study. *BioMed Research International*, 2018, vol. 2018, art. 9471723. <https://doi.org/10.1155/2018/9471723>
31. Li T., Ma Y., Wang M., Wang T., Wei J., Ren R., He M., Wang G., Boey J., Armstrong D. G., Deng W., Chen B. Platelet-rich plasma plays an antibacterial, anti-inflammatory and cell proliferation promoting role in an in vitro model for diabetic infected wounds. *Infection and Drug Resistance*, 2019, vol. 12, pp. 297–309. <https://doi.org/10.2147/IDR.S186651>
32. Smith O. J., Wicaksana A., Davidson D., Spratt D., Mosahebi A. An evaluation of the bacteriostatic effect of platelet-rich plasma. *International Wound Journal*, 2021, vol. 18, no. 4, pp. 448–456. <https://doi.org/10.1111/iwj.13545>
33. Dmitrieva N. V., Aginova V. V., Petukhova I. N., Grigor'evskaya Z. V., Dmitrieva A. I., Bagirova N. S., Tereshchenko I. V., Khmaladze E. N. Nosocomial infections caused by bacteria of *Enterobacteriaceae* family in cancer clinic. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal* [Siberian Journal of Oncology], 2019, vol. 18, no. 1, pp. 36–42 (in Russian).
34. Bassetti M., Righi E., Carnelutti A., Graziano E., Russo A. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: challenges for treatment, prevention and infection control. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 2018, vol. 16, no. 10, pp. 749–761. <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1522249>
35. Jain P., Bepari A. K., Sen P. K., Rafe T., Imtiaz R., Hossain M., Reza H. M. High prevalence of multiple antibiotic resistance in clinical *E. coli* isolates from Bangladesh and prediction of molecular resistance determinants using WGS of an XDR isolate. *Scientific Reports*, 2021, vol. 11, no. 1, art. 22859. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02251-w>
36. Zhang W., Guo Y., Kuss M., Shi W., Aldrich A. L., Untrauer J., Kielian T., Duan B. Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Tissue Infection: Preparation and Clinical Evaluation. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, 2019, vol. 25, no. 3, pp. 225–236. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2018.0309>
37. Gilbertie J. M., Schaer T. P., Schubert A. G., Jacob M. E., Menegatti S., Lavoie R. A., Schnabel L. V. Platelet-rich plasma lysate displays antibiofilm properties and restores antimicrobial activity against synovial fluid biofilms *in vitro*. *Journal of Orthopaedic Research*, 2020, vol. 38, no. 6, pp. 1365–1374. <https://doi.org/10.1002/jor.24584>

### Информация об авторах

*Циркунова Жанна Федоровна* – канд. биол. наук, доцент, заведующий лабораторией. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220083, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: tsyrkunova@list.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2095-2378>

*Потапнев Михаил Петрович* – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220083, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: mpotapnev@yandex.by. <https://orcid.org/0000-0002-6805-1782>

*Красько Ольга Владимировна* – канд. техн. наук, доцент, вед. науч. сотрудник. Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси (ул. Сурганова, 6, 220012, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: krasko@newman.bas-net.by. <https://orcid.org/0000-0002-4150-282X>

*Филонюк Василий Алексеевич* – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья (ул. Казинца, 50, 220108, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: filonuk.vasily@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0002-5617-6593>

### Information about the authors

*Zhanna F. Tsyrukunova* – Ph. D. (Biol.), Associate Professor, Head of the Laboratory. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinsky Ave., 220083, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tsyrkunova@list.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2095-2378>

*Michael P. Potapnev* – D. Sc. (Med.), Professor, Chief Researcher. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinsky Ave., 220083, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mpotapnev@yandex.by. <https://orcid.org/0000-0002-6805-1782>

*Olga V. Krasko* – Ph. D. (Eng.), Associate Professor, Leading Researcher. United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus (6, Surganov Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: krasko@newman.bas-net.by. <https://orcid.org/0000-0002-4150-282X>

*Vasily A. Filanyuk* – D. Sc. (Med.), Professor, Chief Researcher. Republican Center for Hygiene, Epidemiology, and Public Health (50, Kazintsa Str., 220108, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: filonuk.vasily@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0002-5617-6593>

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.24-006.6-018-07

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-2-140-146>

Поступила в редакцию 27.10.2025

Received 27.10.2025

**С. Ю. Смирнов, А. В. Медведь, А. М. Пашкевич, С. Н. Пивоварчик, Т. Г. Вахомчик,  
П. Е. Короткевич, Е. И. Субоч, А. С. Портянко**

*Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени  
Н. Н. Александрова, аг. Лесной, Минский район, Республика Беларусь*

## **ОЦЕНКА УРОВНЯ ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ ОПУХОЛЕВОЙ ДНК И ЦИТОКИНОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЁГКОГО ПОСЛЕ ЛОКАЛЬНОГО ОБЛУЧЕНИЯ ОПУХОЛЕВОГО ОЧАГА**

**Аннотация.** Жидкостная биопсия является перспективным методом неинвазивной диагностики у онкологических пациентов. Однако в связи с крайне низкой концентрацией свободной циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК), особенно минорных клонов, для ее детекции необходимо использование целого комплекса высокотехнологичных методов. Индукция выброса цоДНК в кровоток с помощью облучения опухолевых очагов может улучшить показатели диагностической чувствительности цоДНК-тестов у пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого (НМРЛ). В то же время системное воспаление и уровни провоспалительных цитокинов в организме могут влиять на концентрацию свободной циркулирующей ДНК в определенные временные промежутки после лучевого воздействия. Согласно полученным нами данным локальное облучение опухолевых очагов приводит к повышению уровня цоДНК, достигая своего максимума спустя 48 ч. Обнаружено наличие статистически значимых различий в частотах встречаемости максимальных и минимальных концентраций цитокинов IL-15, IL-4, IL-1ra и VEGF в серийных образцах плазмы крови пациентов с НМРЛ в зависимости от уровня цоДНК.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак лёгкого, цоДНК, цитокины, цифровая капельная ПЦР, VEGF

**Для цитирования:** Оценка уровня циркулирующей опухолевой ДНК и цитокинов в плазме крови у пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого после локального облучения опухолевого очага / С. Ю. Смирнов, А. В. Медведь, А. М. Пашкевич [и др.] // Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2026. – Т. 23, № 2. – С. 140–146. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-2-140-146>

**Siarhei Yu. Smirnou, Antonina V. Miadzvedz, Anastasia M. Pashkevich, Siarhei N. Pivavarchyk,  
Tatsiana G. Vakhomchyk, Pavel E. Karatkevich, Helen I. Subach, Anna S. Portyanko**

*N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Lesnoy, Minsk Region, Republic of Belarus*

## **ASSESSMENT OF CIRCULATING TUMOR DNA AND CYTOKINE LEVELS IN PLASMA OF PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER AFTER LOCAL IRRADIATION OF THE TUMOR SITE**

**Abstract.** Liquid biopsy is a promising method for non-invasive diagnosis in oncological patients. However, due to the extremely low concentration of free circulating tumor DNA (ctDNA), especially minor clones, the detection requires the use of a comprehensive set of high-tech methods. The induction of the release of ctDNA into the bloodstream through tumor irradiation may improve the diagnostic sensitivity of ctDNA-tests in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). At the same time, systemic inflammation and the levels of pro-inflammatory cytokines within the body can exert influence on the concentration of free circulating DNA at certain time points after irradiation.

According to our data, local irradiation of tumor sites leads to an increase in ctDNA levels, reaching a maximum after 48 hours. The presence of statistically significant differences in the frequencies of maximum and minimum concentrations of cytokines IL-15, IL-4, IL-1ra, and VEGF was observed in serial blood plasma samples from patients with NSCLC, depending on the level of ctDNA.

**Keywords:** non-small cell lung cancer, ctDNA, cytokines, digital droplet PCR, VEGF

**For citation:** Smirnou S. Yu., Miadzvedz A. V., Pashkevich A. M., Pivavarchyk S. N., Vakhomchyk T. G., Karatkevich P. E., Subach H. I., Portyanko A. S. Assessment of circulating tumor DNA and cytokine levels in plasma of patients with non-small cell lung cancer after local irradiation of the tumor site. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2026, vol. 23, no. 2, pp. 140–146 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-2-140-146>

**Введение.** Рак лёгкого занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в мире. В 2022 г. было диагностировано 2 480 675 новых случаев заболеваемости и 1 817 469 смертей от рака лёгкого [1].

Согласно рекомендациям Международной ассоциации по изучению рака лёгкого (International Society for the Study of Lung Cancer, IASLC), опубликованным в 2021 г., исследование циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) в настоящее время считается альтернативным вариантом молекулярного профилирования у пациентов с впервые установленным распространенным немелкоклеточным раком лёгкого (НМРЛ) [2]. Стоит отметить, что, согласно литературным данным, уровень цоДНК в послеоперационном периоде ассоциируется с прогнозом при различных онкологических заболеваниях, позволяя стратифицировать пациентов на группы риска, а исследование динамики концентрации цоДНК широко используется для оценки эффективности проводимого лечения [3, 4].

Основная сложность при работе с цоДНК состоит в ее крайне низкой концентрации в кровотоке, находящейся в зависимости от ряда биологических факторов, одним из которых являются индивидуальные особенности иммунного ответа организма на наличие злокачественного новообразования. Установлено, что реакция воспаления приводит к повышенному выбросу свободной циркулирующей ДНК в кровоток, которая, в свою очередь, может индуцировать дальнейшее повышение уровней провоспалительных цитокинов [5]. Однако большинство научных работ в современной онкологии сфокусированы на прогностическом значении уровней цитокинов или на их предиктивной значимости для иммунотерапии с использованием PD-1/PD-L1-ингибиторов [6, 7]. Исследований о влиянии воспаления на уровень цоДНК у пациентов с раком лёгкого ранее не проводилось.

Цель исследования – оценить уровни провоспалительных цитокинов и цоДНК в серийных образцах плазмы крови пациентов с НМРЛ при локальном облучении опухолевого очага.

**Материалы и методы исследования.** Материалом для исследования послужила плазма крови 14 пациентов с НМРЛ III–IV стадии заболевания ( $n = 70$ ), которым была проведена стандартная радиотерапия (III стадия) или разовое локальное облучение опухолевого очага в дозе 4 Гр (IV стадия) на базе РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова. Все пациенты характеризовались наличием в опухолевой ткани различных генетических нарушений (онкогенные варианты генов *EGFR*, *BRAF*, *KRAS*, метилирование промоторной области гена *RASSF1A*), которые использовались в качестве мишеней цоДНК.

Плазма крови была забрана в следующие временные промежутки: до облучения и через 6, 12, 24, 48 ч после облучения. Выделение цоДНК из образцов плазмы крови (2 мл) проводили с помощью набора реагентов MagListo™ cfDNA Extraction Kit (Bioneer, Южная Корея) согласно инструкции производителя. Концентрация ДНК измерялась спектрофлуориметрически.

Постановку цифровой капельной ПЦР осуществляли на оборудовании QX200/600 (Bio-Rad, США) с применением готовых мастер-миксов и наборов реагентов EGFR exon 19 deletions screening kit, EGFR T790M, KRAS screen kit (Bio-Rad) согласно инструкциям производителя, а также кастомных олигонуклеотидов для детекции генетических и эпигенетических нарушений (*BRAF* V600E, *EGFR* L858R, *RASSF1A* met). Условия ПЦР и последовательности праймеров и зондов могут быть предоставлены по запросу.

Определение концентрации цитокинов IFN- $\alpha$ 2, IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-15, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1 $\gamma$ , IL-2, IL-3, IL-33, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9 и VEGF в серийных образцах плазмы крови проводили с использованием набора реагентов Equalbit Human Cytokine Performance Assay Kit (Bio-Techne, США) на иммунохемилюминисцентном анализаторе Luminex 200 (ThermoFisher, США) согласно инструкции производителя.

Статистический анализ проведен с использованием программы Statistica 10.0. Для сравнения количественных данных применялся непараметрический критерий Манна – Уитни, для анализа частот встречаемости качественных признаков – точный критерий Фишера. Статистически значимыми считались результаты при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Исследование цоДНК проведено у 14 пациентов с аденокарциномой лёгкого. До облучения цоДНК детектирована в плазме 11 пациентов (78,5 %), с последующим ростом концентрации после облучения у 10 человек (90,9 %) в 1,1–20,4 раза (медиана 2,4 раза). Концентрация цоДНК (медиана) в различные временные интервалы после облучения представлена на рис. 1.

Пример результатов исследования серийных образцов одного пациента (в дублях) с ростом концентрации цоДНК – на рис. 2.

Медианы концентраций исследованных цитокинов в различные временные промежутки представлены на рис. 3–5.

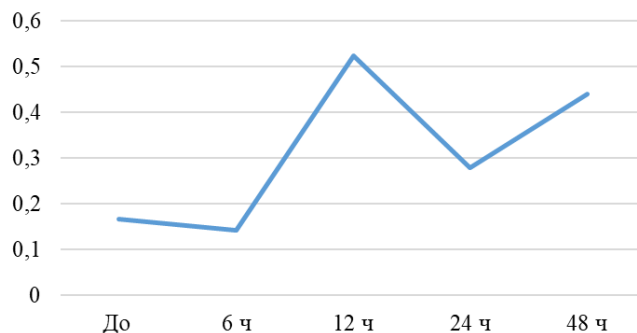


Рис. 1. Медиана концентрации цоДНК (копий/мкл) у пациентов с НМРЛ в различные временные интервалы после проведения локального облучения

Fig. 1. Median concentration of ctDNA (copies/μL) in patients with NSCLC at various time intervals after local irradiation

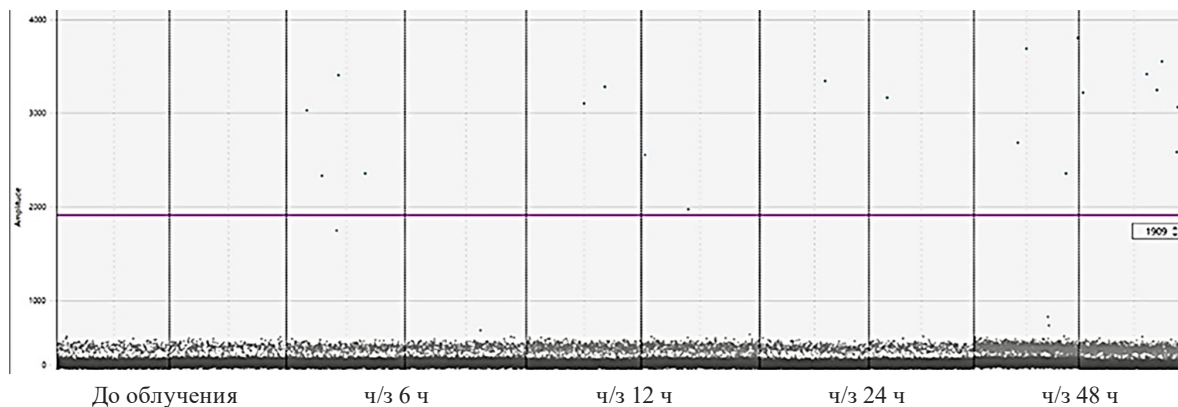


Рис. 2. Результат тестирования цоДНК, выделенной из серийных образцов плазмы пациента с НМРЛ (мишень *EGFR* T790M)

Fig. 2. Test result of ctDNA extracted from serial plasma samples of a patient with NSCLC (target *EGFR* T790M)

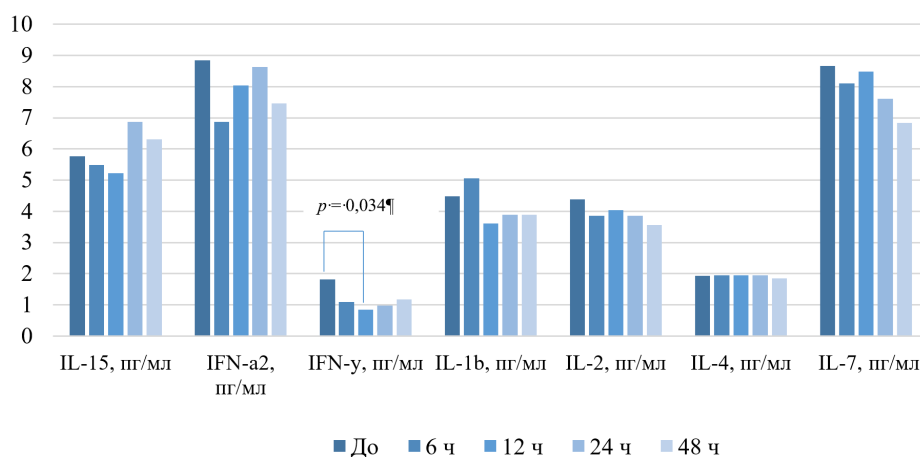


Рис. 3. Медианы концентраций IL-15, IFN-a2, IFN-γ, IL-1b, IL-2, IL-4 и IL-7 в различные временные интервалы после проведения облучения у пациентов с НМРЛ

Fig. 3. Median concentrations of IL-15, IFN-a2, IFN-γ, IL-1b, IL-2, IL-4, and IL-7 at various time after irradiation in patients with NSCLC

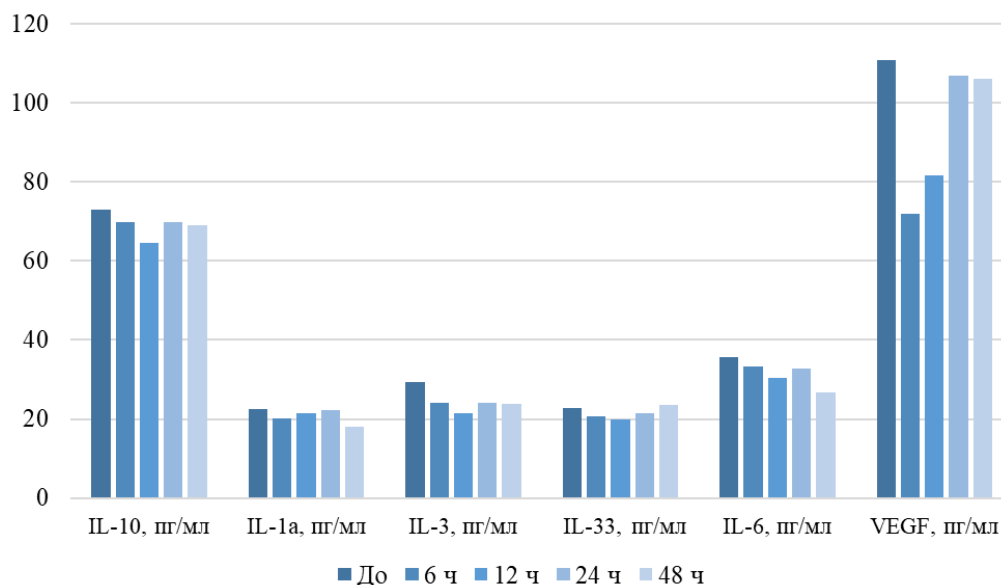


Рис. 4. Медианы концентраций IL-10, IL-1a, IL-3, IL-33, IL-6 и VEGF в различные временные интервалы после проведения облучения у пациентов с НМРЛ

Fig. 4. Median concentrations of IL-10, IL-1a, IL-3, IL-33, IL-6, and VEGF at various time intervals after irradiation in patients with NSCLC

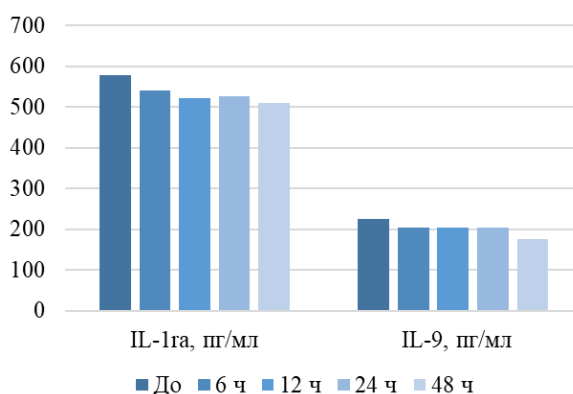


Рис. 5. Медианы концентраций IL-1ra и IL-9 в различные временные интервалы после проведения облучения у пациентов с НМРЛ

Fig. 5. Median concentrations of IL-1ra and IL-9 at various time intervals after irradiation in patients with NSCLC

Статистически значимые различия обнаружены для цитокина IFN- $\gamma$  между временными интервалами до облучения и спустя 12 ч (1,82 vs 0,85 пг/мл;  $p = 0,034$ ).

При отдельном анализе уровней цитокинов во временные промежутки с максимальными (MAX) и минимальными (MIN) значениями цоДНК для индивидуальных пациентов было обнаружено, что при максимальных значениях цоДНК образцы плазмы чаще характеризовались наиболее высокими концентрациями цитокинов IL-15 (7/11 MAX vs 1/11 MIN;  $p = 0,0119$ ) и IL-4 (5/11 MAX vs 0/11 MIN;  $p = 0,0175$ ).

IL-15 играет комплексную роль в канцерогенезе рака лёгкого, с одной стороны, стимулируя рост опухоли и способствуя метастазированию, с другой – влияя на процессы пролиферации и дифференциации естественных киллеров и Т-клеток, усиливая противоопухолевый иммунный ответ организма [8].

IL-4 – многофункциональный цитокин, ключевой регулятор гуморального и адаптивного иммунитета. Он способствует дифференцировке Т-клеток в Th2-клетки, усиливает пролиферацию

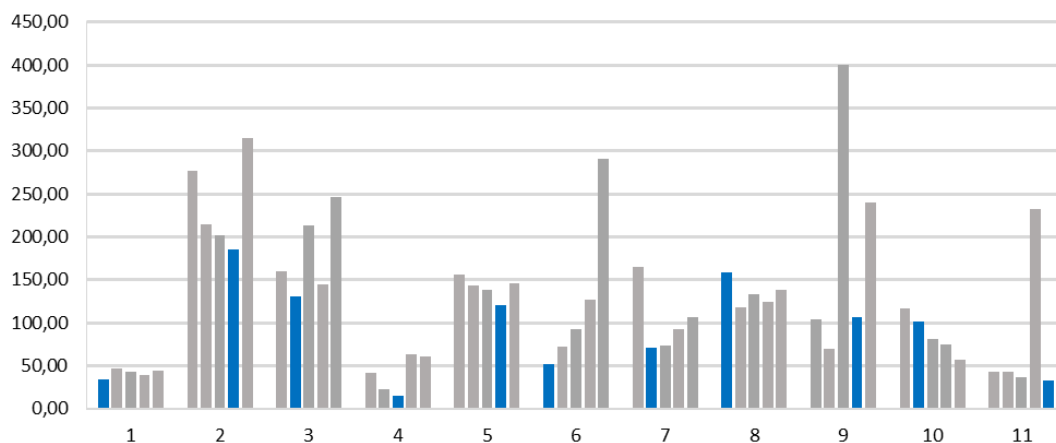


Рис. 6. Концентрации VEGF в серийных образцах плазмы крови пациентов с НМРЛ (темным отмечены образцы с минимальным уровнем цоДНК)

Fig. 6. Concentrations of VEGF in serial blood plasma samples from patients with NSCLC (with dark markings indicating samples with minimal ctDNA levels)

Б-лимфоцитов и продукцию IgE. Установлено, что IL-4 стимулирует пролиферацию опухолевых клеток лёгкого и поддерживает продукцию иммуносупрессивных миелоидных клеток [9].

При минимальных концентрациях цоДНК образцы плазмы характеризовались самыми низкими концентрациями маркеров VEGF (8/11 MIN vs 0/11 MAX;  $p = 0,0005$ ) и IL-1ra (6/11 MIN vs 1/11;  $p = 0,0317$ ). Уровни маркера VEGF для всех анализируемых образцов представлены на рис. 6.

VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) – сигнальный белок, стимулирующий ангиогенез. VEGF активирует сигнальные пути в эндотелиальных клетках, что приводит к их миграции и делению. Этот процесс играет ключевую роль в развитии различных онкологических заболеваний, как правило характеризующихся гиперэкспрессией VEGF в крови и опухолевой ткани [10].

IL-1ra (антагонист рецептора интерлейкина-1) – это белок из семейства интерлейкинов-1, который действует как противовоспалительный агент, связываясь с рецептором интерлейкина-1 и блокируя его, тем самым препятствуя запуску воспалительных процессов [11].

**Заключение.** В результате исследования нами обнаружено повышение концентрации цоДНК в плазме крови у 71,4 % пациентов с НМРЛ после проведения локального облучения опухолевого очага. Данный подход может быть использован для индукции выброса цоДНК у пациентов с НМРЛ с развившейся резистентностью к терапии EGFR-ингибиторами с целью повышения вероятности детекции онкогенного варианта *EGFR* T790M.

При исследовании концентрации 14 различных цитокинов в плазме крови после проведения локального облучения опухолевого очага обнаружены статистически значимые различия в уровнях цитокина IFN-у между временными интервалами до облучения и спустя 12 ч (1,82 vs 0,85 пг/мл;  $p = 0,034$ ).

Минимальные концентрации цоДНК отмечены в образцах плазмы с низким уровнем VEGF, что указывает на связь процессов ангиогенеза с уровнем цоДНК. Повышенная экспрессия цитокина IL-1ra, согласно литературным данным, ассоциирована с развитием НМРЛ, поэтому его концентрация в плазме крови может быть прямо связана с уровнем цоДНК за счет снижения пролиферативной активности опухоли. В то же время для временных интервалов с максимальными концентрациями цоДНК характерны более высокие уровни провоспалительных цитокинов IL-15 и IL-4, обладающих способностью усиливать пролиферацию опухолевых клеток.

Стоит отметить, что для цитокинов IL-15, IL-4, IFN-у и IL-1ra в литературных источниках описан двойственный эффект (про- и антиопухолевый), зависящий от множества различных факторов, в первую очередь от микроокружения опухоли. Для понимания влияния воспалительных процессов и локального облучения на выброс цоДНК необходимы дальнейшие исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Благодарности.** Исследование проведено при поддержке БРФФИ в рамках договора M23РНФ-131.

**Acknowledgements.** The study was conducted with the support of the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research under contract M23RNF-131.

### Список использованных источников

1. Cancer today / International agency for research on Cancer. – 2025. – URL: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/15-trachea-bronchus-and-lung-fact-sheet.pdf> (date of access: 17.09.2025).
2. Liquid Biopsy for Advanced NSCLC: A Consensus Statement From the International Association for the Study of Lung Cancer / Ch. Rolfo, P. Mack, G. V. Scagliotti [et al.] // *Journal of Thoracic Oncology*. – 2021. – Vol. 16, N 10. – P. 1647–1662. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.06.017>
3. Circulating tumor DNA to monitor treatment response in solid tumors and advance precision oncology / A. Bartolomucci, M. Nobrega, T. Ferrier [et al.] // *npj Precision Oncology*. – 2025. – Vol. 9. – Art. 84. <https://doi.org/10.1038/s41698-025-00876-y>
4. BESPOKE CRC Findings Bolster the Clinical Utility of ctDNA Testing in CRC // *ASCO Daily NEWS*. – 2025. – URL: <https://dailynews.ascopubs.org/do/bspoke-crc-findings-bolster-clinical-utility-ctdna-testing-crc> (date of access: 12.09.2025).
5. Dholakia, Sh. Adding Insult on Injury: Immunogenic Role for Donor-derived Cell-free DNA? / Sh. Dholakia, I. Vlaminc, K. Khush // *Transplantation*. – 2020. – Vol. 104, N 11. – P. 2266–2271. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000003240>
6. Harnessing Plasma Biomarkers to Predict Immunotherapy Outcomes in Hepatocellular Carcinoma: The Role of cfDNA, ctDNA, and Cytokines / E. Vargas-Accarino, M. Higuera, M. Bermudez-Ramos [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2025. – Vol. 26, N 6. – Art. 2794. <https://doi.org/10.3390/ijms26062794>
7. Inflammatory Cytokines and ctDNA Are Biomarkers for Progression in Advanced-Stage Melanoma Patients Receiving Checkpoint Inhibitors / J. G. Pedersen, A. T. Madsen, K. R. Gammelgaard [et al.] // *Cancers (Basel)*. – Vol. 12, N 6. – Art. 1414. <https://doi.org/10.3390/cancers12061414>
8. Lung cancer cell-intrinsic IL-15 promotes cell migration and sensitizes murine lung tumors to anti-PD-L1 therapy / Sh. Hu, K. Meng, T. Wang [et al.] // *Biomarker Research*. – 2024. – Vol. 12. – Art. 40. <https://doi.org/10.1186/s40364-024-00586-w>
9. Roles of IL-4, IL-13, and Their Receptors in Lung Cancer / Y. Zhang, K. Zhu, X. Wang [et al.] // *Journal of Interferon and Cytokine Research*. – 2024. – Vol. 44, N 9. – P. 399–407. <https://doi.org/10.1089/jir.2024.0008>
10. Vascular endothelial growth factor (VEGF) as a diagnostic marker of non-small cell lung cancer / N. M. Wardhani, A. Santoso, H. A. Putrawan [et al.] // *Exploration of Medicine*. – 2025. – Vol. 6. – Art. 1001327. <https://doi.org/10.37349/emed.2025.1001327>
11. Exploring the multifaceted effects of Interleukin-1 in lung cancer: From tumor development to immune modulation / M. Tang, Y. Yin, W. Wang [et al.] // *Life Sciences*. – 2024. – Vol. 342. – Art. 122539. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122539>

### References

1. *Cancer today. International for research on Cancer*. Available at: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/15-trachea-bronchus-and-lung-fact-sheet.pdf> (accessed 17.09.2025).
2. Rolfo Ch., Mack P., Scagliotti G. V., Aggarwal Ch., Arcila M. E., Barlesi F., Bivona T. [et al.]. Liquid Biopsy for Advanced NSCLC: A Consensus Statement From the International Association for the Study of Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 2021, vol. 16, no. 10, pp. 1647–1662. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.06.017>
3. Bartolomucci A., Nobrega M., Ferrier T., Dickinson K., Kaorey N., Nadeau A., Castillo A., Burnier J. V. Circulating tumor DNA to monitor treatment response in solid tumors and advance precision oncology. *npj Precision Oncology*, 2025, vol. 9, art. 84. <https://doi.org/10.1038/s41698-025-00876-y>
4. BESPOKE CRC Findings Bolster the Clinical Utility of ctDNA Testing in CRC. *ASCO Daily NEWS*. Available at: <https://dailynews.ascopubs.org/do/bspoke-crc-findings-bolster-clinical-utility-ctdna-testing-crc> (accessed 12.09.2025).
5. Dholakia Sh., Vlaminc I., Khush K. Adding Insult on Injury: Immunogenic Role for Donor-derived Cell-free DNA? *Transplantation*, 2020, vol. 104, no. 11, pp. 2266–2271. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000003240>
6. Vargas-Accarino E., Higuera M., Bermudez-Ramos M., Soriano-Varela A., Torrens M., Pons M., Aransay A. M., Martín J. E., Rodríguez-Frías F., Merino X., Mínguez B. Harnessing Plasma Biomarkers to Predict Immunotherapy Outcomes in Hepatocellular Carcinoma: The Role of cfDNA, ctDNA, and Cytokines. *International Journal of Molecular Sciences*, 2025, vol. 26, no. 6, art. 2794. <https://doi.org/10.3390/ijms26062794>
7. Pedersen J. G., Madsen A. T., Gammelgaard K. R., Aggerholm-Pedersen N., Sørensen B. S., Øllegaard T. H., Jakobsen M. R. Inflammatory Cytokines and ctDNA Are Biomarkers for Progression in Advanced-Stage Melanoma Patients Receiving Checkpoint Inhibitors. *Cancers (Basel)*, vol. 12, no. 6, art. 1414. <https://doi.org/10.3390/cancers12061414>
8. Hu Sh., Meng K., Wang T., Qu R., Wang B., Xi Y. [et al.]. Lung cancer cell-intrinsic IL-15 promotes cell migration and sensitizes murine lung tumors to anti-PD-L1 therapy. *Biomarker Research*, 2024, vol. 12, art. 40. <https://doi.org/10.1186/s40364-024-00586-w>
9. Zhang Y., Zhu K., Wang X., Zhao Y., Shi J., Liu Zh. Roles of IL-4, IL-13, and Their Receptors in Lung Cancer. *Journal of Interferon and Cytokine Research*, 2024, vol. 44, no. 9, pp. 399–407. <https://doi.org/10.1089/jir.2024.0008>

10. Wardhani N. M., Santoso A., Putrawan H. A., Iskandar H., Lihawa N., Natsir B. Vascular endothelial growth factor (VEGF) as a diagnostic marker of non-small cell lung cancer. *Exploration of Medicine*, 2025, vol. 6, art. 1001327. <https://doi.org/10.37349/emed.2025.1001327>

11. Tang M., Yin Y., Wang W., Gong K., Dong J., Gao X., Li J. [et al.]. Exploring the multifaceted effects of Interleukin-1 in lung cancer: From tumor development to immune modulation. *Life Sciences*, 2024, vol. 342, art. 122539. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122539>

### Информация об авторах

*Смирнов Сергей Юрьевич* – биолог. РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, аг. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: rustledeath24@gmail.com

*Медведь Антонина Викторовна* – врач клинической лабораторной диагностики. РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, аг. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: dr.medvedav@gmail.com

*Пашкевич Анастасия Михайловна* – канд. биол. наук, биолог. РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, аг. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: staska0989@mail.ru

*Пивоварчик Сергей Николаевич* – врач-онколог. РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, аг. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: serginio0290@rambler.ru

*Вахомчик Татьяна Георгиевна* – врач-радиолог. РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, аг. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: chik-city@tut.by

*Короткевич Павел Евгеньевич* – канд. мед. наук, доцент, заведующий отделением. РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, аг. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: Pavelkorotkevich@mail.ru

*Субоч Елена Ивановна* – канд. мед. наук, доцент, заведующий отделением. РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, аг. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: helen\_suboch@mail.ru, +375296679334

*Портянко Анна Сергеевна* – д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией. РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, аг. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: a\_port@mail.ru

### Information about the authors

*Siarhei Yu. Smirnou* – Biologist. N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (223040, Lesnoy, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: rustledeath24@gmail.com

*Antonina V. Miadzvedz* – Doctor of Clinical Laboratory Diagnostic. N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (223040, Lesnoy, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: dr.medvedav@gmail.com

*Anastasiya M. Pashkevich* – Ph. D. (Med.), Biologist. N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (223040, Lesnoy, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: staska0989@mail.ru

*Siarhei N. Pivavarchyk* – Oncologist. N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (223040, Lesnoy, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: serginio0290@rambler.ru

*Tatsiana G. Vakhomchyk* – Radiologist. N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (223040, Lesnoy, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: chik-city@tut.by

*Pavel E. Karatkevich* – Ph. D. (Med.), Associate Professor, Head of the Department. N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (223040, Lesnoy, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: Pavelkorotkevich@mail.ru

*Helen I. Subach* – Ph. D. (Med.), Associate Professor, Head of the Department. N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (223040, Lesnoy, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: helen\_suboch@mail.ru

*Anna S. Portyanko* – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory. N. N. Alexandrov National Cancer Centre (223040, Lesnoy, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: a\_port@mail.ru

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.314.17-002:616.34-002

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-2-147-156>

Поступила в редакцию 20.03.2026

Received 20.03.2026

**С. П. Рубникович<sup>1</sup>, О. Е. Бекжанова<sup>2</sup>, К. Ж. Олимжонов<sup>2</sup>, Д. М. Алимова<sup>2</sup>,  
С. Х. Алимова<sup>2</sup>, М. М. Астанакулова<sup>2</sup>, Ю. Л. Денисова<sup>1</sup>, Т. Л. Ахмаджонов<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь*

<sup>2</sup>*Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Республика Узбекистан*

## **СОСТОЯНИЕ ТКАНЕЙ ПЕРИОДОНТА У ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ КИШЕЧНИКА**

**Аннотация.** Целый ряд доказательств взаимоотношающего влияния патологии периодонта и кишечника через многочисленные микробиологические, иммунологические, психологические и метаболические ассоциации определяет повышенный интерес к проблеме патологии периодонта у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК).

Этиопатогенез ВЗК, т. е. язвенного колита и болезни Крона, во многом сходен с периодонтитом. Оба заболевания связаны с чрезмерной воспалительной реакцией слизистой оболочки кишечника или полости рта на микробный триггер у восприимчивого хозяина.

Цель исследования – оценить тяжесть клинического течения патологии периодонта у пациентов с ВЗК.

ВЗК и периодонтит являются патологией воспалительного генеза, хронического, прогрессирующего течения, они объединены общностью патогенеза, заключающегося во взаимодействии и взаимоусугублении нарушений микробиоценоза и иммуновоспалительных реакций. ВЗК – один из важнейших факторов риска развития и тяжелого течения периодонтита. Нами установлено, что у пациентов с ВЗК риск тяжелого пародонтита III–IV степени составляет 2,431 (95 % ДИ 1,704–3,470), а этиологическая доля вклада ВЗК в риск периодонтита III–IV степени равна 58,86 %. Наличие фактора риска увеличивает тяжесть патологии периодонта.

Достоверно более высокая распространенность периодонтита была обнаружена у пациентов с ВЗК по сравнению с группой сравнения – 94,16 % против 83,97 % ( $p < 0,001$ ).

**Ключевые слова:** патология тканей периодонта, воспалительная патология кишечника, парадонтальный скрининг, классификации тяжести и степени периодонтита, оценка состояния периодонта

**Для цитирования:** Состояние тканей периодонта у пациентов с воспалительной патологией кишечника / С. П. Рубникович, О. Е. Бекжанова, К. Ж. Олимжонов [и др.] // Вестці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2026. – Т. 23, № 2. – С. 147–156. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-2-147-156>

**Sergey P. Rubnikovich<sup>1</sup>, Olga E. Bekjanova<sup>2</sup>, Kamron J. Olimjonov<sup>2</sup>, Dono M. Alimova<sup>2</sup>, Sevvara X. Alimova<sup>2</sup>,  
Munisa M. Astanakulova<sup>2</sup>, Yuliya L. Denisova<sup>1</sup>, Temurbek L. Ahmadjanov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

<sup>2</sup>*Tashkent State Medical University, Tashkent, Republic of Uzbekistan*

## **CONDITION OF PERIODONTAL TISSUES IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY INTESTINAL PATHOLOGY**

**Abstract.** Numerous evidence of the mutually aggravating influence of periodontal and intestinal pathologies through numerous microbiological, immunological, psychological, and metabolic associations determines the increased interest in the problem of periodontal pathology in patients with inflammatory bowel diseases.

The etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases, i. e., ulcerative colitis and Crohn's disease, is largely similar to periodontitis. Both diseases are associated with an excessive inflammatory reaction of the intestinal mucosa or oral cavity to microbial triggers in the susceptible host.

The purpose of the research is to assess the severity of the clinical course of periodontal pathology in patients with inflammatory bowel diseases.

Intestinal inflammatory diseases and periodontitis are pathologies of inflammatory genesis, chronic progressive course, united by a common pathogenesis consisting in the interaction and mutual aggravation of microbiocenosis disorders and immuno-inflammatory reaction. Inflammatory bowel diseases is one of the most important risk factors for the development and severity of periodontitis. We determined that in patients with inflammatory bowel diseases, the risk of severe periodontitis of the III/IV degree is 2.431 (95 % CI 1.704–3.470), and the etiological contribution of inflammatory bowel diseases to the risk of periodontitis of the III–IV degree is 58.86 %. The presence of a risk factor increases the severity of periodontal pathology.

A significantly higher prevalence of periodontitis was found in patients with inflammatory bowel diseases compared to the comparison group (94.16 % versus 83.97 % ( $p < 0.001$ )). The presence of inflammatory bowel diseases significantly affects the risk of severe periodontal disease.

**Keywords:** periodontal tissue pathology, inflammatory intestinal pathology, periodontal screening, classifications of periodontitis severity and degree, periodontal condition assessment

**For citation:** Rubnikov S. P., Bekjanova O. E., Olimjonov K. J., Alimova D. M., Alimova S. X., Astanakulova M. M., Denisova Yu. L., Ahmadjanov T. L. Condition of periodontal tissues in patients with inflammatory intestinal pathology. *Vestsi Natsyonal'noi akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2026, vol. 23, no. 2, pp. 147–156 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-2-147-156>

**Введение.** Целый ряд доказательств взаимоотношения влияния патологии периодонта и кишечника через многочисленные микробиологические, иммунологические, психологические и метаболические ассоциации определяет повышенный интерес к проблеме патологии периодонта у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) [1–5]. Однако в таких исследованиях, как правило, осуществляются произвольные оценки состояния периодонтита, что определяет вариабельность результатов [6–9].

Показатели тяжести периодонтита важны при проведении популяционных исследований при оценке риска и терапевтической стратегии у отдельных категорий пациентов [10–12]. Широко применяемый в эпидемиологических исследованиях пародонтальный индекс потребности в лечении (SPITN) и пародонтальный скрининг важны на этапах ранней диагностики и терапии периодонтита, при этом отсутствуют патогенетические критерии и интерпретация типа воспаления [13–15]. Глубина зондирования и уровень клинического прикрепления десны не всегда адекватны в оценке клинической ситуации, даже в случае наличия назубных отложений и воспаления [16–19].

Таким образом, эпидемиологические индексы не заменяют пародонтальную карту при клинической и терапевтической оценке клинического состояния периодонта, терапия пациента с патологией периодонта во многом определяется надежными клиническими исследованиями с адекватно подобранными клиническими индексами.

Новая система классификации состояний и лечения заболеваний периодонта, предназначенная для клинической практики, была разработана в начале 2019 г. по итогам международного семинара в 2017 г. Британским обществом пародонтологии и имплантологии (BSP) и явилась основой для пересмотра базового осмотра периодонта.

При осмотре нами использована модифицированная шкала кровотечения, оценивающая протяженность маргинального кровотечения, а не кровотечение при зондировании дна кармана – оценка протяженности кровотечения во рту (Full Mouth Bleeding Score, FMBS) как показателя воспаления периодонта и оценка протяженности зубного налета (Full Mouth Plaque Score, FMPS) как показателя наличия микробиоты [9].

В этой связи осуществлена клиническая оценка распространенности и интенсивности периодонтита у пациентов с ВЗК по сравнению с сопоставимой группой пациентов без ВЗК.

**Материалы и методы исследования.** На кафедре факультетской терапевтической стоматологии Ташкентского государственного медицинского университета осуществлен углубленный стоматологический осмотр больных с ВЗК. В исследовании приняли участие 244 пациента с ВЗК, находившиеся на лечении в гастроэнтерологическом отделении Ташкентской медицинской академии за период с 2023 по 2025 гг., которым был поставлен диагноз ВЗК не менее чем в течении последних двух лет на основании критериев, предложенных ВОЗ [20, 21]. Группу контроля составили 155 пациентов, никогда не страдавших воспалительной патологией кишечника (ВПК). Все участники дали письменное информированное согласие на включение в исследование, одобренное комитетом по этике Ташкентского государственного стоматологического института.

Диагнозы «болезнь Крона» (БК) или «язвенный колит» (ЯК) были подтверждены клиническими, рентгенологическими и эндоскопическими исследованиями [22, 23]. Диагноз «пародонтит» подтверждался гистологическими исследованиями. Пациенты были распределены на три группы: основная группа – пациенты с ВЗК; группа сравнения – пациенты с патологией периодонта без ВЗК; контрольная группа – пациенты без патологии периодонта и ВЗК. Пациенты всех

групы яўляліся жителями Ташкента (Узбекистан), а также были сопоставимы по возрасту, полу и этнической принадлежности.

Все пациенты отвечали следующим критериям включения в исследование: возраст – не менее 18–60 лет, наличие не менее 20 функционирующих зубов в полости рта.

Критерии исключения: беременность и кормление ребенка грудью; лечение периодонта в течение последних 6 месяцев; кариес с поражением пульпы; наличие периапикальной патологии и ортодонтических аппаратов; тяжелое течение сахарного диабета с осложнениями, онкологическая патология (острое течение и/или обострение хронической патологии, способное повлиять на течение патологии периодонта).

Пациентам, которые соответствовали критериям включения в исследование, сперва раздавали опросник для сбора информации об их социально-демографических характеристиках, отношении к гигиене полости рта, о наличии вредных привычек (курение), режиме соблюдения гигиены полости рта и статусе диабета. Данные о наличии фоновой соматической патологии были получены из историй болезни соматического больного. Достоверность анкеты-опросника проверяли с помощью каппа-теста (κ): до начала исследований на 10 пациентах оценили 4 случайно выбранных вопроса, на которые были получены ответы сразу и через 1 неделю. Каппа-тест показал высокую и очень высокую воспроизводимость ответа на вопросы, что доказывает достоверность опросника.

У пациентов с пародонтитом и ВЗК осуществлен подробный сбор анамнеза, осмотр полости рта, анализ крови на оценку уровней факторов воспаления (С-реактивный белок).

Группы сравнения были идентичны по половозрастному составу (табл. 1), социальному статусу и наличию вредных привычек, что позволило сравнить результаты исследований и сделать обоснованные выводы.

Подавляющее большинство пациентов было представлено больными с ЯК (207 человек), и лишь 37 из осмотренных страдали БК (табл. 2).

Т а б л и ц а 1. Половозрастная характеристика пациентов в группах  
Table 1. Age and sex characteristics of the comparison groups

Возраст пациентов, лет	ВЗК			ЯК			Всего с ВЗК, n = 244			Контроль, n = 155		
	м	ж	всего	м	ж	всего	м	ж	всего	м	ж	всего
18–24	3	4	7	17	20	37	20	24	44	11	12	23
25–34	3	5	8	19	26	45	22	31	53	15	22	37
35–44	3	4	7	20	28	48	23	32	55	15	25	40
45–54	4	6	10	23	31	54	27	37	64	18	19	37
>55	2	3	5	10	13	23	12	16	28	6	12	18
Всего, чел. (%)	15 (40,54)	22 (59,46)	37 (100)	89 (43,00)	118 (57,0)	207 (100,0)	104 (42,62)	140 (57,38)	244 (100,0)	65 (41,94)	90 (58,06)	155 (100,0)

Т а б л и ц а 2. Распределение пациентов по группам согласно типу ВЗК и локализации поражения в соответствии с Монреальской классификацией (Satsangi et al., 2003)

Table 2. Distribution of patients in the comparison groups by IBD type and lesion location, according to the Montreal Classification (Satsangi et al., 2003)

Показатели	Частота обнаружения, чел. (%)
<b>Болезнь Крона (n = 37)</b>	<b>37 (100,0)</b>
<i>Локализация</i>	
Подвздошная кишка (колит)	20 (54,05)
Толстая кишка (колит)	3 (8,4)
Подвздошная и ободочная кишка (илеоколит)	10 (27,03)
Подвздошная и аноректальная зона (колит + проктит)	4 (10,81)
<i>Тяжесть по Харви – Брэдшоу</i>	
Легкая	17 (51,35)
Средней тяжести	10 (27,03)
Тяжелая	8 (21,62)

Окончание табл. 2

Показатели	Частота обнаружения, чел. (%)
<b>Язвенный колит (n = 207)</b>	<b>207 (100,0)</b>
<i>Локализация</i>	
Прямая кишка и сигма (проктит)	45 (21,74)
Левая сторона толстого кишечника (левосторонний колит)	103 (49,76)
Весь толстый кишечник (тотальный колит)	59 (28,50)
<i>Тяжесть по Мейо</i>	
Легкая – 1 балл	54 (26,09)
Средней тяжести – 2 балла	108 (52,17)
Тяжелая – 3 балла	45 (21,74)

Все пациенты получали противовоспалительную, антибактериальную, гормональную и противорецидивную терапию, учет которой важен при оценке состояния пародонта.

Стоматологический осмотр пациентов с ВЗК и контрольной группы проводился на протяжении всего исследования двумя квалифицированными специалистами-стоматологами в стандартных условиях с использованием одноразового ротового зеркала, калиброванного пародонтального зонда, маски и перчаток на обычном стоматологическом стуле при дневном свете. Воспроизводимость измерений для всех анализируемых переменных между исследователями колебалась в диапазоне от 0,78 до 0,89,  $p < 0,001$ , высокий уровень воспроизводимости позволил статистически достоверно сравнить результаты исследований.

*Клинические методы обследования.* Состояние пародонта оценивали согласно рекомендациям классификации пародонтальных и периимплантатных заболеваний и состояний (Всемирный семинар 2017 г.) в соответствии с новой Классификацией периодонтита. Оценка тяжести осуществлялась по классификации тяжести и степени периодонтита на основе измеренного уровня разрушенной и/или поврежденной в результате периодонтита ткани десны по глубине потери клинического прикрепления (Clinical Attachment Loss, CAL) и потери костной массы (Bone Loss, BL) альвеолярной кости, учитывалось число потерянных в результате патологии пародонта (PTL) зубов, тип и глубина резорбции альвеолярной кости:

I и II степень тяжести периодонтита устанавливалась по величинам CAL и BL: I степень – BL  $\leq 15$  %, CAL – 1–2 мм; II степень – BL – от 15 до 33 %, CAL – 3–4 мм;

III степень – BL – в средней трети корня или за ее пределами, CAL  $\geq 5$  мм, PTL  $\leq 4$  зуба, 10 или более пар-антагонистов, отсутствие нарушений жевания, смещения зубов и дефектов костного гребня;

IV степень – BL – в средней трети корня или за ее пределами, CAL  $\geq 5$  мм, PTL  $\geq 4$  зуба, менее 10 пар-антагонистов, нарушение жевания, смещение зубов и выраженные дефекты костного гребня.

Оценка состояния пародонта включала измерение кровоточивости при зондировании (Bleeding on Probing, BOP; Ainamo, Bay, 1975), распространенности зубного налета, глубины кармана при зондировании (Probing Pocket Depth, PPD), уровня рецессии десны (Rec), уровня CAL. PPD, Rec, CAL и BOP оценивались на шести зубах, исключая третьи моляры. Общий процент участков с бактериальным налетом и кровоточивостью выражали как FMPS и FMBS. Также фиксировали количество отсутствующих зубов. Все измерения проводились с помощью пародонтального зонда с маркировкой 1 мм, а показания записывали с точностью до 1 мм. PPD измеряли от края десны до основания предполагаемой борозды/кармана, наличие или отсутствие BOP фиксировали через 30 с. CAL оценивали по расстоянию между цементно-эмалевой границей и основанием кармана [24, 25].

*Статистический анализ.* Результаты подвергались статистическому анализу с помощью стандартных пакетов программ анализа BioStat. Оценку достоверности межгрупповых различий осуществляли с помощью  $t$ -критерия Стьюдента и точного  $F$ -критерия Фишера. Данные представлены в виде средней  $\pm$  ошибка средней. Результаты оценивались по уровню значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования.** Распространенность периодонтита различной тяжести представлена в табл. 3.

Таблица 3. Сравнительный анализ показателей тяжести поражения периодонта у пациентов с воспалительной патологией кишечника и группы контроля

Table 3. Comparative data on the severity of periodontal disease in patients with inflammatory bowel disease and the comparison group

Группа, чел. (%)	Степень тяжести периодонтита, чел. (%)					Всего пациентов с периодонтитом III–IV степени, чел. (%)
	0	I	II	III	IV	
Пациенты с ВПК, 244 (100)	14 (5,74)	50 (20,49)	62 (25,41)	63 (25,82)	55 (22,54)	118 (48,36)
Контроль, 155 (100)	25 (16,13)	70 (45,16)	31 (20,0)	15 (9,68)	14 (9,03)	29 (18,71)
$\chi^2 = 53,479; p < 0,001$						$\chi^2 = 35,814; p < 0,001$

У пациентов с ВЗК отмечен значительный рост частоты встречаемости более тяжелых степеней периодонтита: II степень – 25,41 % против 20,00 %; III степень – 25,82 % против 9,68 %; IV степень – 22,54 % против 9,03 % ( $\chi^2 = 53,479; p < 0,001$ ). Углубленный анализ убедительно продемонстрировал, что периодонтит III–IV стадий значительно чаще встречался у пациентов с ВЗК относительно группы контроля – 48,36 % против 18,71% ( $\chi^2 = 35,814; p < 0,001$ ) (табл. 3).

Наличие ВЗК оказывает существенное влияние на риск тяжелого течения периодонта. Так, риск периодонтита II степени при ВЗК увеличивается в 1,270 раза (95 % ДИ 0,868–1,860); III степени – в 2,688 раза (95 % ДИ 1,577–4,514); IV степени – в 2,496 раза (95 % ДИ 1,438–4,333). Суммарный риск периодонтита III–IV степени равен 2,431 (95 % ДИ 1,704–3,470). Сообразно увеличению риска возрастает этиологическая доля (Etiological Fraction, EF) вклада ВЗК в риск периодонтита, равная при периодонтите II степени 21,26 %; III степени – 62,80 %; IV степени – 59,94 %, при тяжелом течении периодонтита III–IV степени – 58,86 % (табл. 4).

Таблица 4. Влияние воспалительной патологии кишечника на риск патологии периодонта различной тяжести

Table 4. The effect of inflammatory bowel disease on the risk of periodontal disease of varying severity

Степень тяжести пародонтита	OR	95 % ДИ	EF, %
0	0,356	0,191–0,663	–
I	0,454	0,335–0,614	–
II	1,270	0,868–1,860	21,26
III	2,688	1,577–4,514	62,80
IV	2,496	1,438–4,333	59,94
Всего пациентов с III–IV степенью пародонтита	2,431	1,704–3,470	58,86

Примечание. OR – относительный риск.

Закономерно, что у пациентов с ВЗК обнаружено достоверное ( $p \leq 0,001$ ) увеличение числа удаленных по поводу патологии периодонта зубов: частота потери <4 зубов составила при ВЗК 13,11 % против 38,71 % в группе сравнения; соответствующее соотношение потери 5–9 зубов – 28,69 % против 41,94 %, >9 зубов – 58,20 % против 19,35 % ( $\chi^2 = 65,020; p \leq 0,001$ ). При этом средний PTL при ВЗК составил  $7,55 \pm 0,28$  против  $3,21 \pm 0,12$  ( $p \leq 0,001$ ) (табл. 5).

Таблица 5. Частота потери зубов в результате патологии периодонта у пациентов с воспалительной патологией кишечника и в группе сравнения, %

Table 5. Frequency of tooth loss due to periodontal disease in patients with inflammatory bowel disease and in the comparison group, %

Группа	Число удаленных зубов			Средний PTL, %
	<4	5–9	>9	
Пациенты с ВЗК, чел. (%) ( $n = 244$ )	32 (13,11)	30 (28,69)	142 (58,20)	$7,55 \pm 0,28$
Сравнение, чел. (%) ( $n = 156$ )	60 (38,71)	65 (41,94)	30 (19,35)	$3,21 \pm 0,12$
$\chi^2 = 65,020; p \leq 0,001$				$p \leq 0,001$

Сравнительный анализ данных FMBS и FMPS продемонстрировал увеличение распространенности кровоточивости десен и зубного налета в связи с наличием ВЗК (табл. 6, 7).

Т а б л и ц а 6. Сравнительный анализ показателей модифицированного индекса кровотечения (FMBS) у пациентов с воспалительной патологией кишечника и в группе сравнения, %

Table 6. Comparative data on the modified bleeding index (FMBS) in patients with inflammatory bowel disease and in the comparison group, %

Группа	Распространенность кровоточивости десен (FMBS), %			Средний FMBS, %
	<9	10–35	>35	
Пациенты с ВЗК, чел. (%) (n = 244)	33 (13,52)	6 (2,46)	144 (59,02)	62,33 ± 2,31
Сравнение, чел. (%) (n = 155)	63 (40,65)	70 (45,16)	22 (14,19)	30,65 ± 1,42
$\chi^2 = 83,401; p \leq 0,001$				$p \leq 0,001$

FMBS <9 % обнаружена у 13,52 % пациентов с ВЗК против 40,65 % в группе сравнения; при распространенности от 10 до 35 % соответствующее соотношение составило 2,46 % против 45,16 %; распространенность FMBS >35 % имели уже 59,02 % больных с ВЗК против 14,19 % в группе сравнения ( $\chi^2 = 83,401; p \leq 0,001$ ). Средний FMBS распространенности кровоточивости при ВЗК составил 62,33 ± 2,31 % против 30,65 ± 1,42 % ( $p \leq 0,001$ ) (табл. 6).

Т а б л и ц а 7. Сравнительный анализ показателей модифицированного индекса зубного налета (FMPS) у пациентов с воспалительной патологией кишечника и в группе сравнения, %

Table 7. Comparative data on the modified plaque index (FMPS) in patients with inflammatory bowel disease and in the comparison group, %

Группа	Распространенность зубного налета (FMPS), %			Средний FMPS, %
	<10	11–30	>30	
Пациенты с ВЗК, чел. (%) (n = 244)	41 (16,80)	90 (36,89)	113 (46,31)	69,25 ± 2,55
Сравнение, чел. (%) (n = 155)	57 (36,77)	65 (41,94)	33 (21,29)	32,41 ± 1,44
$\chi^2 = 32,232; p < 0,001$				$p \leq 0,001$

Аналогичные данные получены и при оценке FMPS. Так, FMPS <10 % имели лишь 16,80 % пациентов с ВЗК против 36,77 % в группе сравнения; аналогичное соотношение при распространенности от 10 до 30 % составило 36,89 % против 41,94 %; при этом распространенность FMPS >30 % более чем в 2 раза выше при ВЗК – 46,31 % против 21,29 % ( $\chi^2 = 32,232; p < 0,001$ ). Средний FMPS протяженности зубного налета при ВЗК составил 69,25 ± 2,55 % против 32,41 ± 1,44 % ( $p \leq 0,001$ ) (табл. 7).

Закономерно, что величины PPD и CAL, а также количество глубоких карманов (PPD ≥ 5 мм) у пациентов с ВЗК были значительно выше, чем у пациентов группы сравнения без ВЗК (табл. 8, 9).

Т а б л и ц а 8. Сравнительный анализ показателей глубины потери клинического прикрепления десны (CAL) у пациентов с воспалительной патологией кишечника и в группе сравнения, %

Table 8. Comparative data on the depth of gingival clinical attachment loss (CAL) in patients with inflammatory intestinal pathology and in the comparison group, %

Группа	GAL, мм			Средний CAL, мм
	1–2	3–4	>5	
Пациенты с ВЗК, чел. (%) (n = 244)	37 (15,16)	62 (25,41)	145 (59,43)	3,59 ± 0,16
Сравнение, чел. (%) (n = 155)	59 (38,06)	63 (40,65)	33 (21,29)	2,33 ± 0,10
$\chi^2 = 32,232; p < 0,001$				$p \leq 0,001$

Величина CAL 1–2 мм обнаруживалась у 15,16 % пациентов с ВЗК против 38,06 % в группе сравнения, аналогичное соотношение при CAL 3–4 мм составило 25,41 % против 40,65 %; при CAL >5 мм – 59,43 % против 21,29 % соответственно ( $\chi^2 = 32,232; p < 0,001$ ). Средний CAL у пациентов с ВЗК достоверно ( $p \leq 0,001$ ) превышал аналогичный показатель группы сравнения – 3,59 ± 0,16 мм против 2,33 ± 0,10 мм (табл. 8).

Таблица 9. Сравнительный анализ показателей глубины периодонтальных карманов (PPD) у пациентов с воспалительной патологией кишечника и в группе сравнения, %

Table 9. Comparative data on periodontal pocket depth (PPD) in patients with inflammatory bowel disease and in the comparison group, %

Группа	PPD, мм			Средний PPD, мм
	<2	2–4	>5	
Пациенты с ВЗК, чел. (%) ( $n = 244$ )	35 (14,34)	58 (23,77)	151 (61,88)	$3,65 \pm 0,17$
Сравнение, чел. (%) ( $n = 155$ )	50 (32,26)	42 (27,10)	63 (40,64)	$2,38 \pm 0,11$
$\chi^2 = 22,670; p < 0,001$				$p \leq 0,001$

Оценка глубины PPD показала те же закономерности: меньшую частоту встречаемости глубины PPD 2–4 мм и увеличение распространенности при глубине >5 мм. Так, распространенность PPD <2 мм у пациентов с ВЗК составила 14,34 % против 32,26 % в группе сравнения; 2–4 мм – 23,77 % против 27,10 % соответственно; >5 мм – 61,88 % против 40,64 % ( $\chi^2 = 22,670; p < 0,001$ ). Средний PPD при ВЗК составил  $3,65 \pm 0,17$  мм против  $2,38 \pm 0,11$  мм ( $p \leq 0,001$ ) (табл. 9).

**Заключение.** ВЗК и периодонтит являются патологией воспалительного генеза, хронического, прогрессирующего течения, они объединены общностью патогенеза, заключающегося во взаимодействии и взаимоусугублении нарушений микробиоценоза и иммуновоспалительных реакций. ВЗК – один из важнейших факторов риска развития и тяжелого течения периодонтита. Нами установлено, что у пациентов с ВЗК риск тяжелого пародонтита III–IV степени составляет 2,431 (95 % ДИ 1,704–3,470), а этиологическая доля вклада ВЗК в риск периодонтита III–IV степени равна 58,86 %. Наличие фактора риска увеличивает тяжесть патологии периодонта.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Список использованных источников

1. Java project on periodontal diseases: periodontal bone loss in relation to environmental and systemic conditions / A. Amaliya, M. L. Laine, J. R. Delanghe [et al.] // Journal of Clinical Periodontology. – 2015. – Vol. 42, N 4. – P. 325–332. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12381>
2. Ananthakrishnan, A. N. Epidemiology and risk factors for IBD / A. N. Ananthakrishnan // Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. – 2015. – Vol. 12, N 4. – P. 205–217. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.34>
3. Subgingival microflora in inflammatory bowel disease patients with untreated periodontitis / F. Brito, C. Zaltman, A. T. P. Carvalho [et al.] // European Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2013. – Vol. 25, N 2. – P. 239–245. <https://doi.org/10.1097/meg.0b013e32835a2b70>
4. Bunte, K. Th17 Cells and the IL-23/IL-17 Axis in the Pathogenesis of Periodontitis and Immune-Mediated Inflammatory Diseases / K. Bunte, T. Beikler // International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – Vol. 20, N 14. – Art. 3394. <https://doi.org/10.3390/ijms20143394>
5. Contribution of the IL-17/IL-23 axis to the pathogenesis of inflammatory bowel disease / C.-S. Cătană, I. B. Neagoe, V. Cozma [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2015. – Vol. 21, N 19. – P. 5823–5830. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i19.5823>
6. Comparative genomics of *Campylobacter concisus*: Analysis of clinical strains reveals genome diversity and pathogenic potential / M. R. Gemmell, S. Berry, I. Mukhopadhyaya [et al.] // Emerging Microbes and Infections. – 2018. – Vol. 7, N 1. – Art. 116. <https://doi.org/10.1038/s41426-018-0118-x>
7. Han, Y. W. *Fusobacterium nucleatum*: a commensal-turned pathogen / Y. W. Han // Current Opinion in Microbiology. – 2015. – Vol. 23. – P. 141–147. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2014.11.013>
8. Comparative genomics and genome biology of *Campylobacter showae* / T. Hsu, M. R. Gemmell, E. A. Franzosa [et al.] // Emerging Microbes and Infections. – 2019. – Vol. 8, N 1. – P. 827–840. <https://doi.org/10.1080/22221751.2019.1622455>
9. Huh, J.-W. Opportunistic detection of *Fusobacterium nucleatum* as a marker for the early gut microbial dysbiosis / J.-W. Huh, T.-Y. Roh // BMC Microbiology. – 2020. – Vol. 20, N 1. – Art. 208. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-01887-4>
10. Ectopic colonization of oral bacteria in the intestine drives  $T_H1$  cell induction and inflammation / K. Atarashi, W. Suda, Ch. Luo [et al.] // Science. – 2017. – Vol 358, N 6361. – P. 359–365. <https://doi.org/10.1126/science.aan4526>
11. TLR<sub>2</sub> Promoter Hypermethylation Creates Innate Immune Dysbiosis / M. Benakanakere, M. Abdolhosseini, K. Hosur [et al.] // Journal of Dental Research. – 2015. – Vol. 94, N 1. – P. 183–191. <https://doi.org/10.1177/0022034514557545>
12. Transcriptome analysis reveals mucin 4 to be highly associated with periodontitis and identifies pleckstrin as a link to systemic diseases / A. Lundmark, H. Davanian, T. Båge [et al.] // Scientific Reports. – 2015. – Vol. 5. – Art. 18475. <https://doi.org/10.1038/srep18475>
13. Monitoring cellular movement in vivo with photoconvertible fluorescence protein “Kaede” transgenic mice / M. Tomura, N. Yoshida, J. Tanaka [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2008. – Vol. 105, N 31. – P. 10871–10876. <https://doi.org/10.1073/pnas.0802278105>

14. Ingestion of *Porphyromonas gingivalis* exacerbates colitis via intestinal epithelial barrier disruption in mice / T. Tsuzuno, N. Takahashi, M. Yamada-Hara [et al.] // *Journal of Periodontal Research*. – 2021. – Vol. 56, N 2. – P. 275–288. <https://doi.org/10.1111/jre.12816>
15. Man, S. M. The clinical importance of emerging *Campylobacter* species / S. M. Man // *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. – 2011. – Vol. 8, N 12. – P. 669–685. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2011.191>
16. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? / J. Ni, G. D. Wu, L. Albenberg, V. T. Tomov // *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. – 2017. – Vol. 14, N 10. – P. 573–584. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.88>
17. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions / P. N. Papapanou, M. Sanz, N. Buduneli [et al.] // *Journal of Periodontology*. – 2018. – Vol. 89, Suppl. 1. – P. S173–S182. <https://doi.org/10.1002/jper.17-0721>
18. Extensive transmission of microbes along the gastrointestinal tract / T. S. B. Schmidt, M. R. Hayward, L. P. Coelho [et al.] // *eLife*. – 2019. – Vol. 8. – Art. e42693. <https://doi.org/10.7554/elife.42693>
19. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions / I. L. C. Chapple, B. L. Mealey, T. E. Van Dyke [et al.] // *Journal of Periodontology*. – 2018. – Vol. 45, Suppl. 1. – P. S74–S84. <https://doi.org/10.1002/jper.17-0719>
20. Periodontitis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis / Y.-Y. She, X.-B. Kong, Y.-P. Ge [et al.] // *BMC Oral Health*. – 2020. – Vol. 20, N 1. – Art. 67. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-1053-5>
21. The subgingival microbiome associated with periodontitis in type 2 diabetes mellitus / B. Shi, R. Lux, P. Klokkevold [et al.] // *The ISME Journal*. – 2020. – Vol. 14, N 2. – P. 519–530. <https://doi.org/10.1038/s41396-019-0544-3>
22. Microbial complexes in subgingival plaque / S. S. Socransky, A. D. Haffajee, M. A. Cugini [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology*. – 1998. – Vol. 25, N 2. – P. 134–144. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1998.tb02419.x>
23. Invasive potential of gut mucosa-derived *Fusobacterium nucleatum* positively correlates with IBD status of the host / J. Strauss, G. G. Kaplan, P. L. Beck [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2011. – Vol. 17, N 9. – P. 1971–1978. <https://doi.org/10.1002/ibd.21606>
24. Alterations in the Gut Microbiome and Cecal Metabolome During *Klebsiella pneumoniae*-Induced Pneumosepsis / T. Wu, F. Xu, C. Su [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol. 11. – Art. 1331. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01331>
25. Co-pathogens in Periodontitis and Inflammatory Bowel Disease / Z. Cai, T. Zhu, F. Liu [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – Art. 723719. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.723719>

## References

1. Amaliya A., Laine M. L., Delanghe J. R., Loos B. G., Van Wijk A. J., Van der Velden U. Java project on periodontal diseases: periodontal bone loss in relation to environmental and systemic conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, 2015, vol. 42, no. 4, pp. 325–332. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12381>
2. Ananthakrishnan A. N. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 2015, vol. 12, no. 4, pp. 205–217. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.34>
3. Brito F., Zaltman C., Carvalho A. T. P., Fischer R. G., Persson R., Gustafsson A., Figueredo C. M. S. Subgingival microflora in inflammatory bowel disease patients with untreated periodontitis. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2013, vol. 25, no. 2, pp. 239–245. <https://doi.org/10.1097/meg.0b013e32835a2b70>
4. Bunte K., Beikler T. Th17 Cells and the IL-23/IL-17 Axis in the Pathogenesis of Periodontitis and Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, vol. 20, no. 14, art. 3394. <https://doi.org/10.3390/ijms20143394>
5. Cătană C.-S., Neagoe I. B., Cozma V., Magdaş C., Tăbăran F., Dumitraşcu D. L. Contribution of the IL-17/IL-23 axis to the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, 2015, vol. 21, no. 19, pp. 5823–5830. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i19.5823>
6. Gemmell M. R., Berry S., Mukhopadhyaya I., Hansen R., Nielsen H. L., Bajaj-Elliott M., Nielsen H., Hold G. L. Comparative genomics of *Campylobacter concisus*: Analysis of clinical strains reveals genome diversity and pathogenic potential. *Emerging Microbes and Infections*, 2018, vol. 7, no. 1, art. 116. <https://doi.org/10.1038/s41426-018-0118-x>
7. Han Y. W. *Fusobacterium nucleatum*: a commensal-turned pathogen. *Current Opinion in Microbiology*, 2015, vol. 23, pp. 141–147. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2014.11.013>
8. Hsu T., Gemmell M. R., Franzosa E. A., Berry S., Mukhopadhyaya I., Hansen R. [et al.]. Comparative genomics and genome biology of *Campylobacter showae*. *Emerging Microbes and Infections*, 2019, vol. 8, no. 1, pp. 827–840. <https://doi.org/10.1080/22221751.2019.1622455>
9. Huh J.-W., Roh T.-Y. Opportunistic detection of *Fusobacterium nucleatum* as a marker for the early gut microbial dysbiosis. *BMC Microbiology*, 2020, vol. 20, no. 1, art. 208. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-01887-4>
10. Atarashi K., Suda W., Luo Ch., Kawaguchi T., Motoo I., Narushima S. [et al.]. Ectopic colonization of oral bacteria in the intestine drives T<sub>H</sub>1 cell induction and inflammation. *Science*, 2017, vol. 358, no. 6361, pp. 359–365. <https://doi.org/10.1126/science.aan4526>
11. Benakanakere M., Abdolhosseini M., Hosur K., Finoti L. S., Kinane D. F. TLR<sub>2</sub> Promoter Hypermethylation Creates Innate Immune Dysbiosis. *Journal of Dental Research*, 2015, vol. 94, no. 1, pp. 183–191. <https://doi.org/10.1177/0022034514557545>
12. Lundmark A., Davanian H., Båge T., Johannsen G., Koro C., Lundeberg J., Yucel-Lindberg T. Transcriptome analysis reveals mucin 4 to be highly associated with periodontitis and identifies pleckstrin as a link to systemic diseases. *Scientific Reports*, 2015, vol. 5, art. 18475. <https://doi.org/10.1038/srep18475>

13. Tomura M., Yoshida N., Tanaka J., Karasawa S., Miwa Y., Miyawaki A., Kanagawa O. Monitoring cellular movement *in vivo* with photoconvertible fluorescence protein “Kaede” transgenic mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2008, vol. 105, no. 31, pp. 10871–10876. <https://doi.org/10.1073/pnas.0802278105>
14. Tsuzuno T., Takahashi N., Yamada-Hara M., Yokoji-Takeuchi M., Sulijaya B., Aoki-Nonaka Yu., Matsugishi A., Katakura K., Tabeta K., Yamazaki K. Ingestion of *Porphyromonas gingivalis* exacerbates colitis via intestinal epithelial barrier disruption in mice. *Journal of Periodontal Research*, 2021, vol. 56, no. 2, pp. 275–288. <https://doi.org/10.1111/jre.12816>
15. Man S. M. The clinical importance of emerging *Campylobacter* species. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 2011, vol. 8, no. 8, pp. 669–685. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2011.191>
16. Ni J., Wu G. D., Albenberg L., Tomov V. T. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 2017, vol. 14, no. 10, pp. 573–584. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.88>
17. Papapanou P. N., Sanz M., Buduneli N., Dietrich T., Feres M., Fine D. H. [et al.]. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 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. S173–S182. <https://doi.org/10.1002/jper.17-0721>
18. Schmidt T. S. B., Hayward M. R., Coelho L. P., Li S. S., Costea P. I., Voigt A. Y. [et al.]. Extensive transmission of microbes along the gastrointestinal tract. *eLife*, 2019, vol. 8, art. e42693. <https://doi.org/10.7554/elife.42693>
19. Chapple I. L. C., Mealey B. L., Van Dyke T. E., Bartold P. M., Dommisch H., Eickholz P., Geisinger M. L. [et al.]. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*, 2018, vol. 45, suppl. 1, pp. S74–S84. <https://doi.org/10.1002/jper.17-0719>
20. She Y.-Y., Kong X.-B., Ge Y.-P., Liu Z.-Y., Chen J.-Y., Jiang J.-W., Jiang H.-B., Fang S.-L. Periodontitis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *BMC Oral Health*, 2020, vol. 20, no. 1, art. 67. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-1053-5>
21. Shi B., Lux R., Klokkevold P., Chang M., Barnard E., Haake S., Li H. The subgingival microbiome associated with periodontitis in type 2 diabetes mellitus. *The ISME Journal*, 2020, vol. 14, no. 2, pp. 519–530. <https://doi.org/10.1038/s41396-019-0544-3>
22. Socransky S. S., Haffajee A. D., Cugini M. A., Smith C., Kent R. L. Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of Clinical Periodontology*, 1998, vol. 25, no. 2, pp. 134–144. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1998.tb02419.x>
23. Strauss J., Kaplan G. G., Beck P. L., Rioux K., Panaccione R., DeVinney R., Lynch T., Allen-Vercoe E. Invasive potential of gut mucosa-derived *Fusobacterium nucleatum* positively correlates with IBD status of the host. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2011, vol. 17, no. 9, pp. 1971–1978. <https://doi.org/10.1002/ibd.21606>
24. Wu T., Xu F., Su C., Li H., Lv N., Liu Y., Gao Yu., Lan Y., Li J. Alterations in the Gut Microbiome and Cecal Metabolome During *Klebsiella pneumoniae*-Induced Pneumosepsis. *Frontiers in Immunology*, 2020, vol. 11, art. 1331. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01331>
25. Cai Z., Zhu T., Liu F., Zhuang Z., Zhao L. Co-pathogens in Periodontitis and Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in Medicine*, 2021, vol. 8, art. 723719. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.723719>

### Информация об авторах

*Рубникович Сергей Петрович* – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, ректор. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220083, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: rubnikovichs@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7450-3757>

*Бекжанова Ольга Есеновна* – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Ташкентский государственный медицинский университет (ул. Фараби, 2, 100109, г. Ташкент, Республика Узбекистан). E-mail: bekjanovaolga@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1686-1820>

*Олимжонов Камрон Жасурович* – ассистент кафедры. Ташкентский государственный медицинский университет (ул. Фараби, 2, 100109, г. Ташкент, Республика Узбекистан). E-mail: Kamronbek440@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0004-7317-130X>

*Алимова Дано Миржамаловна* – д-р мед. наук, доцент. Ташкентский государственный медицинский университет (ул. Фараби, 2, 100109, г. Ташкент, Республика Узбекистан). E-mail: stom\_81@bk.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7658-8910>

*Алимова Севара Хаитматовна* – канд. мед. наук, доцент. Ташкентский государственный медицинский университет (ул. Фараби, 2, 100109, г. Ташкент, Республика Узбекистан). E-mail: alimovasevara217@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0009-8516-172X>

### Information about the authors

*Sergey P. Rubnikovich* – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Rector. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinsky Ave., 220083, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: rubnikovichs@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7450-3757>

*Olga E. Bekjanova* – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Tashkent State Medical University (2, Farabi Str., 100109, Tashkent, Republic of Uzbekistan). E-mail: bekjanovaolga@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1686-1820>

*Kamron J. Olimjonov* – Assistant Professor of the Department. Tashkent State Medical University (2, Farabi Str., 100109, Tashkent, Republic of Uzbekistan). E-mail: Kamronbek440@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0004-7317-130X>

*Dono M. Alimova* – D. Sc. (Med.), Associate Professor. Tashkent State Medical University (2, Farabi Str., 100109, Tashkent, Republic of Uzbekistan). E-mail: stom\_81@bk.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7658-8910>

*Sevara X. Alimova* – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Tashkent State Medical University (2, Farabi Str., 100109, Tashkent, Republic of Uzbekistan). E-mail: alimovasevara217@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0009-8516-172X>

*Munisa M. Astanakulova* – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Tashkent State Medical University (2, Farabi Str., 100109, Tashkent, Republic of Uzbekistan). E-mail: munisa.suyunova@mail.ru. <https://orcid.org/0009-0000-9979-4821>

*Астанакулова Муниса Мирзаевна* – канд. мед. наук, доцент. Ташкентский государственный медицинский университет (ул. Фараби, 2, 100109, г. Ташкент, Республика Узбекистан). E-mail: munisa.suyunova@mail.ru. <https://orcid.org/0009-0000-9979-4821>

*Денисова Юлия Леонидовна* – д-р мед. наук, профессор. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220083, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: denisova-yul@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0917-7972>

*Ахмаджанов Темурбек Лазизжон* – ассистент кафедры. Ташкентский государственный медицинский университет (ул. Фараби, 2, 100109, г. Ташкент, Республика Узбекистан). E-mail: takhmadjonov@mail.ru. <https://orcid.org/0009-0009-1509-1906>

*Yuliya L. Denisova* – D. Sc. (Med.), Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220083, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: denisova-yul@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0917-7972>

*Temurbek L. Ahmadjanov* – Assistant Professor of the Department. Tashkent State Medical University (2, Fara-bi Str., 100109, Tashkent, Republic of Uzbekistan). E-mail: takhmadjonov@mail.ru. <https://orcid.org/0009-0009-1509-1906>

ISSN 1814-6023 (Print)  
ISSN 2524-2350 (Online)  
УДК 616.831-005  
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-2-157-166>

Поступила в редакцию 21.10.2025  
Received 21.10.2025

А. Л. Липницкий<sup>1,2</sup>, А. В. Марочков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Могилёвская областная клиническая больница, Могилёв, Республика Беларусь  
<sup>2</sup>Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,  
Витебск, Республика Беларусь

## ОЦЕНКА УРОВНЯ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ДОНОРОВ СО СМЕРТЬЮ МОЗГА

**Аннотация.** На данный момент достоверно не установлена динамика системного воспалительного ответа, возникающая у потенциальных доноров с необратимым повреждением головного мозга и его смертью. Для оценки уровня системного воспаления у доноров со смертью мозга можно использовать различные лабораторные маркеры.

Целью данного исследования стало изучение динамики системного воспаления по уровню С-реактивного белка (СРБ) и сывороточного железа у потенциальных доноров органов и тканей во время проведения протективной интенсивной терапии.

В проспективное нерандомизированное исследование было включено 404 потенциальных донора органов и тканей со смертью мозга, которым проводилась протективная интенсивная терапия и кондиционирование функциональных систем. Основными диагнозами, которые приводили к смерти головного мозга, были следующие: нетравматические внутримозговые кровоизлияния ( $n = 259$  (64 %)); ишемическое повреждение головного мозга – инфаркт мозга ( $n = 63$  (16 %)); постгипоксическая энцефалопатия ( $n = 16$  (4 %)); черепно-мозговая травма ( $n = 66$  (16 %)).

У потенциальных доноров с черепно-мозговыми травмами наблюдался более высокий уровень СРБ и более низкий уровень железа, что может быть обусловлено такими причинами, как проводимые оперативные вмешательства, кровопотеря, более отсроченное наступление смерти мозга и более длительный срок интенсивной терапии. Была выявлена положительная корреляция между уровнем системного воспаления, оцениваемого по СРБ и сывороточному железу, и наличием у донора ожирения (ИМТ – 30 кг/м<sup>2</sup> и более):  $R = 0,24$ ,  $p = 0,0009$  и  $R = 0,17$ ,  $p = 0,02$  соответственно. Корреляционный анализ выявил наличие статистически значимой корреляции между уровнем СРБ и сывороточного железа и длительностью интенсивной терапии до начала констатации смерти мозга:  $R = 0,42$ ,  $p < 0,00001$  и  $R = -0,23$ ,  $p = 0,0002$  соответственно.

Уровень сывороточного железа и уровень СРБ – это независимые маркеры системного воспалительного ответа у потенциальных доноров с необратимым повреждением мозга.

**Ключевые слова:** смерть мозга, потенциальный донор, донор органов, С-реактивный белок, СРБ, сывороточное железо, системное воспаление

**Для цитирования:** Липницкий, А. Л. Оценка уровня системного воспаления у потенциальных доноров со смертью мозга / А. Л. Липницкий, А. В. Марочков // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Сэрыя медыцынскіх навук. – 2026. – Т. 23, № 2. – С. 157–166. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-2-157-166>

Artur L. Lipnitski<sup>1,2</sup>, Alexey V. Marochkov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Mogilev Regional Clinical Hospital, Mogilev, Republic of Belarus  
<sup>2</sup>Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Mogilev, Republic of Belarus

## ASSESSMENT OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN POTENTIAL BRAIN-DEAD DONORS

**Abstract.** The dynamics of the systemic inflammatory response in potential donors with irreversible brain injury and death have not yet been reliably established. Various laboratory markers can be used to assess the level of systemic inflammation in brain-dead donors.

The aim of this study was to evaluate the dynamics of systemic inflammation based on C-reactive protein (CRP) and serum iron levels in potential organ and tissue donors during protective intensive care.

This prospective, non-randomized study included 404 potential brain-dead organ and tissue donors, who underwent protective intensive care and functional systems conditioning. The main diagnoses leading to brain death were as follows: non-traumatic intracranial hemorrhage ( $n = 259$  (64 %)); ischemic brain injury – cerebral infarction ( $n = 63$  (16 %)); post-hypoxic encephalopathy ( $n = 16$  (4 %)); traumatic brain injury ( $n = 66$  (16 %)).

Potential donors with traumatic brain injury had higher CRP levels and lower iron levels, which may be due to factors such as surgical interventions, blood loss, delayed brain death, and a longer duration of intensive care. A positive correlation was found between the level of systemic inflammation, assessed by CRP and serum iron, as well as the presence of obesity (BMI – 30 kg/m<sup>2</sup> or greater) in the donor:  $R = 0.24$ ,  $p = 0.0009$  and  $R = 0.17$ ,  $p = 0.02$ , respectively. Correlation analysis revealed a statistically significant correlation between CRP and serum iron levels and the duration of intensive care in the ICU before brain death was determined:  $R = 0.42$ ,  $p < 0.00001$  and  $R = -0.23$ ,  $p = 0.0002$ , respectively.

Serum iron and CRP levels serve as independent markers of the systemic inflammatory response in potential donors with irreversible brain injury.

**Keywords:** brain death, potential donor, organ donor, C-reactive protein, CRP, serum iron, systemic inflammation

**For citation:** Lipnitski A. L., Marochkov A. V. Assessment of systemic inflammation in potential brain-dead donors. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2026, vol. 23, no. 2, pp. 157–166 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-2-157-166>

**Введение.** Одной из самых главных проблем в современной мировой трансплантологии является дефицит донорских органов [1, 2]. В связи с наличием ограниченной возможности трансплантации органов от живых родственных доноров большое значение имеет эффективное использование всех возможных доноров со смертью мозга, у части которых изъятие органов не осуществляется из-за раннего развития полиорганной недостаточности, возникающей из-за поздней и недостаточной коррекции патологических процессов, связанных с необратимой утратой функции головного мозга [3]. Раннее выявление признаков органной дисфункции и протективная интенсивная терапия доноров со смертью мозга могут значительно увеличить число мультиорганых заборов при посмертном донорстве [4].

Необратимое повреждение мозга и его последующая гибель приводят к множеству патофизиологических изменений, которые значительно влияют на функционирование органов у потенциального донора. Главные из них – это нарушение гемодинамики на центральном и периферическом уровнях, водно-солевого и кислотно-щелочного равновесия плазмы, ряд эндокринных нарушений, синдромы системного воспалительного ответа, коагуляционного равновесия [5]. Все эти изменения в различной степени сказываются на последующем функционировании графта после трансплантации [4].

Обсуждается, что системное воспаление, вызванное смертью мозга, аналогично по силе системному воспалению, возникающему при сепсисе [6]. При обоих состояниях наблюдаются повышенные уровни циркулирующих цитокинов, таких как интерлейкины (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) и фактор некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ). Провоспалительные цитокины способны стимулировать экспрессию молекул адгезии на эндотелии в органах, тем самым предрасполагая к последующей инвазии циркулирующих нейтрофилов, вызывать микроциркуляторную дисфункцию с последующей ишемией, изменяя соотношение между вазоконстрикторными и вазодилатирующими агентами (оксидом азота и эндотелинами) [7]. Ранее было продемонстрировано, что системное воспаление у донора со смертью мозга может влиять на функцию лёгких и печени после их трансплантации [8]. Уровень системного воспаления у донора также может быть связан и с развитием отсроченной функции трансплантата почки [7].

Для оценки уровня системного воспаления у доноров со смертью мозга используются различные лабораторные критерии. Самыми простыми лабораторными маркерами воспаления являются показатели общего анализа крови: количество лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, СОЭ. Однако более точными маркерами являются различные острофазовые белки, такие как С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин, ферритин, гаптоглобин и многие другие [9]. В клинической практике с целью постоянного мониторинга уровня воспаления наиболее оправдано применять такие простые и недорогие острофазовые показатели, как СРБ и сывороточное железо [10].

В связи с этим целью данного исследования стало изучение динамики системного воспаления по уровню СРБ и сывороточного железа у потенциальных доноров органов и тканей во время проведения протективной интенсивной терапии.

**Материалы и методы исследования.** В проспективное нерандомизированное исследование было включено 404 потенциальных донора органов и тканей со смертью мозга, которым прово-

дилась протективная интенсивная терапия и кондиционирование функциональных систем в отделениях анестезиологии и реанимации в 2020–2025 гг. На выполнение исследования было получено согласие комитета по этике Могилёвской областной клинической больницы.

Возраст доноров составлял 54,5 (47; 62) года (медиана (25 %; 75 %)). Масса тела была равна 80 (70; 90) кг, рост – 173 (168; 180) см, индекс массы тела – 26,2 (24,2; 29,4) кг/м<sup>2</sup>. Доноров мужского пола было 259 (64 %), женского – 145 (36 %).

Критериями включения потенциальных доноров в настоящее исследование были:

наличие тяжелого повреждения головного мозга (3 балла по шкале ком Глазго, 0 баллов по шкале FOUR) вследствие нетравматического внутричерепного кровоизлияния (НБК) (внутри-мозговое, субарахноидальное кровоизлияние); ишемического повреждения головного мозга (ИПМ) (инфаркт мозга, гипоксическое повреждение мозга); черепно-мозговой травмы (ЧМТ);

проведение врачебного консилиума по констатации смерти мозга.

Критериями исключения являлись:

наличие противопоказаний к забору органов и/или тканей: обнаружение вирусных инфекционных заболеваний (вирусные гепатиты В или С, ВИЧ), онкологические заболевания, наличие сепсиса с признаками полиорганной недостаточности или дисфункции;

наличие письменного заявления пациента или его законного представителя о несогласии на забор органов и/или тканей для трансплантации после смерти.

Состояние смерти мозга устанавливалось врачебным консилиумом учреждения здравоохранения, в котором находился потенциальный донор, в соответствии с общепризнанными международными критериями и действующими нормативными правовыми актами Республики Беларусь.

Основными причинами, которые приводили к смерти головного мозга, были НБК ( $n = 259$  (64 %)); ИПМ – инфаркт мозга ( $n = 63$  (16 %)); постгипоксическая энцефалопатия ( $n = 16$  (4 %)); ЧМТ ( $n = 66$  (16 %)).

Время от поступления в стационар до проведения первого обследования консилиума по констатации смерти мозга – 59,7 (33; 116,5) ч. Из 404 потенциальных доноров операция по забору органов и/или тканей для трансплантации была проведена у 172 (42,6 %) доноров. Время от поступления в стационар до начала операции по забору органов и/или тканей было равно 105,2 (76,1; 156) ч.

Состояние потенциального донора во время интенсивной терапии и кондиционирования функциональных систем оценивалось с применением лабораторных и инструментальных методов обследования. Донорам проводили КТ головы (при наличии возможности), рентгенографию лёгких, УЗИ органов брюшной полости и почек, сердца. Также ежедневно выполняли все стандартные лабораторные обследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (с обязательным определением уровня СРБ и сывороточного железа), коагулограмму, электролитный и кислотно-основной состав артериальной крови.

Указанные лабораторные и инструментальные данные анализировались нами на 3 этапах: 1 этап – после 1-го обследования консилиума по констатации смерти мозга; 2 этап – через 18–24 ч от 1-го обследования консилиума; 3 этап – после 2-го обследования и констатации смерти мозга у пациента.

Статистический анализ полученных результатов был проведен с применением программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Проверка полученных данных на нормальность распределения была проведена с применением теста Шапиро – Уилка (Shapiro-Wilk Test). Данные в исследовании представлялись в виде медианы и квартилей (Me (LQ; UQ)). С целью оценки значимости различий между независимыми группами использовали тест Манна – Уитни (Mann-Whitney  $U$  Test) или Kruskal-Wallis (ANOVA) (для 3 и более групп). Между зависимыми группами – тест Вилкоксона (Wilcoxon Matched Pairs Test) или критерий Фридмана и коэффициент конкордации Кендалла (для 3 и более групп) (Friedman ANOVA and Kendall rank correlation coefficient). При проведении множественных сравнений проводилась корректировка значений  $p$  с использованием поправки Бонферрони (Bonferonni correction). Оценка наличия корреляции проводилась с помощью непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (Spearman rank,  $R$ ). Отличия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования.** Уровень СРБ на 1-м этапе (проведение 1-го консилиума по констатации смерти мозга) был выше референтных значений – 173,5 (100,5; 271,7) мг/л. В референтных значениях СРБ был у 0,5 % доноров. На 2-м этапе отмечалось статистически достоверное увеличение уровня СРБ до 231 (145,7; 326) мг/л (тест Вилкоксона,  $p < 0,0001$ ), в пределах референтных значений СРБ был у 0,2 % доноров. Уровень СРБ на 3-м этапе (проведение 2-го обследования врачебного консилиума) статистически достоверно увеличился по сравнению с этапами 1 и 2 до 273,8 (182,1; 361,5) мг/л (тест Вилкоксона,  $p < 0,0001$ ; при сравнении 3 этапов между собой –  $p < 0,0001$ ,  $K_{\text{conc.}} = 0,19$ ,  $r = 0,18$  (критерий Фридмана и коэффициент конкордации Кендалла)). В пределах референтных значений показателей СРБ на данном этапе не было.

Уровень сывороточного железа на 1-м этапе был ниже референтных значений – 3,2 (2,2; 5,3) мкмоль/л. В референтных значениях уровень железа в сыворотке крови был у 5,6 % доноров. На 2-м этапе исследования уровень железа в сыворотке крови был 3,1 (2,3; 5) мкмоль/л (тест Вилкоксона,  $p = 0,5$ ). В референтных значениях уровень железа в сыворотке крови был у 4 % доноров. Уровень железа в сыворотке крови на 3-м этапе статистически значимо увеличился по сравнению с этапом 2 до 3,4 (2,4; 5,9) мкмоль/л (тест Вилкоксона,  $p = 0,027$ ; при сравнении 3 этапов между собой –  $p = 0,32$ ,  $K_{\text{conc.}} = 0,01$ ,  $r = 0,012$ ). В референтных значениях уровень железа в сыворотке крови на данном этапе был у 6 % доноров.

Было проведено сравнение уровня СРБ и сывороточного железа на этапах исследования между донорами с различными причинами наступления смерти мозга (табл. 1). Был выявлен статистически значимый более высокий уровень СРБ на 1-м этапе у пациентов с ЧМТ по сравнению с донорами с НВК ( $p = 0,03$ ). При этом отличия в уровне сывороточного железа на этом же этапе между данными донорами выявлено не было. Доноры с ИПМ имели более высокий уровень сывороточного железа по сравнению с донорами с НВК ( $p = 0,02$ ) и ЧМТ ( $p = 0,004$ ). На остальных этапах статистически значимых отличий в уровне СРБ и сывороточного железа между указанными группами выявлено не было.

Т а б л и ц а 1. Уровень СРБ и сывороточного железа у доноров с различными причинами наступления смерти мозга

T a b l e 1. CRP and serum iron levels in donors with different causes of brain death

Причина наступления смерти мозга/ статистическая значимость отличий между группами	Этап 1	Этап 2	Этап 3	$p$ ; $K_{\text{conc.}}$ ; $r$
Уровень СРБ, мг/л				
НВК	152,6 (95,4; 257,6)	231,6 (140,7; 323,2)	284,2 (201,8; 365)	$p < 0,0001$ ; 0,3; 0,3
ИПМ	188,5 (98,7; 265)	255,4 (167,1; 335,7)	255,6 (181,9; 324)	$p = 0,4$ ; 0,03; –0,01
ЧМТ	207,4 (145,9; 290,8)*	219,6 (148; 325,6)	247,9 (148,7; 354,8)	$p = 0,2$ ; 0,06; 0,03
$\chi^2$ ; $p$	7,4; $p = 0,02$	0,12; $p = 0,9$	3,8; $p = 0,1$	
Уровень сывороточного железа, мкмоль/л				
НВК	3,2 (2,3; 4,6)	3 (2,3; 4,2)	3,5 (2,6; 6)	$p = 0,04$ ; 0,03; 0,03
ИПМ	4,1 (2,7; 7,3)**	3,5 (2,5; 6,4)	3,5 (2,4; 5,7)	$p = 0,4$ ; 0,05; –0,01
ЧМТ	2,7 (1,7; 3,8)***	3,2 (2,3; 5,7)	2,7 (1,7; 5)*	$p = 0,5$ ; 0,03; –0,01
$\chi^2$ ; $p$	6,3; $p = 0,04$	1, $p = 0,6$	2,1; $p = 0,3$	

П р и м е ч а н и е. \* – НВК vs ЧМТ, Mann-Whitney  $U$  Test,  $p = 0,03$ ; \*\* – НВК vs ИПМ, Mann-Whitney  $U$  Test,  $p = 0,02$ ; \*\*\* – ЧМТ vs ИПМ, Mann-Whitney  $U$  Test,  $p = 0,004$ .

Более высокий уровень СРБ и более низкий уровень железа у потенциальных доноров с ЧМТ на 1-м этапе может быть обусловлен такими причинами, как проводимые оперативные вмешательства, кровопотеря, более отсроченное наступление смерти мозга и более длительный срок интенсивной терапии (для НВК – 51 (30; 96) ч, для ИПМ – 66 (37; 120) ч, для ЧМТ – 99 (57,2; 172,6) ч ( $p < 0,0001$ ,  $H = 27,2$ , Kruskal-Wallis test)).



Рис. 1. Уровень СРБ и сывороточного железа у доноров с и без хирургических операций

Fig. 1. CRP and serum iron levels in donors with and without surgery

Уровень СРБ и сывороточного железа у доноров с проведенным оперативным вмешательством статистически значимо отличался от доноров без операции только на 1-м этапе: для СРБ – 222,4 (114,2; 293,9) мг/л и 166 (100; 255,6) мг/л,  $p = 0,013$ ; для сывороточного железа – 2,9 (1,7; 4,2) мкмоль/л и 3,4 (2,4; 5,5) мкмоль/л ( $p = 0,027$ ) (рис. 1).

При сравнении значений СРБ и сывороточного железа у потенциальных (без забора органов или тканей) и эффективных доноров (был выполнен забор органов или тканей с последующей трансплантацией хотя бы одного графта) были получены следующие данные: для СРБ – на 1-м этапе – 173,4 (100,5; 269,5) мг/л и 173,9 (100,6; 273,9) мг/л; на 2-м этапе – 232,5 (169,5; 316,6) мг/л и 228,1 (137,2; 326,4) мг/л; на 3-м этапе – 301,5 (229,2; 368,4) мг/л и 271,2 (170,2; 354,8) мг/л соответственно (тест Манна – Уитни,  $p > 0,1$ ); для сывороточного железа – на 1-м этапе – 3,4 (2,4; 4,6) мкмоль/л и 3,2 (2,1; 6,2) мкмоль/л; на 2-м этапе – 3,1 (2,3; 5) мкмоль/л и 3,1 (2,3; 4,9) мкмоль/л; на 3-м этапе – 3 (2,3; 6) мкмоль/л и 3,5 (2,5; 5,9) мкмоль/л соответственно (тест Манна – Уитни,  $p > 0,1$ ).

Была выявлена положительная корреляция между уровнем системного воспаления, оцениваемого по СРБ и сывороточному железу, и наличием у донора ожирения (ИМТ – 30 кг/м<sup>2</sup> и более) на 3-м этапе ( $R = 0,24$ ,  $p = 0,0009$  и  $R = 0,17$ ,  $p = 0,02$  соответственно, корреляция Спирмена). При этом на более ранних 1-м и 2-м этапах данная корреляция отсутствовала. У доноров с ожирением на 3-м этапе уровень СРБ был 316 (251,3; 375,8) мг/л по сравнению с 261,5 (176,4; 349,9) мг/л у доноров без ожирения,  $p = 0,022$ ; уровень сывороточного железа – 4,4 (3,1; 6,7) мкмоль/л по сравнению с 3,2 (2,3; 5,5) мкмоль/л,  $p = 0,013$ .

Корреляционный анализ выявил наличие статистически значимой корреляции между уровнем СРБ и сывороточного железа на 1-м этапе и длительностью интенсивной терапии в отделении анестезиологии и реанимации до начала констатации смерти мозга:  $R = 0,42$ ,  $p < 0,00001$  и  $R = -0,23$ ,  $p = 0,0002$  соответственно. При этом корреляции уровня СРБ и сывороточного желе-

за на 2-м и 3-м этапах с длительностью протективной интенсивной терапии донора со смертью мозга выявлено не было. Динамика уровня СРБ и сывороточного железа в зависимости от суток интенсивной терапии, на которых была начата диагностика смерти мозга (1-й этап), представлена на рис. 2, 3.

При проведении корреляционного анализа исследуемых показателей с другими острофазовыми параметрами после начала констатации смерти мозга были получены следующие статистически значимые результаты (для СРБ и сывороточного железа соответственно): с уровнем СОЭ –  $R = 0,37, p < 0,0001$  и  $R = -0,28, p = 0,004$ ; альбумином –  $R = -0,41, p < 0,00001$  и  $R = 0,07, p = 0,23$ ; прокальцитонинном –  $R = 0,23, p = 0,04$  и  $R = -0,08, p = 0,5$ ; фибриногеном –  $R = -0,37, p < 0,00001$  и  $R = -0,21, p = 0,001$ . Также у СРБ, в отличие от сывороточного железа, на этом же этапе была выявлена статистически значимая корреляция с уровнем креатинина и мочевины –  $R = 0,28, p < 0,00001$  и  $R = 0,24, p < 0,00001$ ; дозой титруемого норадреналина –  $R = 0,15, p = 0,01$ ; температурой тела –  $R = 0,14, p = 0,01$ . У сывороточного железа дополнительно была выявлена корреляция с уровнем эритроцитов ( $R = 0,15, p = 0,01$ ) и гемоглобина ( $R = 0,19, p = 0,002$ ).

Между собой сывороточное железо и СРБ имеют слабую отрицательную корреляцию на 1-м и 2-м этапах –  $R = -0,24, p = 0,00004$  и  $R = -0,16, p = 0,0001$  соответственно.

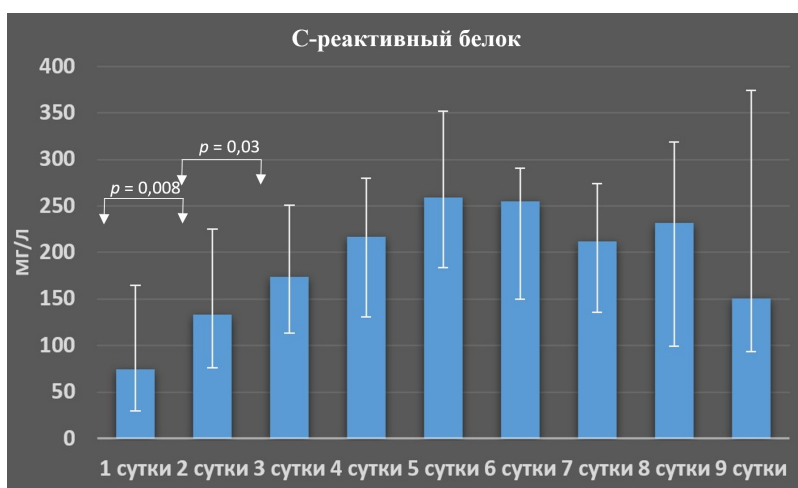


Рис. 2. Уровень СРБ у потенциальных доноров на 1-м этапе в зависимости от времени от начала заболевания

Fig. 2. CRP levels in potential donors at stage 1, depending on the time from the onset of the disease

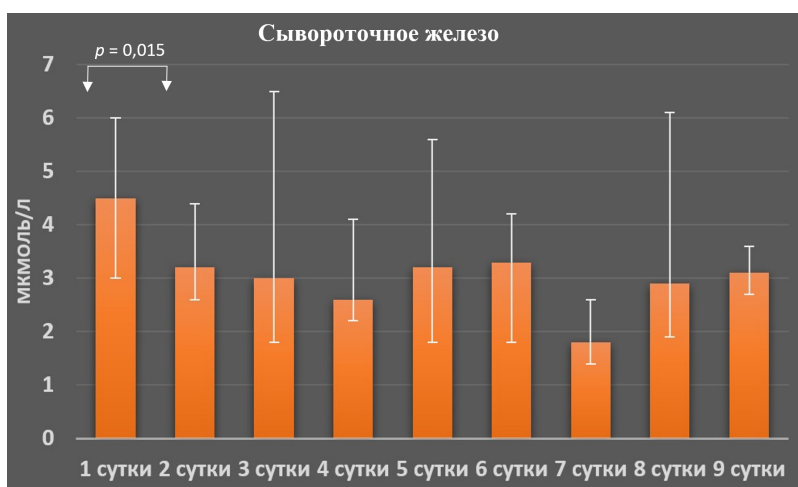


Рис. 3. Уровень сывороточного железа у потенциальных доноров на 1-м этапе в зависимости от времени от начала заболевания

Fig. 3. Serum iron levels in potential donors at stage 1, depending on the time from the onset of the disease

**Обсуждение.** СРБ преимущественно секретируется гепатоцитами и регулируется цитокинами, в наибольшей степени – ИЛ-6 (активирует транскрипцию гена СРБ и усиливает активность факторов, участвующих в транскрипции), а также ИЛ-1 и ИЛ-10 (за счет усиления экспрессии рецептора к ИЛ-6) [11]. СРБ связывается с фосфохолиновыми группами на микробных и некротических клетках, инициирует каскад комплемента, вызывает секрецию провоспалительных цитокинов и регулирует апоптоз, фагоцитоз, синтез оксида азота и коагуляцию [11, 12]. СРБ метаболизируется различными внеклеточными протеазами, включая матриксные металлопротеиназы (ММП) (на данный момент достоверно неизвестно, является ли разрушение ММП основным путем метаболизма СРБ). Разрушение ММП приводит к высвобождению метаболитов СРБ, наиболее изучаемым на данный момент является неопитоп СРБ-М [13].

В данном исследовании было продемонстрировано, что уровень СРБ у потенциальных доноров с необратимым повреждением и смертью головного мозга значительно повышается на протяжении всей протективной интенсивной терапии до момента изъятия органов. Было установлено, что на динамику уровня СРБ влияет значительное количество факторов, таких как непосредственно время развития смерти мозга от начала заболевания (зависит от тяжести травмирования головного мозга), вид травмы мозга (кровоизлияние, аноксическое повреждение, разрушение ткани мозга), проводимые оперативные вмешательства (сопровождаются дополнительным механическим разрушением тканей и соответственно большим выбросом провоспалительных цитокинов), другие факторы (ожирение, функция печени и почек, доза вазопрессорной поддержки норадреналином).

Возможной причиной значительно варьирующейся концентрации СРБ у доноров со смертью мозга может быть то, что базальный уровень СРБ и величина его возрастания при системном воспалении генетически детерминированы, что накладывает отпечаток на диагностическую интерпретацию результатов исследования [14].

Учет большинства значимых факторов, влияющих на уровень СРБ, позволит прогнозировать его условно нормальный уровень у потенциального донора во время протективной интенсивной терапии и вовремя реагировать на возникновение у него инфекционных осложнений [10].

Сывороточное железо и его острофазовые белки-регуляторы (ферритин, трансферин, гепсидин) также являются острофазовыми показателями [15]. Ферритин, как и СРБ, синтезирующийся гепатоцитами, значительно увеличивается под действием ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов. Основная цель повышения концентрации ферритина – это активное связывание и депонирование ионов свободного железа, что должно лишать бактерии критически необходимого им для метаболизма элемента [15]. В настоящее время имеются данные о том, что большая часть сывороточного ферритина появляется из разрушаемых клеток, являясь маркером клеточного повреждения [16]. Снижение уровня сывороточного железа играет ключевую роль в повреждении нейронов и образовании отека ткани мозга у пациентов с НВК [17]. Железо при данной патологии выделяется при распаде гемоглобина, а также из ферритина при повреждении клеток и является нейротоксичным элементом, участвуя в образовании гидроксильных радикалов и способствуя окислительному стрессу. Достоверные механизмы, участвующие в снижении уровня сывороточного железа при повреждении мозга, в настоящий момент не установлены.

В данном исследовании было выявлено, что уровень сывороточного железа значительно снижается у потенциальных доноров уже с момента начала установления смерти мозга (3,2 (2,2; 5,3) мкмоль/л). При дальнейшем проведении протективной интенсивной терапии уровень сывороточного железа статистически значимо увеличивается только к 3-му этапу (3,4 (2,4; 5,9) мкмоль/л), оставаясь при этом значительно ниже референтных значений. На динамику сывороточного железа, так же как и на СРБ, влияют следующие факторы: время развития смерти мозга от начала заболевания (вероятно, в значительно меньшей степени), вид травмы мозга (более значительное снижение – у доноров с ЧМТ), проведение хирургических операций и ожирение. Однако показатель сывороточного железа в отличие от СРБ не коррелировал с уровнем альбумина и прокальцитонина, а также с уровнем креатинина, вазопрессорной поддержкой и температурой тела, но был связан с уровнем гемоглобина и числом эритроцитов.

Таким образом, СРБ и сывороточное железо являются острофазовыми показателями у потенциальных доноров с необратимым повреждением головного мозга. Оба маркера можно использовать как предиктор возможного наступления смерти мозга у пациентов как с травматическими, так и нетравматическими повреждениями головного мозга [18]. Сывороточное железо быстрее и сильнее реагирует на повреждение мозга, связанное с кровоизлиянием и разрушением тканей при травме, а его нарастание к 3-му этапу можно использовать как маркер снижения уровня системного воспаления у потенциального донора перед забором органов.

### Выводы

1. Уровень сывороточного железа и уровень СРБ являются независимыми маркерами системного воспалительного ответа у потенциальных доноров с необратимым повреждением мозга.

2. У потенциальных доноров с ЧМП на 1-м этапе был выявлен более высокий уровень СРБ (207,4 (145,9; 290,8) мг/л) и более низкий уровень сывороточного железа (2,7 (1,7; 3,8) мкмоль/л).

3. Определено наличие статистически значимой корреляции между уровнем СРБ и сывороточного железа и длительностью интенсивной терапии в отделении анестезиологии и реанимации до начала констатации смерти мозга:  $R = 0,42$ ,  $p < 0,00001$  и  $R = -0,23$ ,  $p = 0,0002$  соответственно.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список использованных источников

1. Руммо, О. О. Семь лет трансплантации печени в Республике Беларусь / О. О. Руммо // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 100–104.
2. Становление и развитие трансплантации органов в Республике Беларусь / И. И. Пикиреня, Б. С. Пиров, С. В. Коротков [и др.] // Хирургия. Восточная Европа. – 2016. – № 2. – С. 258–266.
3. Gunst, J. Management of the brain-dead donor in the intensive care unit / J. Gunst, M. J. Souter // Intensive Care Medicine. – 2024. – Vol. 50, N 6. – P. 964–967. <https://doi.org/10.1007/s00134-024-07409-4>
4. Калачик, О. В. Донорзависимые факторы риска развития ранней дисфункции аллографта при трупной трансплантации почки / О. В. Калачик // Медицинские новости. – 2018. – № 4. – С. 37–41.
5. Anwar, A. S. M. T. Medical Management of Brain-Dead Organ Donors / A. S. M. T. Anwar, J.-M. Lee // Acute and Critical Care. – 2019. – Vol. 34, N 1. – P. 14–29. <https://doi.org/10.4266/acc.2019.00430>
6. Brain Death-Induced Inflammatory Activity is Similar to Sepsis-Induced Cytokine Release / P. Schwarz, G. Custódio, J. Rheinheimer [et al.] // Cell Transplantation. – 2018. – Vol. 27, N 10. – P. 1417–1424. <https://doi.org/10.1177/0963689718785629>
7. Association of brain-dead donors' terminal inflammation with delayed graft function in kidney transplant recipients / D. Cucchiari, J. Rovira, D. Paredes [et al.] // Transplantation Proceedings. – 2017. – Vol. 49, N 10. – P. 2260–2264. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2017.10.003>
8. Leukocyte infiltration and inflammatory antigen expression in cadaveric and living-donor livers before transplant / W. Jassem, D. D. H. Koo, L. Cerundolo [et al.] // Transplantation. – 2003. – Vol. 75, N 12. – P. 2001–2007. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000061605.30685.03>
9. Brain Death-Induced Inflammatory Activity in Human Pancreatic Tissue / T. H. Rech, D. Crispim, J. Rheinheimer [et al.] // Transplantation. – 2014. – Vol. 97, N 2. – P. 212–219. <https://doi.org/10.1097/tp.0b013e3182a949fa>
10. Липницкий, А. Л. С-реактивный белок как показатель воспаления и инфекции у доноров со смертью мозга / А. Л. Липницкий, А. В. Марочков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2025. – Т. 27, № 3. – С. 232–237.
11. Ngwa, D. N. IL-6 regulates induction of C-reactive protein gene expression by activating STAT3 isoforms / D. N. Ngwa, A. Pathak, A. Agrawal // Molecular Immunology. – 2022. – Vol. 146. – P. 50–56. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2022.04.003>
12. Yao, Z. Regulation of C-reactive protein conformation in inflammation / Z. Yao, Y. Zhang, H. Wu // Inflammation Research. – 2019. – Vol. 68, N 10. – P. 815–823. <https://doi.org/10.1007/s00011-019-01269-1>
13. A matrix metalloproteinase-generated neopeptide of CRP can identify knee and multi-joint inflammation in osteoarthritis / L. C. Alexander, G. McHorse, J. L. Huebner [et al.] // Arthritis Research and Therapy. – 2021. – Vol. 23, N 1. – Art. 226. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02610-y>
14. Polymorphisms within the C-Reactive Protein (CRP) Promoter Region Are Associated with Plasma CRP Levels / Ch. S. Carlson, Sh. F. Aldred, P. K. Lee [et al.] // The American Journal of Human Genetics. – 2005. – Vol. 77, N 1. – P. 64–77. <https://doi.org/10.1086/431366>
15. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders / R. J. Ward, F. A. Zucca, J. H. Duyn [et al.] // The Lancet Neurology. – 2014. – Vol. 13, N 10. – P. 1045–1060. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(14\)70117-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(14)70117-6)

16. Kell, D. B. Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells / D. B. Kell, E. Pretorius // *Metallomics*. – 2014. – Vol. 6, N 4. – P. 748–773. <https://doi.org/10.1039/c3mt00347g>
17. A combination of serum iron, ferritin and transferrin predicts outcome in patients with intracerebral hemorrhage / G. Yang, R. Hu, Ch. Zhang [et al.] // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6. – Art. 21970. <https://doi.org/10.1038/srep21970>
18. Анализ уровня сывороточного железа у пациентов с травматическим повреждением головного мозга / А. Л. Липницкий, А. В. Марочков, Д. П. Маркевич [и др.] // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. – 2025. – Т. 24, № 4. – С. 25–32.

## References

1. Rummo O. O. 7 years of liver transplantation in the republic of Belarus. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*, 2015, vol. 17, no. 2, pp. 100–104 (in Russian).
2. Pikirenya I. I., Pirov B. S., Korotkov S. V., Kalachik O. V., Dzyadz'ko A. M., Rummo O. O. Formation and development of organ transplantation in Belarus. *Khirurgiya. Vostochnaya Evropa* [Surgery. Eastern Europe], 2016, no. 2, pp. 258–266 (in Russian).
3. Gunst J., Souter M. J. Management of the brain-dead donor in the intensive care unit. *Intensive Care Medicine*, 2024, vol. 50, no. 6, pp. 964–967. <https://doi.org/10.1007/s00134-024-07409-4>
4. Kalachik O. V. Donor related early allograft dysfunction risk factors in cadaveric kidney transplantation. *Medsinskie novosti* [Medical news], 2018, no. 4, pp. 37–41 (in Russian).
5. Anwar A. S. M. T., Lee J.-M. Medical Management of Brain-Dead Organ Donors. *Acute and Critical Care*, 2019, vol. 34, no. 1, pp. 14–29. <https://doi.org/10.4266/acc.2019.00430>
6. Schwarz P., Custódio G., Rheinheimer J., Crispim D., Leitão C. B., Rech T. H. Brain Death-Induced Inflammatory Activity is Similar to Sepsis-Induced Cytokine Release. *Cell Transplantation*, 2018, vol. 27, no. 10, pp. 1417–1424. <https://doi.org/10.1177/0963689718785629>
7. Cucchiari D., Rovira J., Paredes D., Ventura-Aguilar P., Sanchez-Escuredo A., Solé M., Adalia R., Oppenheimer F., Diekmann F., Revuelta I. Association of Brain-Dead Donors' Terminal Inflammation With Delayed Graft Function in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings*, 2017, vol. 49, no. 10, pp. 2260–2264. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2017.10.003>
8. Jassem W., Koo D. D. N., Cerundolo L., Rela M., Heaton N. D., Fuggle S. V. Leukocyte infiltration and inflammatory antigen expression in cadaveric and living-donor livers before transplant. *Transplantation*, 2003, vol. 75, no. 12, pp. 2001–2007. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000061605.30685.03>
9. Rech T. H., Crispim D., Rheinheimer J., Barkan S. S., Osvaldt A. B., Grezzana Filho T. J. M., Krueh C. R. P., Martini J., Gross J. L., Leitão C. B. Brain Death-Induced Inflammatory Activity in Human Pancreatic Tissue. *Transplantation*, 2014, vol. 97, no. 2, pp. 212–219. <https://doi.org/10.1097/tp.0b013e3182a949fa>
10. Lipnitskii A. L., Marochkov A. V. C-reactive protein as an indicator of inflammation and infection in brain-dead organ donors. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*, 2025, vol. 27, no. 3, pp. 232–237 (in Russian).
11. Ngwa D. N., Pathak A., Agrawal A. IL-6 regulates induction of C-reactive protein gene expression by activating STAT3 isoforms. *Molecular Immunology*, 2022, vol. 146, pp. 50–56. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2022.04.003>
12. Yao Z., Zhang Y., Wu H. Regulation of C-reactive protein conformation in inflammation. *Inflammation Research*, 2019, vol. 68, no. 10, pp. 815–823. <https://doi.org/10.1007/s00011-019-01269-1>
13. Alexander L. C., McHorse G., Huebner J. L., Bay-Jensen A.-C., Karsdal M. A., Kraus V. B. A matrix metalloproteinase-generated neopeptide of CRP can identify knee and multi-joint inflammation in osteoarthritis. *Arthritis Research and Therapy*, 2021, vol. 23, no. 1, art. 226. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02610-y>
14. Carlson Ch. S., Aldred Sh. F., Lee P. K., Tracy R. P., Schwartz S. M., Rieder M. [et al.]. Polymorphisms within the C-Reactive Protein (CRP) Promoter Region Are Associated with Plasma CRP Levels. *The American Journal of Human Genetics*, 2005, vol. 77, no. 1, pp. 64–77. <https://doi.org/10.1086/431366>
15. Ward R. J., Zucca F. A., Duyn J. H., Crichton R. R., Zecca L. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders. *The Lancet Neurology*, 2014, vol. 13, no. 10, pp. 1045–1060. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(14\)70117-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(14)70117-6)
16. Kell D. B., Pretorius E. Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells. *Metallomics*, 2014, vol. 6, no. 4, pp. 748–773. <https://doi.org/10.1039/c3mt00347g>
17. Yang G., Hu R., Zhang Ch., Qian Ch., Luo Q.-Q., Yung W.-H., Ke Y., Feng H., Qian Z.-M. A combination of serum iron, ferritin and transferrin predicts outcome in patients with intracerebral hemorrhage. *Scientific Reports*, 2016, vol. 6, art. 21970. <https://doi.org/10.1038/srep21970>
18. Lipnitskii A. L., Marochkov A. V., Markevich D. P., Kupreeva I. A., Loiko I. N., Dozortseva O. V. Analysis of serum iron levels in patients with traumatic brain injury. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Vitebsk Medical Journal*, 2025, vol. 24, no. 4, pp. 25–32 (in Russian).

### Информация об авторах

*Липницкий Артур Леонидович* – канд. мед. наук, доцент, врач-анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением (Могилёвская областная клиническая больница); доцент (филиал кафедр анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК и госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК ВГМУ) (ул. Бялыницкого-Бирули, 12, 212026, г. Могилёв, Республика Беларусь). E-mail: lipnitski.al@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-2556-4801>

*Марочков Алексей Викторович* – д-р мед. наук, профессор, врач-анестезиолог-реаниматолог (Могилёвская областная клиническая больница); профессор (филиал кафедр анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК и госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК ВГМУ) (ул. Бялыницкого-Бирули, 12, 212026, г. Могилёв, Республика Беларусь). E-mail: marochkov@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5092-8315>

### Information about the authors

*Artur L. Lipnitski* – Ph. D. (Med.), Associate Professor, Anesthesiologist-Resuscitator, Head of the Department (Mogilev Regional Clinical Hospital); Associate Professor (branch of the Chairs of Anesthesiology and Resuscitation with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining and Hospital Surgery of the Faculty for Advanced Training & Retraining of the Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University) (12, Belynitsky-Biruli Str., 212016, Mogilev, Republic of Belarus). E-mail: lipnitski.al@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-2556-4801>

*Alexey V. Marochkov* – D. Sc. (Med.), Professor, Anesthesiologist-Resuscitator (Mogilev Regional Clinical Hospital); Professor (branch of the Chairs of Anesthesiology and Resuscitation with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining and Hospital Surgery of the Faculty for Advanced Training & Retraining of the Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University) (12, Belynitsky-Biruli Str., 212016, Mogilev, Republic of Belarus). E-mail: marochkov@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5092-8315>

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 615.468.21.011.4:[546.57:546.56]:616.5-001.17-092

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-2-167-176>

Поступила в редакцию 10.03.2026

Received 10.03.2026

**А. В. Глуткин<sup>1</sup>, В. Г. Богдан<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь*

<sup>2</sup>*Отделение медицинских наук Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь*

## **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПОГЛОТИТЕЛЬНОЙ И АДСОРБЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ СОРБЦИОННОЙ РАНЕВОЙ ПОВЯЗКИ, СОДЕРЖАЩЕЙ СЕРЕБРО И МЕДЬ**

**Аннотация.** В работе представлены результаты экспериментального изучения поглотительной и адсорбционной способности сорбционной раневой повязки, содержащей серебро и медь, производства Республики Беларусь. Установлено, что поглотительная способность исследуемой повязки через 1 и 24 ч нахождения ее в плазме сохраняется стабильной и превосходит в 2,1 раза ( $p = 0,000183$ ) и 1,99 раза ( $p = 0,000174$ ) соответствующие показатели перевязочного материала на основе целлюлозы в указанные сроки. Адсорбционная способность повязки через 24 ч увеличивалась на 18,87 % ( $p = 0,005$ ) по отношению к исходному уровню, что в 4,5 раза ( $p = 0,000142$ ) больше по отношению к значениям контрольного перевязочного материала. Установлено, что заявляемая раневая повязка эффективно сорбирует и удерживает раневую экссудат за счет системы переплетения многочисленных волокон сорбента, объемной капиллярно-пористой структуры и высокого показателя удельной поверхности, что снижает риск мацерации (повреждения) окружающих тканей, поддерживает оптимальную среду для благоприятного заживления ран.

**Ключевые слова:** раневая повязка, серебро, медь, ожоговая рана, поглотительная способность, адсорбция

**Для цитирования:** Глуткин, А. В. Экспериментальная оценка поглотительной и адсорбционной способности сорбционной раневой повязки, содержащей серебро и медь / А. В. Глуткин, В. Г. Богдан // Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Сeryя медыцынскіх навук. – 2026. – Т. 23, № 2. – С. 167–176. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-2-167-176>

**Aliaksandr V. Hlutkin<sup>1</sup>, Vasily G. Bogdan<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus*

<sup>2</sup>*Department of Medical Sciences of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

## **EXPERIMENTAL EVALUATION OF THE ABSORPTION AND ADSORPTION CAPACITY OF A SORPTION WOUND DRESSING CONTAINING SILVER AND COPPER**

**Abstract.** The paper presents the results of an experimental study of the absorption and adsorption capacity of a silver- and copper-containing sorption wound dressing manufactured in the Republic of Belarus. It was found that the absorption capacity of the studied dressing remained stable after 1 and 24 hours of exposure to plasma, and was 2.1 times ( $p = 0.000183$ ) and 1.99 times ( $p = 0.000174$ ) higher than the corresponding indicators of a cellulose-based dressing at the specified time points. The adsorption capacity of the dressing after 24 hours increased by 18.87 % ( $p = 0.005$ ) compared to the initial level. This increase corresponds to a 4.5-fold rise ( $p = 0.000142$ ) compared to the values of the control dressing material. It has been established that the claimed wound dressing effectively absorbs and retains wound exudate due to the interweaving system of numerous sorbent fibers, a voluminous capillary-porous structure, and a high specific surface area, which reduces the risk of maceration (damage) of surrounding tissues and maintains an optimal environment for favorable wound healing.

**Keywords:** wound dressing, silver, copper, burn wound, absorption capacity, adsorption

**For citation:** Hlutkin A. V., Bogdan V. G. Experimental evaluation of the absorption and adsorption capacity of a sorption wound dressing containing silver and copper. *Vesti Natsyonal'noi akademii nauk Belarusi. Seryya medytsynskikh nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2026, vol. 23, no. 2, pp. 167–176 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-2-167-176>

**Введение.** Ожоги – распространенный механизм травматизации у детей, а быстрая и точная оценка состояния ребенка, получившего ожоговую травму, имеет решающее значение для достижения наилучших результатов. Лечение ожогов носит мультимодальный характер, и различные методы не имеют единого клинического мнения, что приводит к тому, что многие области остаются открытыми для исследований [1].

Течение ожоговой раны подчиняется общим закономерностям раневого процесса и последовательно проходит все его классические фазы. Непосредственно после воздействия термического агента манифестирует первая фаза – воспаление, которая в условиях ожоговой травмы характеризуется выраженным изменением структуры клеток и тканей, вызванным нарушением их жизнедеятельности, и обширными микроциркуляторными нарушениями. Первая фаза раневого процесса представляет собой каскад взаимосвязанных стадий, включающих альтерацию, экссудацию и начальную пролиферацию клеточных элементов [2–4].

Альтерация как инициальный этап повреждения ткани обуславливает запуск воспаления. Деструкция клеток и дегрануляция тучных клеток сопровождаются выбросом широкого спектра медиаторов. Ключевую роль играет активация калликреин-кининовой системы, XII фактора свертывания, системы комплемента, а также эффекторных клеток. Базофилы и тромбоциты секретируют вазоактивные амины (гистамин, серотонин); нейтрофилы продуцируют лейкокины; макрофаги – монокины; лимфоциты – лимфокины. Эндотелиоциты, активируясь, инициируют синтез метаболитов арахидоновой кислоты, потенцирующих сосудистую реакцию [2, 5].

Фаза экссудации развивается вторично и реализуется посредством последовательных патофизиологических механизмов. Первично наблюдается кратковременный рефлекторный спазм артериол и прекапилляров, который быстро сменяется стойкой вазодилатацией всех отделов сосудистого русла зоны воспаления. Наибольшей выраженности дилатация достигает в посткапиллярах и венах, что сопровождается замедлением кровотока, формированием зон стаза и развитием микротромбозов. Параллельно, под воздействием провоспалительных медиаторов, происходит критическое повышение проницаемости сосудистой стенки микроциркуляторного русла, следствием чего является экссудация жидкой части крови и эмиграция форменных элементов с формированием воспалительного клеточного инфильтрата.

Описанные выше молекулярные и микроциркуляторные нарушения в совокупности формируют уникальный фенотип ожоговой раны, характеризующийся гипергидратацией тканей, выраженной плазмореей, наличием зон некроза и высоким риском инфекционных осложнений [2, 5, 6].

Детализация данных патогенетических механизмов имеет принципиальное значение для оптимизации местной терапии ожоговой раны. Понимание последовательности сосудистых реакций и особенностей экссудации позволяет патогенетически обосновать выбор раневых повязок. Необходимость постоянного дренирования обильного раневого отделяемого, предотвращение мацерации окружающих тканей, создание влажной среды без риска вторичного инфицирования и защиты зон микротромбозов от усугубления ишемии – все это определяет приоритетное использование высокоадсорбирующих атравматичных повязок. Подобные перевязочные средства обеспечивают адекватный дренаж и газообмен, не нарушая при этом физиологические процессы клеточной пролиферации и репарации [3, 7, 8].

К традиционным вариантам перевязочных материалов для местного лечения ожоговых ран относят марлевые салфетки, пропитанные антисептиками или мазевыми формами. Основным предназначением данных средств является механическая защита раневой поверхности и абсорбция экссудата. Вместе с тем соответствующие материалы не отвечают современным принципам раневого заживления, а их применение часто сопряжено с травматизацией раны в процессе перевязок и дегидратацией раневого ложа [9].

Правильный выбор раневых изделий позволяет ускорить процессы регенерации, снизить риск развития инфекции, травматизации, сократить количество перевязок и сроки нахождения в стационаре, минимизировать образование рубца и сохранить функцию поврежденной части тела, улучшить качество жизни пациентов [10].

В настоящее время не существует универсальной раневой повязки, которую можно было бы использовать с первых минут от момента ожогового повреждения до окончания заживления. На стадии обильной экссудации целесообразно применение сорбционных повязок, задачей которых является эффективное впитывание раневого отделяемого, которое является хорошей питательной средой для активного размножения бактерий, что может приводить к инфицированию ожоговой поверхности. Сорбционные раневые повязки создают умеренную влажную

среду, поглощают избыток экссудата, снижают бактериальную обсемененность и защищают рану от внешних воздействий и загрязнения, препятствуют обратной сорбции бактерий и токсинов [10–12].

В современных публикациях подтверждается приоритет критерия сорбционной способности современных раневых покрытий, который, как правило, становится ключевым параметром для дифференциации продуктов в рамках одной товарной группы. Данная характеристика определяет важные клинические исходы, включая продолжительность ношения повязки, уровень гидратации раневого ложа, риск развития мацерации окружающих тканей и частоту перевязок, а указанные факторы, в свою очередь, оказывают влияние на общую стоимость лечения. Учитывая разнообразие доступных материалов и технологий, исследование сорбционной способности представляет собой актуальную задачу, способствующую улучшению качества ухода за ранами и оптимизации клинических результатов [13].

Целлюлоза является наиболее распространенным биополимером в природе, который считается перспективным в качестве основы для раневых повязок из-за своей хорошей структуры и механической стабильности. Они создают условия для увлажнения области вокруг раны, поглощают избыток экссудата, обладают биосовместимостью, низкой токсичностью, структурным сходством с внеклеточной матрицей, а добавление в повязку активных элементов помогает ускорить заживление ран с помощью антимикробных и антиоксидантных механизмов [3].

Учитывая вышеизложенное, разработка и производство отечественных медицинских изделий – перевязочных материалов, отвечающих современным требованиям, является актуальной научной и практической задачей.

Цель работы – оценка в эксперименте поглотительной и адсорбционной способности отечественной сорбционной раневой повязки, содержащей серебро и медь.

**Материал и методы исследования.** Экспериментальная часть работы выполнена на базе научно-исследовательской лаборатории Гродненского государственного медицинского университета. Проведено сравнительное изучение поглотительной и адсорбционной способности сорбционной раневой повязки, содержащей серебро и медь, и марли медицинской целлюлозной (контроль).

Сорбционная раневая повязка, содержащая серебро и медь, соответствовала ТУ ВУ 100144378.007-2021 (регистрационное удостоверение № ИМ-7.110814, производство – Республика Беларусь).

Марля медицинская представляет собой легкую гигроскопичную хлопчатобумажную ткань простого полотняного плетения и производится специально для медицинских целей как основа для перевязочных материалов (бинты, салфетки, повязки, тампоны). Марля медицинская по поверхностной плотности соответствовала ГОСТ 9412-2021<sup>1</sup>.

Структуру раневой повязки исследовали с помощью электронной микроскопии. Полутонкие срезы (толщина – около 350 нм) изготавливали на ультрамикротоме MT-7000 (RMC, США) и вырезали лезвием необходимые для изучения участки. Ультратонкие срезы (толщина – около 35 нм) изготавливали на этом же приборе, собирали на опорные сеточки. Полученные препараты изучали под электронным микроскопом JEM-1011 (JEOL, Япония), фотографировали цифровой камерой Olympus MegaView III (Olympus Soft Imaging Solutions, Германия).

Для исследования поглотительной и адсорбционной способности в каждой группе было подготовлено по 10 одинаковых образцов материала (0,1 г). Массу образцов определяли путем их взвешивания на аналитических весах.

Для оценки поглотительной способности навески испытуемых материалов массой 0,1 г выдерживали в плазме в соотношении 1 : 100 при температуре 17–20 °С в течение 1 и 24 ч. По разнице массы образцов до и после сорбции определяли первое значение – процент привеса, который считали поглотительной способностью [14, 15].

Для определения адсорбционной способности после взвешивания образцы помещали в специально разработанное устройство [16], состоящее из внешней полый цилиндрической емкости

<sup>1</sup> Марля медицинская. Общие технические условия: ГОСТ 9412-2021. – Взамен ГОСТ 9412-93; введ. 01.01.2023. – Мн.: Госстандарт: Бел. ин-т стандартизации и сертификации, 2022. – III, 12 с.

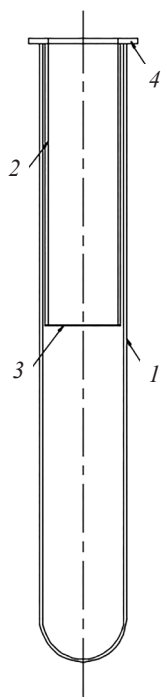


Рис. 1. Устройство для определения адсорбционной способности исследуемого материала: 1 – полая цилиндрическая емкость; 2 – внутренний незамкнутый металлический цилиндр; 3 – металлическая сетка; 4 – опорное кольцо

Fig. 1. Device for determining the adsorption capacity of the test material: 1 – hollow cylindrical container; 2 – inner open metal cylinder; 3 – metal mesh; 4 – support ring

с полукруглым дном и внутреннего незамкнутого металлического цилиндра, имеющего дно в виде металлической сетки снизу (рис. 1), и центрифугировали в течение 45 мин.

По разнице массы образцов до сорбции и после центрифугирования определяли процент привеса, что являлось адсорбционной способностью [14].

Статистический анализ выполняли с использованием программы Statistica 10.0. Для проверки гипотезы о нормальности распределения признака применялся критерий Шапиро – Уилка. При распределении, отличающемся от нормального, данные репрезентированы в виде:  $Me (25\%_0-75\%_0)$ , где  $Me$  – медиана,  $(25\%_0-75\%_0)$  – (25 перцентиль–75 перцентиль). При попарном сравнении независимых выборок применялся критерий Манна – Уитни, при сравнении зависимых выборок – критерий Вилкоксона. За уровень статистической значимости принимали значение  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Предлагаемая сорбционная раневая повязка, содержащая серебро и медь, состоит из двух слоев. Наружный – ламинированный слой, представляет собой полипропилен, на котором имеются перфорационные отверстия для контакта с воздухом, импрегнированный смесью серебра и меди. Внутренний – мягкий влагопитывающий атравматичный слой, состоящий из прессованной натуральной древесной целлюлозы с волокнами суперабсорбента из

расчета  $5\ 000\ \text{г/м}^2$ , благодаря которому происходит быстрое впитывание и удержания экссудата и безболезненное удаление повязки из раны. Внутренний слой импрегнирован смесью серебра и меди (частицы равномерно распределяются на повязке) (рис. 2).

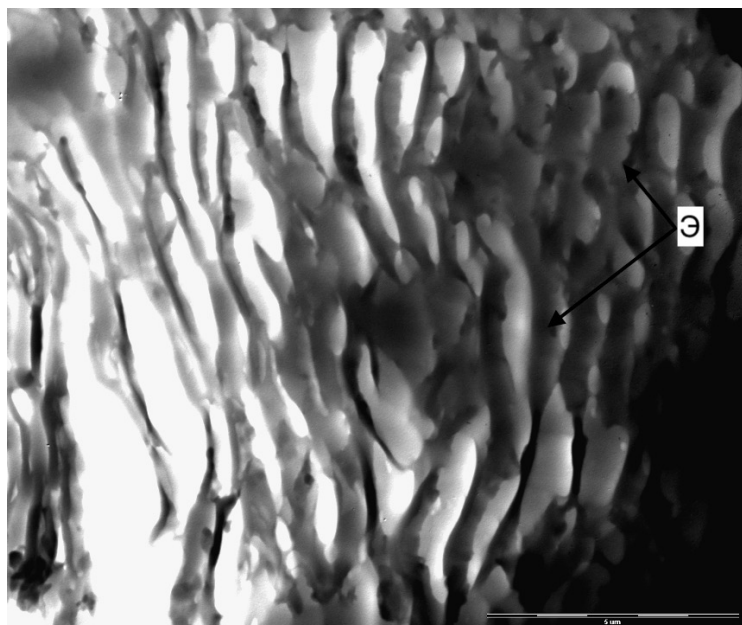


Рис. 2. Сорбционная раневая повязка, содержащая серебро и медь. Э – элементы серебра и меди. Увеличение –  $\times 50\ 000$ .  
Электроннограмма

Fig. 2. Sorption wound dressing containing silver and copper. Э – silver and copper elements. Magnification –  $\times 50\ 000$ .  
Electron diffraction pattern

При максимальном впитывании внутренней влаговпитывающий слой сохраняет четкие границы краев повязки за счет верхнего ламинирующего полипропиленового слоя на протяжении длительного ее нахождения на ране и поддерживает оптимальную влажную среду. Наличие слоя, обработанного смесью элементов серебра и меди, предотвращает инфицирование раневой поверхности, что влияет на ее положительное заживление. Повязка не деформируется от экссудата, удерживает его внутри и обеспечивает только вертикальный дренаж, не теряет эстетичный вид.

Поглотительная способность в исследуемой группе через 1 ч нахождения в плазме была в 2,1 раза больше ( $p = 0,000183$ ) по отношению к контролю (табл. 1). Через 24 ч поглотительная способность внутри каждой группы изменялась незначительно: в исследуемой группе – на 0,54 % ( $p > 0,05$ ), в контрольной – на 6,82 % ( $p > 0,05$ ).

Таблица 1. Характеристика поглотительной способности исследуемых изделий  
Table 1. Characteristics of the absorption capacity of the studied products

Повязки медицинские	Временной промежуток	
	1 ч	24 ч
Повязка сорбционная, содержащая серебро и медь	1 860 [1 830; 1 880]*	1 870 [1 860; 1 910]*
Марля медицинская (контроль)	880 [860; 900]	940 [920; 950]

Примечание. \* – достоверная разница по отношению контролю.

Вместе с тем через 24 ч значение показателя поглотительной способности нахождения в плазме сорбционной повязки, содержащей серебро и медь, было в 1,99 раз выше ( $p = 0,000174$ ) по отношению к контролю (марля медицинская).

Адсорбционная способность через 1 ч в исследуемой группе составила 530 [520; 540] %, что на 278,6 % ( $p = 0,000142$ ) больше, чем при использовании марли медицинской – 140 [140; 150] % соответственно (рис. 3).

Через 24 ч адсорбционная способность в контрольной группе не увеличивалась, тогда как для сорбционной повязки установлен рост показателя на 18,9 % ( $p = 0,005$ ). При сравнительном

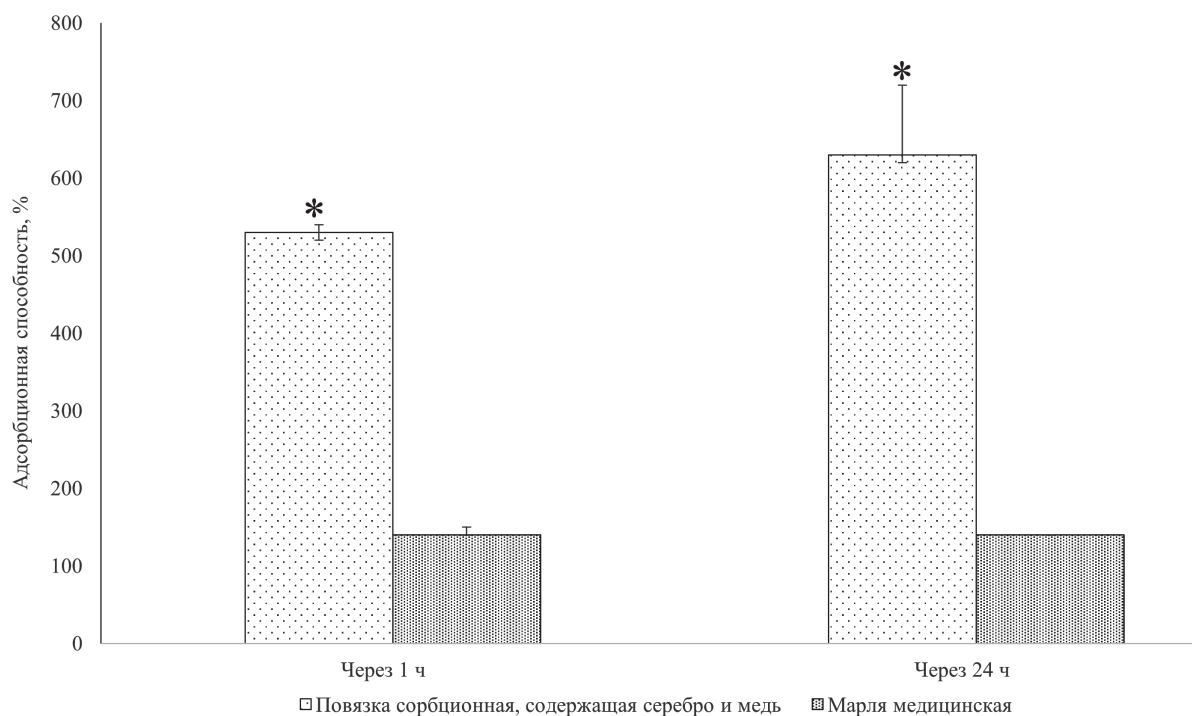


Рис. 3. Адсорбционная способность медицинских изделий через 1 и 24 ч (\* – достоверная разница по отношению к марле медицинской)

Fig. 3. Adsorption capacity of medical devices after 1 and 24 hours (\* – significant difference in relation to medical gauze)

анализе адсорбционная способность через 24 ч в исследуемой группе составила 630 [630; 720] %, что в 4,5 раза ( $p = 0,000142$ ) больше по отношению к контролю (марля медицинская) – 140 [140; 140] % соответственно.

Известно, что марля, несмотря на такие очевидные преимущества, как простота и доступность, имеет ряд недостатков, которые могут негативно влиять на заживление раны: возможность наличия остатков волокон в ране, что может привести к развитию воспалительного процесса, характерная для марлевых повязок высокая влажность, которая способствует не только потере тепла, но и увеличению риска бактериальной контаминации раневой поверхности. Также высохшая марля обладает адгезивными свойствами, что может приводить к травматизации тканей при удалении повязки и вызывать болезненные ощущения у пациента [13, 17–19].

Нами также было установлено, что марля медицинская после центрифугирования в течение 1 и 24 ч максимально «теряла» привес за счет «возвращения» абсорбированной плазмы в 6 и 6,71 раза соответственно. Соотношение показателей поглотительной и адсорбционной способности у исследуемой повязки составило 3,5 и 2,97 раза соответственно, что демонстрирует хорошее удержание биологической жидкости в материале.

В литературе представлено незначительное количество работ, посвященных изучению поглотительной и адсорбционной способности раневых повязок.

Так, А. И. Ославским с соавт. [20] проведено изучение поглотительной и адсорбционной способности медицинской марли, медицинского активированного углеволокнистого тканого сорбента марки АУТ-М2, углеволокнистого тканого сорбента «Бусофит», углеволокнистого нетканого сорбента «Карбопон-В-Актив» по отношению к желчи, моче, плазме и к инфицированной плазме. Установлено, что углеволокнистые сорбенты по продолжительности сорбции биологических жидкостей значительно превосходят стандартные перевязочные средства из марли медицинской, сорбционные свойства которой сохраняются только в течение 5 мин, а у углеволокнистых сорбентов – до 7 ч. Важно отметить: в данном исследовании выявлено, что при изучении поглотительной и адсорбционной способности перевязочных материалов по отношению к инфицированной плазме не обнаружено достоверных различий исследуемых углеволокнистых сорбентов по сравнению с неинфицированной плазмой [20].

При сравнительном изучении поглотительной и адсорбционной способностей, удельной площади поверхности раневой адсорбирующей повязки на основе наноструктурированного графита по отношению к другим перевязочным средствам (марля медицинская (Melolin, Великобритания); Torpper (США); Comprigel (Германия); Medicomp Extra (Германия); материалы естественного происхождения на основе морских водорослей – «Альгипор-М» (Россия), коллагена – «Комбутек-2» (Россия), искусственного происхождения – Sys-pur derm (Германия); Steripore (Германия); TenderWet (Германия); DuoDERM (США); Ypsisan (Германия); MediSet (Германия); ALU-TEX (Германия); ETE (Германия); Standard (Дания), углеродные материалы – «Ваулен» (Беларусь) и АУТ-М (Украина)) выявлено, что при хороших показателях поглотительной способности раневые повязки обладают сравнительно невысокой адсорбционной способностью, за исключением препаратов монокарбоксицеллюлозы, адсорбирующих повязок Urgosorb и повязок на основе графита. При этом наибольшей удельной поверхностью обладают углеродные материалы [21].

В экспериментальном исследовании, проведенном в 2012 г. J. A. Fulton et al. [13], сравнивалась абсорбирующая способность различных типов повязок для ран (Tegaderm Alginate, Tegaderm Foam, Tegasorb Hydrocolloid (3M Health Care, Saint Paul, Minnesota); Biopad Collagen, Silverlon Calcium Alginate (Argentum Medical, LLC, Geneva, Illinois); Biatain Foam, Comfeel Plus Ulcer Dressing, Contreet Foam, Contreet Hydrocolloid, Seasorb, Seasorb Ag (Coloplast Corporation, Minneapolis, Minnesota); Aquacel Hydrofiber, DuoDERM CGF, DuoDERM Extra Thin, Kaltostat (Convatec Inc., Skillman, New Jersey); Conform, Curasorb Calcium Alginate, Curity, Kerlix, Tendersorb Wet-Pruf ABD (Covidien, Mansfield, Massachusetts); Algidex Ag, Kalginate, Multipad, Polyderm, Sof-sorb (DeRoyal Industries, Powell, Tennessee); PolyMem MAX, PolyMem Silver (Ferris Manufacturing Corporation, Burr Ridge, Illinois); Hydrofera Blue (Healthpoint, Ltd, Fort Worth, Texas); Restore Foam

(Hollister Wound Care, LLC, Libertyville, Illinois); Invacare Aquafiber, Invacare Calcium Alginate, Invacare Silver Alginate (Invacare Supply Group, Milford, Massachusetts); Exuderm OdorShield, Maxorb Extra, Maxorb Extra Ag, Optifoam, Optifoam Ag, Puracol Plus Ag (Medline Industries, Inc., Mundelein, Illinois); Melgisorb, Melgisorb Ag, Mepilex, Mepilex Ag (Mölnlycke Health Care US, LLC, Norcross, Georgia); Algisite M, Allevyn Foam, Allevyn Ag, Biostep Ag, ColActive, ColActive Ag (Smith & Nephew, Inc., Saint Petersburg, Florida); and Promogran, Promogran Prisma, SilverCel (Systagenix Wound Management, Warren, New Jersey) и был сделан вывод о том, что коллагеновые и альгинатные повязки являются наиболее абсорбирующими [13].

В работе E. Salmerón-González et al. [22] абсорбционную способность раневых повязок (полиуретановые пены, гидроколлоиды, гидроволокна и альгинаты (Biatain Ag, Mepilex, Mepilex Ag, Mepilex border, Allevyn, Aquacel Ag, Mepilex transfer, Biatain alginate, Kendall alginate, Comfeel)) определяли путем принудительного прохождения 20 мл 0,9%-го раствора NaCl через участок каждой повязки размером 4 × 4 см в течение 10 мин при скорости 120 мл/ч. Полиуретановые пены показали более высокую абсорбционную способность, чем альгинаты и гидроколлоиды, однако в данном исследовании использовалась не белковая жидкость, а изотонический раствор [22].

В лечении кожных ран в стационарных и амбулаторных условиях раневые повязки остаются необходимыми изделиями, которые могут использоваться в комплексном подходе и как самостоятельные средства [12], поскольку для профилактики резорбции в организм токсичных продуктов распада некротических тканей в фазу обильной экссудации требуется дебридмент раны с целью удаления экссудата [10].

Данные, полученные в наших исследованиях, демонстрируют эффективность разработанной раневой повязки, содержащей серебро и медь, как современного раневого покрытия, обладающего хорошей поглотительной способностью (дренирование раневого отделяемого). Высокая адсорбционная способность исследуемой раневой повязки обеспечивается эффективной фиксацией сорбентом поглощенного раневого экссудата, которая сохраняется в течение 24 ч, что очень важно для уменьшения количества перевязок и предотвращения десорбции раневого отделяемого. Наличие содержания серебра и меди на волокнах исследуемого покрытия позволяет при фиксации раневого отделяемого повязкой предотвращать развитие вегетирования микрофлоры в ране.

Экспериментальное определение показателей поглотительной и адсорбционной способности раневых покрытий формирует объективную основу для выбора перевязочных средств. Руководство верифицированными данными позволяет минимизировать риски осложнений раневого процесса (экссудация, мацерация, гипергидратация), что напрямую коррелирует с повышением эффективности лечения, оптимизацией экономических затрат и является ключевым условием для персонализированного подхода в хирургии.

**Заключение.** Таким образом, установлено, что поглотительная способность сорбционной повязки, содержащей серебро и медь, при ее нахождении в плазме через 1 и 24 ч выше в 2,1 раза ( $p = 0,000183$ ) и в 1,99 раза ( $p = 0,000174$ ) соответствующих показателей перевязочного материала на основе марли медицинской. Адсорбционная способность повязки через 1 и 24 ч по отношению к марле медицинской больше на 278,6 % ( $p = 0,000142$ ) и в 4,5 раза ( $p = 0,000142$ ) соответственно. Как показали результаты проведенного экспериментального исследования, заявляемая раневая повязка по сравнению с марлей медицинской удерживает экссудат (плазму) за счет системы переплетения многочисленных волокон сорбента и высокого показателя удельной поверхности, что приводит к поглощению и сохранению экссудата в повязке, снижает риск мацерации (повреждения) окружающих тканей, поддерживает влажную среду раны для благоприятного заживления. Разработанная современная раневая повязка, обладающая выраженной поглотительной и адсорбционной способностью, может быть рекомендована для лечения ожоговых ран.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Partain, K. P. Pediatric burn care: new techniques and outcomes / K. P. Partain, R. Fabia, R. K. Thakkar // *Current Opinion in Pediatrics*. – 2020. – Vol. 32, N 3. – P. 405–410. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000902>
2. Лавров, В. А. Молекулярные механизмы воспаления у обожженных / В. А. Лавров // *Комбустиология*. – 2003. – № 15. – URL: <http://combustiolog.ru/journal/molekulyarny-e-mehanizmu-vospaleniya-u-obozhzhennyh/> (дата обращения: 10.01.2026).
3. Three-Dimensional Printed Cellulose for Wound Dressing Applications / F. Fahma, A. Firmanda, J. Cabral [et al.] // *3D Printing and Additive Manufacturing*. – 2023. – Vol. 10, N 5. – P. 1015–1035. <https://doi.org/10.1089/3dp.2021.0327>
4. Burns: Classification, Pathophysiology, and Treatment: A Review / W. Żwieręło, K. Piorun, M. Skórka-Majewicz [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24, N 4. – Art. 3749. <https://doi.org/10.3390/ijms24043749>
5. Burn injury / M. G. Jeschke, M. E. van Baar, M. A. Choudhry [et al.] // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2020. – Vol. 6, N 1. – Art. 11. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0145-5>
6. Burn Wound Healing: Clinical Complications, Medical Care, Treatment, and Dressing Types: The Current State of Knowledge for Clinical Practice / A. Markiewicz-Gospodarek, M. Koziół, M. Tobiasz [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2022. – Vol. 19, N 3. – Art. 1338. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031338>
7. Dobson, G. P. Pathophysiology of Severe Burn Injuries: New Therapeutic Opportunities From a Systems Perspective / G. P. Dobson, J. L. Morris, H. L. Letson // *Journal of Burn Care and Research*. – 2024. – Vol. 45, N 4. – P. 1041–1050. <https://doi.org/10.1093/jbcr/irac049>
8. The development of a core outcome set for clinical effectiveness studies of bordered foam dressings in the treatment of complex wounds / C. Raepsaet, P. Alves, B. Cullen [et al.] // *Journal of Tissue Viability*. – 2023. – Vol. 32, N 3. – P. 430–436. <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2023.04.008>
9. Разработка раневых покрытий для регенеративной медицины / И. С. Кудряшова, П. А. Марков, Е. Ю. Костромина [и др.] // *Вестник восстановительной медицины*. – 2021. – Т. 20, № 6. – С. 84–95.
10. Skin Wound Healing Process and New Emerging Technologies for Skin Wound Care and Regeneration / E. M. Tottoli, R. Dorati, I. Genta [et al.] // *Pharmaceutics*. – 2020. – Vol. 12, N 8. – Art. 735. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12080735>
11. Commercial wound dressings for the treatment of exuding wounds: an in-depth physico-chemical comparative study / M. Minsart, S. Van Vlierberghe, P. Dubruel, A. Mignon // *Burns and Trauma*. – Vol. 10. – Art. tkac024. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkac024>
12. Wound dressings: Current advances and future directions / E. R. Ghomi, Sh. Khalili, S. N. Khorasani [et al.] // *Journal of Applied Polymer Science*. – 2019. – Vol. 136, N 27. – Art. 47738. <https://doi.org/10.1002/app.47738>
13. Wound Dressing Absorption: A Comparative Study / J. A. Fulton, K. N. Blasiole, T. Cottingham [et al.] // *Advances in Skin and Wound Care*. – 2012. – Vol. 25, N 7. – P. 315–320. <https://doi.org/10.1097/01.asw.0000416003.32348.e0>
14. Абаев, Ю. К. Хирургическая повязка / Ю. К. Абаев. – Мн.: Беларусь, 2005. – 149 с.
15. Перспективы абсорбирующей повязки на основе наноструктурированного графита на рынке перевязочных средств России / В. М. Воробьев, А. В. Штейнле, А. В. Ратькин [и др.] // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2010. – Т. 9, № 5. – С. 173–179.
16. Полезная модель ВУ13886, МПК А 61J 1/00 (2006.01). Устройство для определения адсорбционной способности исследуемого материала: № у 20250220: заявлено 06.10.2025: опубл. 05.01.2026 / Глуткин А. В., Богдан В. Г., Савчук С. В., Лукьянюк А. В. // *Официальный бюллетень. Полезные модели*. – 2026. – № 1. – URL: <https://publish.ncip.by/index.php?bul=inv&pref=mod&page=2&year=2026&publ=2026-01-05T00:00:00Z&num=1> (дата обращения: 10.10.2026).
17. Wound Healing Dressings and Drug Delivery Systems: A Review / J. S. Boateng, K. H. Matthews, H. N. E. Stevens, G. M. Eccleston // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2008. – Vol. 97, N 8. – P. 2892–2923. <https://doi.org/10.1002/jps.21210>
18. Modern Wound Dressings: Hydrogel Dressings / V. Brumberg, T. Astrelina, T. Malivanova, A. Samoilov // *Biomedicines*. – 2021. – Vol. 9, N 9. – Art. 1235. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9091235>
19. Emerging treatment strategies in wound care. / M. Mirhaj, S. Labbaf, M. Tavakoli, A. M. Seifalian // *International Wound Journal*. – 2022. – Vol. 19, N 7. – P. 1934–1954. <https://doi.org/10.1111/iwj.13786>
20. Ославский, А. И. Поглощительная и адсорбционная способности углеволокнистых сорбентов к биологическим жидкостям / А. И. Ославский, С. М. Смотрин // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2012. – Т. 3, № 39. – С. 25–28.
21. Сорбционные свойства раневой повязки на основе наноструктурированного графита / П. С. Постников, К. В. Кутонова, В. И. Мазин, А. В. Штейнле // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. – 2010. – № 5. – С. 189–191.
22. Absorption Capacity of Wound Dressings: A Comparative Experimental Study / E. Salmerón-González, E. García-Vilariño, A. Ruiz-Cases [et al.] // *Plastic Surgical Nursing*. – 2018. – Vol. 38, N 2. – P. 73–75. <https://doi.org/10.1097/psn.0000000000000218>

## References

1. Partain K. P., Fabia R., Thakkar R. K. Pediatric burn care: new techniques and outcomes. *Current Opinion in Pediatrics*, 2020, vol. 32, no. 3, pp. 405–410. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000902>

2. Lavrov V. A. Molecular mechanisms of inflammation in burn victims. *Combustiology*, 2003, no. 15. Available at: <http://combustiology.ru/journal/molekulyarny-e-mehanizmy-vozpалeniya-u-obo-zhzhenny-h/> (accessed 10.01.2026) (in Russian).
3. Fahma F., Firmanda A., Cabral J., Pletzer D., Fisher J., Mahadik B., Arnata I. W., Sartika D., Wulandari A. Three-Dimensional Printed Cellulose for Wound Dressing Applications. *3D Printing and Additive Manufacturing*, 2023, vol. 10, no. 5, pp. 1015–1035. <https://doi.org/10.1089/3dp.2021.0327>
4. Żwiereko W., Piorun K., Skórka-Majewicz M., Maruszewska A., Antoniewski J., Gutowska I. Burns: Classification, Pathophysiology, and Treatment: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, vol. 24, no. 4, art. 3749. <https://doi.org/10.3390/ijms24043749>
5. Jeschke M. G., van Baar M. E., Choudhry M. A., Chung K. K., Gibran N. S., Logsetty S. Burn injury. *Nature Reviews Disease Primers*, 2020, vol. 6, no. 1, art. 11. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0145-5>
6. Markiewicz-Gospodarek A., Kozioł M., Tobiasz M., Baj J., Radzikowska-Büchner E., Przekora A. Burn Wound Healing: Clinical Complications, Medical Care, Treatment, and Dressing Types: The Current State of Knowledge for Clinical Practice. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2022, vol. 19, no. 3, art. 1338. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031338>
7. Dobson G. P., Morris J. L., Letson H. L. Pathophysiology of Severe Burn Injuries: New Therapeutic Opportunities From a Systems Perspective. *Journal of Burn Care and Research*, 2024, vol. 45, no. 4, pp. 1041–1050. <https://doi.org/10.1093/jbcr/irac049>
8. Raepsaet C., Alves P., Cullen B., Gefen A., Lázaro-Martínez J. L., Lev-Tov H., Najafi B., Santamaria N., Sharpe A., Swanson T., Woo K., Beeckman D. The development of a core outcome set for clinical effectiveness studies of bordered foam dressings in the treatment of complex wounds. *Journal of Tissue Viability*, 2023, vol. 32, no. 3, pp. 430–436. <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2023.04.008>
9. Kudryashova I. S., Markov P. A., Kostromina E. Yu., Eremin P. S., Rachin A. P., Gil'mutdinova I. R. Development of Wound Dressing for Regenerative Medicine. *Vestnik vosstanovitel'noi meditsiny = Bulletin of Rehabilitation Medicine*, 2021, vol. 20, no. 6, pp. 84–95 (in Russian).
10. Tottoli E. M., Dorati R., Genta I., Chiesa E., Pisani S., Conti B. Skin Wound Healing Process and New Emerging Technologies for Skin Wound Care and Regeneration. *Pharmaceutics*, 2020, vol. 12, no. 8, art. 735. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12080735>
11. Minsart, M., Van Vlierberghe S., Dubruel P., Mignon A. Commercial wound dressings for the treatment of exuding wounds: an in-depth physico-chemical comparative study. *Burns and Trauma*, 2022, vol. 10, art. tkac024. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkac024>
12. Ghomi E. R., Khalili Sh., Khorasani S. N., Neisiany R. E., Ramakrishna S. Wound dressings: current advances and future directions. *Journal of Applied Polymer Science*, 2019, vol. 136, no. 27, art. 4773. <https://doi.org/10.1002/app.47738>
13. Fulton J. A., Blasiolo K. N., Cottingham T., Tornero M., Graves M., Smith L. G., Mirza S., Mostow E. N. Wound Dressing Absorption: A Comparative Study. *Advances in Skin and Wound Care*, 2012, vol. 25, no. 7, pp. 315–320. <https://doi.org/10.1097/01.asw.0000416003.32348.e0>
14. Abaev Yu. K. *Surgical dressing*. Minsk, Belarus' Publ., 2005. 149 p. (in Russian).
15. Vorob'ev V. M., Shteinle A. V., Rat'kin A. V., Khandorin G. P., Khasanov O. L., Dubov G. I., Mazin V. I., Solodkova T. V., Ryazantseva N. V., Chechina O. E., Shteinle L. A. The outlooks for the adsorbent dressing based on nanostructural graphite on the bandage market of Russia. *Byulleten' sibirskoi meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*, 2010, vol. 9, no. 5, pp. 173–179 (in Russian).
16. Glutkin A. V., Bogdan V. G., Savchuk S. V., Luk'yanyuk A. V. Utility model BY13886, MPK A 61J 1/00 (2006.01). Device for determining the adsorption capacity of a test material: № u 20250220: declared 06.10.2025: published 05.01.2026. *Official Bulletin. Utility Models*, 2026, no. 1. Available at: <https://publish.ncip.by/index.php?bul=inv&pref=mod&page=2&year=2026&publ=2026-01-05T00:00:00Z&num=1> (accessed 10.01.2026) (in Russian).
17. Boateng J. S., Matthews K. H., Stevens H. N. E., Eccleston G. M. Wound Healing Dressings and Drug Delivery Systems: A Review. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2008, vol. 97, no. 8, pp. 2892–2923. <https://doi.org/10.1002/jps.21210>
18. Brumberg V., Astrelina T., Malivanova T., Samoilov A. Modern Wound Dressings: Hydrogel Dressings. *Biomedicines*, 2021, vol. 9, no. 9, art. 1235. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9091235>
19. Mirhaj M., Labbaf S., Tavakoli M., Seifalian A. M. Emerging treatment strategies in wound care. *International Wound Journal*, 2022, vol. 19, no. 7, pp. 1934–1954. <https://doi.org/10.1111/iwj.13786>
20. Oslavskii A. I., Smotrin S. M. Absorbitive and adsorbitive capacities of carbon absorbent materials to biological fluids. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta [Journal of the Grodno State Medical University]*, 2012, vol. 3, no. 39, pp. 25–28 (in Russian).
21. Postnikov P. S., Kutonova K. V., Mazin V. I., Shteinle A. V. Sorption properties of nanostructured graphite-based wound dressing. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk [Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences]*, 2010, no. 5, pp. 189–191 (in Russian).
22. Salmerón-González E., García-Vilariño E., Ruiz-Cases A., Sánchez-García A., García-Sánchez J. Absorption Capacity of Wound Dressings: A Comparative Experimental Study. *Plastic Surgical Nursing*, 2018, vol. 38, no. 2, pp. 73–75. <https://doi.org/10.1097/psn.0000000000000021>

### Информация об авторах

*Глуткин Александр Викторович* – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры детской хирургии. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: [glutkinalex@mail.ru](mailto:glutkinalex@mail.ru). <https://orcid.org/0000-0002-2058-7174>

*Богдан Василий Генрихович* – д-р мед. наук, профессор, академик-секретарь. Отделение медицинских наук НАН Беларуси (пр. Независимости, 66, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: [medic@presidium.bas-net.by](mailto:medic@presidium.bas-net.by). <https://orcid.org/0000-0001-7849-6497>

### Information about the authors

*Aliaksandr V. Hlutkin* – Ph. D. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery. Grodno State Medical University (80, Gorkogo Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: [glutkinalex@mail.ru](mailto:glutkinalex@mail.ru) <https://orcid.org/0000-0002-2058-7174>

*Vasily G. Bogdan* – D. Sc. (Med.), Professor, Academician-Secretary of the Department of Medical Sciences of the National Academy of Sciences of Belarus (66, Nezavisimosti Ave., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: [medic@presidium.bas-net.by](mailto:medic@presidium.bas-net.by). <https://orcid.org/0000-0001-7849-6497>