

ЛИТЕРАТУРА

1. Здравоохранение в России. 2023: Статистический сборник / Под ред. С. М. Окладникова, С. Ю. Никитиной и др. – М.: Росстат, 2023. – 179 с.
2. Бакирова, А. Э. Взаимосвязь кишечной микробиоты и железодефицитной анемии / А. Э. Бакирова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2024. – Т. 20, № 30. – С. 56–62. – EDN: KDWZUK. – DOI: 10.33978/2307-3586-2024-20-30-56-62.
3. Soriano-Lerma, A. Comprehensive insight into the alterations in the gut microbiome and the intestinal barrier as a consequence of iron deficiency anaemia / A. Soriano-Lerma [et al.] // Biomed J. – 2024. – Vol. 47, N 6. – P. 100701. – DOI: 10.1016/j.bj.2024.100701.
4. Das, N. K. Microbial metabolite signaling is required for systemic iron homeostasis / N. K. Das [et al.] // Cell Metab. – 2020. – Vol. 31, N 1. – P. 115–130. – DOI: 10.1016/j.cmet.2019.10.005.
5. González, A. Identification of the key excreted molecule by lactobacillus fermentum related to host iron absorption / A. González [et al.] // Food Chem. – 2017. – Vol. 228. – P. 374–380. – DOI: 10.1016/j.foodchem.2017.02.008.
6. McClory, S. Anemia in infancy is associated with alterations in systemic metabolism and microbial structure and function in a sex-specific manner: an observational study / S. McClory [et al.] // Am J Clin Nutr. – 2018. – Vol. 108, N 6. – P. 1238–1248.
7. Seo, H. The effects of iron deficiency on the gut microbiota in women of childbearing age / H. Seo [et al.] // Nutrients. – 2023. – Vol. 15, N 3. – P. 691. – DOI: 10.3390/nu15030691.
8. Ho, T. T. B. The development of intestinal dysbiosis in anemic preterm infants / T. T. B. Ho [et al.] // J Perinatol. – 2020. – Vol. 40, N 7. – P. 1066–1074. – DOI: 10.1038/s41372-020-0599-z.
9. Yoon, S. Y. The effects of iron deficiency on the gut microbiota in young women / S. Y. Yoon [et al.] // Blood. – 2022. – Vol. 140, Supplement 1. – P. 5348–5349. – DOI: 10.1182/blood-2022-162217.
10. Coe, G. L. Dynamic gut microbiome changes in response to low-iron challenge / G. L. Coe [et al.] // Appl Environ Microbiol. – 2021. – Vol. 87, N 3. – P. 2307–2320. – DOI: 10.1128/AEM.02307-20.
11. Dostal, A. Iron depletion and repletion with ferrous sulfate or electrolytic iron modifies the composition and metabolic activity of the gut microbiota in rats / A. Dostal [et al.] // J Nutr. – 2012. – Vol. 142, N 2. – P. 271–277. – DOI: 10.3945/jn.111.148643.
12. Soriano-Lerma, A. Gut microbiome-short-chain fatty acids interplay in the context of iron deficiency anaemia / A. Soriano-Lerma [et al.] // Eur J Nutr. – 2022. – Vol. 61, N 1. – P. 399–412. – DOI: 10.1007/s00394-021-02645-6.

REFERENCES

1. Zdravookhraneniye v Rossii. 2023: Statisticheskiy sbornik [Healthcare in Russia. 2023: Statistical compilation]. Moscow: Rosstat; 2023. 179 p. (In Russ).
2. Bakirova AE, et al. The relationship between gut microbiota and iron deficiency anemia. Effektivnaya farmakoterapiya. 2024;20(30):56-62. (Russ).
3. Soriano-Lerma A, et al. Comprehensive insight into the alterations in the gut microbiome and the intestinal barrier as a consequence of iron deficiency anaemia. Biomed J. 2024;47(6):100701. (in Engl)
4. Das NK, et al. Microbial metabolite signaling is required for systemic iron homeostasis. Cell Metab. 2020;31(1):115-30. (in Engl)
5. González A, et al. Identification of the key excreted molecule by lactobacillus fermentum related to host iron absorption. Food Chem. 2017;228:374-80. (in Engl)
6. McClory S, et al. Anemia in infancy is associated with alterations in systemic metabolism and microbial structure and function in a sex-specific manner: an observational study. Am J Clin Nutr. 2018;108(6):1238-48. (in Engl)
7. Seo H, et al. The effects of iron deficiency on the gut microbiota in women of childbearing age. Nutrients. 2023;15(3):691. (in Engl)
8. Ho TTB, et al. The development of intestinal dysbiosis in anemic preterm infants. J Perinatol. 2020;40(7):1066-74. (in Engl)
9. Yoon SY, et al. The effects of iron deficiency on the gut microbiota in young women. Blood. 2022;140(Supplement 1):5348-9. (in Engl)
10. Coe GL, et al. Dynamic gut microbiome changes in response to low-iron challenge. Appl Environ Microbiol. 2021;87(3):e02307-20. (in Engl)
11. Dostal A, et al. Iron depletion and repletion with ferrous sulfate or electrolytic iron modifies the composition and metabolic activity of the gut microbiota in rats. J Nutr. 2012;142(2):271-7. (in Engl)
12. Soriano-Lerma A, et al. Gut microbiome-short-chain fatty acids interplay in the context of iron deficiency anaemia. Eur J Nutr. 2022;61(1):399-412. (in Engl)

УДК 618.3-008.6

© Коллектив авторов, 2025

И.Г. Мустафин¹, Т.Е. Курманбаев², И.Ю. Коган³, Е.Ю. Юпатов⁴, Р.М. Набиуллина¹,
Н.А. Сафина¹, З.Р. Мухаметзянова¹, Ю.Ф. Зуев⁵, Д.А. Файзуллин⁵, В.Д. Старикова¹

**ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ
ЛИПОПОЛИСАХАРИДА ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ
НА ПРОЦЕСС ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Казань

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»

Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии
и репродуктологии имени Д.О. Отто», г. Санкт-Петербург

⁴Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России, г. Казань

⁵Казанский институт биохимии и биофизики ФИЦ КазНЦ РАН, г. Казань

Липополисахарид (эндотоксин) является основным компонентом наружной мембранны грамотрицательных бактерий. Увеличение активности и количества эндотоксина в системном кровотоке наблюдается при различных состояниях, в том числе и при прэклампсии как осложнения беременности, для которого характерно наличие дисфункций системы гемостаза. Однако вопрос влияния эндотоксина на систему гемостаза остается нерешенным.

Цель. Установить влияние различных концентраций липополисахарида грамотрицательных микроорганизмов на процесс коагуляции плазмы во время беременности.

Материал и методы. Проведено экспериментальное исследование с 15 образцами безтромбоцитарной плазмы беременных III триместра гестации. После предварительного анализа активности эндотоксина ЛАЛ-тестом проведен ряд экспериментов с оценкой влияния различных доз эндотоксина на систему коагуляции.

Результаты. При увеличении концентрации липополисахарида грамотрицательных микроорганизмов в функционировании системы гемостаза наблюдаются ускорение процесса инициации и изменение качества образующегося фибринового волокна. Степень выраженности описанных изменений линейно зависит от концентрации липополисахарида.

Заключение. Липополисахарид грамотрицательных микроорганизмов способен оказывать влияние на процесс гемокоагуляции, что требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: эндотоксин, беременность, гемостаз, система коагуляции, динамическая турбидиметрия.

I.G. Mustafin, T.E. Kurmanbaev, I.Yu. Kogan, E.Yu. Yupatov, R.M. Nabiullina, N.A. Safina, Z.R. Mukhametzyanova, Yu.F. Zuev, D.A. Fayzullin, V.D. Starikova

INFLUENCE OF VARIOUS CONCENTRATIONS OF LIPOPOLYSACCHARIDE OF GRAM-NEGATIVE MICROORGANISMS ON THE PROCESS OF HEMOCOAGULATION DURING PREGNANCY

Lipopolysaccharide (endotoxin) is the main component of the outer membrane of gram-negative bacteria. Increased activity and amount of endotoxin in the systemic bloodstream is observed in various conditions, including preeclampsia, a pregnancy complication characterized by dysfunction of the hemostasis system. However, the issue of the effect of endotoxin on the hemostasis system remains unresolved.

Aim. To establish the effect of different concentrations of lipopolysaccharide of gram-negative microorganisms on the process of plasma coagulation during pregnancy.

Material and methods. An experimental study was conducted with 15 samples of platelet-free plasma from pregnant women in the third trimester of gestation. After a preliminary analysis of endotoxin activity using the LAL test, a series of experiments was conducted to assess the effect of different doses of endotoxin on the coagulation system.

Results. With an increase in the concentration of lipopolysaccharide of gram-negative microorganisms in the functioning of the hemostasis system, an acceleration of the initiation process and a change in the quality of the resulting fibrin fiber are observed. The degree of expression of the described changes linearly depends on the concentration of lipopolysaccharide.

Conclusion. Lipopolysaccharide of gram-negative microorganisms is capable to influence the process of hemocoagulation, which requires further research.

Key words: endotoxin, pregnancy, hemostasis, coagulation system, dynamic turbidimetry.

Липополисахарид грамотрицательных микроорганизмов (эндотоксин, ЛПС) является основным компонентом наружной мембранны грамотрицательных бактерий, высвобождающимся при гибели бактерии, а также в процессе жизнедеятельности микроорганизма путем экзоцитоза в виде микровезикул на поверхности наружной мембранны [1]. Эндотоксин присутствует в плазме здоровых людей в очень вариабельных количествах от 0,01 до 0,5 единиц эндотоксина в мл (ЕЭ/мл, в среднем $0,1 \pm 0,2$ ЕЭ/мл), что эквивалентно от 1 до 50 пг/мл, летальной считается доза 5,0 ЕЭ/мл [2].

На современном этапе эндотоксинемия рассматривается как важное звено патогенеза различных осложнений беременности, таких как преждевременные роды, задержка внутриутробного роста плода, преэклампсия, экспериментальная модель которой у животных достигается путем введения низких доз эндотоксина [3-5].

В организме человека ЛПС способен вызвать системную воспалительную реакцию. Эндотоксин активирует тромбоциты, увеличивает адгезивную способность эндотелия, стимулирует выделение эндотелием фактора фон Виллебранда, вызывает повышение экспрессии тканевого фактора моноцитами, макрофагами, а также увеличение количества тромбоцитарных микровезикул, что способствует увеличению риска развития тромбозов [6-9].

Принимая во внимание те изменения в организме женщины, которые происходят при наступлении беременности, а именно – гиперкоагуляцию, остается неясным каким образом эндотоксинемия влияет на систему гемостаза.

Цель исследования – установить влияние различных концентраций липополисахарида грамотрицательных микроорганизмов на процесс коагуляции плазмы во время беременности.

Материал и методы

Исследование проведено по типу острого эксперимента: после предварительной оценки активности эндотоксина в плазме крови беременных оценивалось состояние системы гемостаза методом динамической турбидиметрии с цельной плазмой, а также после введения следующих концентраций ЛПС: 50 пг и 150 пг, что соответствует 0,5 и 1,5 единиц эндотоксина (ЕЭ).

Для эксперимента использованы 15 образцов безтромбоцитарной плазмы беременных женщин в III триместре гестации. Плазму получали из венозной крови, забранной в апирогенные пробирки с цитратом натрия (3,2%) из локтевой вены с соблюдением правил асептики и антисептики.

Срок гестации на момент включения беременных в исследование составил 31,4 [30,1-32,0] недель, возраст -27,50 [24,50; 37,00] года, все пациентки были первородящие. На момент включения в эксперимент у беременных отсутствовали клинические и ла-

бораторные признаки острых или обострения хронических воспалительных заболеваний, гипертензивного синдрома.

Предварительная оценка активности эндотоксина в образцах плазмы проводилась хромогенным тестом лизата амебоцитов мечехвостов рода *Limulus* по конечной точке (ЛАЛ-тестом) (Xiamen Bioendo Technology Co., Ltd, Китай).

Для оценки динамической турбидиметрии использовали спектрофотометр Perkin-Elmer Lambda 25, Molecular Devices (Perkin-Elmer Inc., USA) с оценкой свертывания безтромбоцитарной плазмы.

Основными параметрами теста являлись:

- Lag, мин – время генерации тромбина и образованияprotoфибрил фибрин (процесс инициации);
- A_{max} , ед.опт.пл. – максимальная оптическая плотность отражает количество и плотность образовавшегося фибринового волокна;
- V_{max} , ед.опт.пл/с – характеризует скорость агрегации protoфибрил и формирования волокон фибрин.

Раствор эндотоксина изготавливался из стандартного сухого липополисахарида *Escherichia coli* серотип O55:B5 (Bioendo EC, КНР): 15 ЕЭ в 1 флаконе, который разводили в 3,0 мл стерильной апирогенной воды для инъекций, полученный раствор содержал 5 ЕЭ в 1 мл. В пробы вносили 100 мкл и 300 мкл, что соответствовало 0,5 ЕЭ и 1,5 ЕЭ. Плазмы с раствором эндотоксина инкубировали в течение 30 минут при 37,0⁰С, затем проводили динамическую турбидиметрию.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы *Jamovi 2.3.28.0* (Голландия) методами вариационной статистики для параметрических и непараметрических данных с вычислением средних значений показателей (M), ошибки среднеквадратичного отклонения (m), медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1–Q3], а также t-теста парных выборок. Различие между сравниваемыми величинами признавали статистически значимыми при вероятности ошибки $p<0,05$.

Все беременные дали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Протокол исследования утвержден локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ (протокол № 2 от 15.02.2022).

Результаты и обсуждение

По данным ЛАЛ-теста активность эндотоксина в исследуемых образцах плазмы от

беременной пациенток была слабее пороговых значений ($<0,5$ ЕЭ/мл).

Полученные экспериментальные данные представлены в таблице.

После прибавления к образцам плазмы 0,5 ЕЭ (50 пг) липополисахарида *E. coli* установлены следующие изменения параметров динамической турбидиметрии: Lag-период уменьшился в 1,4 раза ($p<0,05$), параметр A_{max} уменьшился в 1,1 раза ($p<0,05$), максимальная скорость уменьшилась в 1,1 раза ($p<0,05$) по сравнению с контролем. Выявленные изменения свидетельствуют о том, что в результате добавления 50 пг липополисахарида *E. coli* процесс инициации свертывания ускоряется в 1,4 раза, однако скорость образования фибринового волокна и его прочность снижаются.

Таблица

Значения показателей динамической турбидиметрии в эксперименте

Концентрация ЛПС	Параметры динамической турбидиметрии		
	Lag, M(m)	A_{max} , M(m)	V_{max} , M(m)
Контроль	610,0(57,22)*	1,75(0,07)*	0,0034(0,0005)*
50,0 пг/0,5 ЕЭ/мл	422,5(41,97)*	1,65(0,07)*	0,0031(0,0003)*
150,0 пг/1,5 ЕЭ/мл	345,75(45,18)*	1,6(0,03)*	0,0027(0,0002)*

* $p<0,05$.

После прибавления к образцам плазмы 1,5 ЕЭ (150 пг) липополисахарида *E. coli* параметры динамической турбидиметрии изменились следующим образом: Lag-период уменьшился в 1,8 раза ($p<0,05$), параметр A_{max} уменьшился в 1,1 раза ($p<0,05$), параметр V_{max} снизился в 1,3 раза ($p<0,05$) по сравнению с контролем.

При сравнении изменений показателей динамической турбидиметрии после прибавления 0,5 ЕЭ и 1,5 ЕЭ получены следующие данные: Lag-период уменьшился в 1,2 раза ($p<0,05$), параметр A_{max} уменьшился в 1,03 раза ($p>0,05$), параметр V_{max} снизился в 1,15 раза ($p<0,05$).

Таким образом, при увеличении активности и концентрации липополисахарида *E. coli* по данным динамической турбидиметрии в системе гемостаза наблюдаются следующие изменения: уменьшается время инициации свертывания, то есть процесс свертывания запускается быстрее, однако снижается скорость сборки фибринового волокна и его качество. Степень выраженности этих изменений линейно зависит от концентрации липополисахарида, при этом изменение параметра A_{max} при увеличении концентрации ЛПС с 0,5 ЕЭ/мл до 1,5 ЕЭ/мл статистически незначимо.

В доступной нам литературе количество публикаций, посвященных проблеме влияния эндотоксина на систему коагуляции ограничено.

но. Так, в эксперименте Armstrong M. T., et al., (2013), проведенном с плазмой крови здоровых доноров, установлено, что введение микродоз различных ЛПС (*Escherichia coli*, *Salmonella minnesota*) в безтромбоцитарную плазму с последующей активацией процесса свертывания раствором тромбина в цельную плазму вызывает изменение физических свойств образовавшегося сгустка: изменяются его плотность, структура расположения фибриновых волокон, их толщина, а также отложение амилоидоподобных депозитов [10]. В эксперименте Зубаировой Л.Д. и соавт. (2006) на кроликах показано, что внутривенное введение эндотоксина вызывает увеличение количества протромботических микровезикул в крови, двухфазные изменения скорости свертывания артериальной крови и гемолиз эритроцитов [11].

Рядом авторов показано, что активность ЛПС в плазме крови при преэклампсии выше, чем при беременности без гипертензивного

синдрома и составляет более 0,5 ЭЕ/мл [12-14]. Полученные в результате эксперимента данные позволяют предположить, что при преэклампсии система гемокоагуляции претерпевает ряд изменений за счет влияния липополисахарида грамотрицательных микроорганизмов.

Заключение

Липополисахарид грамотрицательных микроорганизмов во время беременности оказывает прямое влияние на процесс гемокоагуляции, изменяя как время инициации процесса, так и физические свойства образующегося фибринового сгустка. На наш взгляд требуются дальнейшие исследования роли липополисахарида в патогенезе различных акушерских осложнений беременности.

Работа частично выполнена в рамках государственного задания Федеральный исследовательский центр Казанского научного центра Российской академии наук (ФИЦ КазНЦ РАН).

Сведения об авторах статьи:

Мустафин Ильшат Ганиевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Адрес: 420015, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. E-mail: ilshat64@mail.ru.
Курманбаев Тимур Ерланович – к.м.н., ст. преподаватель кафедры акушерства и гинекологии ВМедА. Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Клиническая, 6. Телефон: 8(812)667-71-46. E-mail: timka_rus@inbox.ru.
Коган Игорь Юрьевич – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». Адрес: 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3. Тел.: 8(812)328-23-61. E-mail: ikogan@mail.ru.
Юпатов Евгений Юрьевич – д.м.н., доцент, зав. кафедрой акушерства и гинекологии КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Адрес: 420015, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. E-mail: e.yupatov@mcclinics.ru.
Набиуллина Роза Муллайновна – к.м.н., доцент кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: 420015, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. E-mail: nabiullina.rosa@yandex.ru.
Сафина Нелли Ахмедовна – к.б.н., ассистент кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Адрес: 420015, г. Казань, ул. Бутлерова, 36. E-mail: nellyasafina@mail.ru.
Мухаметзянова Зарина Рамисовна – аспирант кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: 420015, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. E-mail: zarinam75@gmail.com.
Зуев Юрий Федорович – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории биофизической химии наносистем Казанского института биохимии и биофизики ФИЦ КазНЦ РАН. Адрес: 420111, г. Казань, ул. Лобачевского, 2/31. E-mail: yufzuev@mail.ru.
Файзуллин Джигангир Асхатович – к.б.н., с.н.с. лаборатории биофизической химии наносистем Казанского института биохимии и биофизики ФИЦ КазНЦ РАН. Адрес: 420111, г. Казань, ул. Лобачевского, 2/31. E-mail: dfaizullin@mail.ru.
Старикова Валерия Даниловна – ассистент кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Адрес: 420015, г. Казань, ул. Бутлерова, 36. E-mail: vdstar@list.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brown, G.C. The endotoxin hypothesis of neurodegeneration/ G.C. Brown // Journal of neuroinflammation. – 2019. – Vol.16, №1. – P.180.
2. Plasma endogenous endotoxin core antibody response to exercise in endurance athletes/ Young P [et al.] //International Journal of Sports Medicine. – 2022. – Vol. 43, №. 12. – P. 1023-1032. DOI: 10.1055/a-1827-3124.
3. The pregnancy microbiome and preterm birth/ E. Bayar [et al.] // In Seminars in immunopathology. – 2020. – № 42. – P. 487-499.
4. Бондаренко, К.Р. Возможности профилактики поздних акушерских осложнений путем коррекции эндогенной микробиоты/ К.Р. Бондаренко, Ю. Э. Доброхотова, М.Ю. Новик// Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 3, №23. – С. 6-14.
5. Evaluation of low-dose endotoxin administration during pregnancy as a model of preeclampsia/ Y. Sakawi [et al.] // The Journal of the American Society of Anesthesiologists. – 2000. – Vol. 93, №6. – P. 1446-1455. DOI: 10.1097/00000542-200012000-00017
6. Giordano N.P., Cian M.B., Dalebroux Z.D. Outer membrane lipid secretion and the innate immune response to gram-negative bacteria/ N.P. Giordano, M.B. Cian, Z.D. Dalebroux //Infection and immunity. – 2020. – Vol. 88, №. 7. – P.1 – 21. DOI: 10.1128/iai. 00920-19
7. The involvement of toll-like receptors 2 and 4 in human platelet signalling pathways/ Niklaus M. [et al.] //Cellular signalling. – 2020. – Vol. 76. – P. 109817. DOI: 10.1016/j.cellsig.2020.109817
8. Reinhardt C. The gut microbiota as an influencing factor of arterial thrombosis/ C.Reinhardt //Hämostaseologie. – 2019. – Vol. 39, № 2. – P. 173-179.
9. Sachetto A. T. A., Mackman N. Monocyte tissue factor expression: lipopolysaccharide induction and roles in pathological activation of coagulation/ A. T. A. Sachetto, N. Mackman //Thrombosis and Haemostasis. – 2023. – Vol. 123, №. 11. – P. 1017-1033.
10. Armstrong, M. T., Rickles, F. R., Armstrong, P. B. Capture of lipopolysaccharide (endotoxin) by the blood clot: a comparative study/ M. T. Armstrong, F. R. Rickles, P. B. Armstrong // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, №11. – P. e80192. DOI: 10.1371/journal.pone.0080192
11. Клеточные микровезикулы в динамике экспериментальной эндотоксикемии/ Л.Д. Зубаирова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т. 142, № 11. – С. 517-520.
12. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide associates with inflammation in common variable immunodeficiency/ M. E. Macpherson [et al.] //Frontiers in immunology. – 2020. – Vol. 11. – P. 574500. DOI: 10.3389/fimmu.2020.574500
13. Бондаренко, К. Р. Показатели антиэндотоксического иммунитета при преэклампсии/ К.Р. Бондаренко, А.Р. Мавзютов, Л.А. Озоляния // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – Т. 59, №7. – С. 55-57.
14. The effect of gut microbiota dysbiosis on patients with preeclampsia/ Zhao Y. [et al.] //Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2023. – Vol. 12. – P. 1022857. DOI: 10.3389/fcimb.2022.1022857

REFERENCES

1. Brown G. C. The endotoxin hypothesis of neurodegeneration. *Journal of neuroinflammation*. 2019;16(1):80. (in Engl)
2. Young P [et al.] Plasma endogenous endotoxin core antibody response to exercise in endurance athletes. *International Journal of Sports Medicine*. 2022;43(12): 1023-1032. (in Engl) DOI: 10.1055/a-1827-3124.
3. Bayar E. [et al.] The pregnancy microbiome and preterm birth// In *Seminars in immunopathology*. 2020;42: 487-499. (in Engl)
4. Bondarenko, K. R., Dobrokhotova, Yu. E., Novik, M. Yu. Possibilities of preventing late obstetric complications by correcting the endogenous microbiota. *Medical alphabet*. 2017;3(23):6-14 (In Russ.)
5. Sakawi Y. [et al.] Evaluation of low-dose endotoxin administration during pregnancy as a model of preeclampsia. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2000;93(6):1446-1455. (in Engl) DOI:10.1097/00000542-200012000-00017
6. Giordano N. P., Cian M. B., Dalebroux Z. D. Outer membrane lipid secretion and the innate immune response to gram-negative bacteria. *Infection and immunity*. 2020;88(7):1—21. (in Engl) DOI: 10.1128/iai. 00920-19
7. Niklaus M. [et al.] The involvement of toll-like receptors 2 and 4 in human platelet signalling pathways. *Cellular signalling*. 2020;76: 109817. (in Engl) DOI: 10.1016/j.cellsig.2020.109817
8. Reinhardt C. The gut microbiota as an influencing factor of arterial thrombosis. *Hämostaseologie*. 2019;39(2):173-179. (in Engl)
9. Sachetto A. T. A., Mackman N. Monocyte tissue factor expression: lipopolysaccharide induction and roles in pathological activation of coagulation. *Thrombosis and Haemostasis*. 2023;123(11):1017-1033. (in Engl) DOI: 10.1055/a-2091-700
10. Armstrong, M. T., Rickles, F. R., Armstrong, P. B. Capture of lipopolysaccharide (endotoxin) by the blood clot: a comparative study. *PLoS One*. 2013;8(11):e80192. (in Engl) DOI:10.1371/journal.pone.0080192
11. Zubairova L. D. [et al.] Cellular microvesicles in the dynamics of experimental endotoxemia. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2006;142(11):517-520 (In Russ.)
12. Macpherson M. E. [et al.] Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide associates with inflammation in common variable immunodeficiency. *Frontiers in immunology*.2020;11:574500. (in Engl) DOI: 10.3389/fimmu.2020.574500
13. Bondarenko, K. R., Mavzyutov, A. R., Ozolinya, L. A. Indicators of antiendotoxin immunity in preeclampsia. *Clinical laboratory diagnostics*. 2014;59(7):55-57. (In Russ.)
14. Zhao Y. [et al.] The effect of gut microbiota dysbiosis on patients with preeclampsia. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*.2023;12: 1022857. (in Engl) DOI: 10.3389/fcimb.2022.1022857

УДК 616.516:616.311:615.831
© Коллектив авторов, 2025

В.Ю. Ханалиев, М.Н. Меджидов, С.Т. Гусейнова, Г.М-А. Будайчиев
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ЯЗВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ
ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Махачкала

Цель. Оценить эффективность фотодинамической терапии (ФДТ) в составе комплексного лечения специфических язвенных поражений слизистой оболочки рта при туберкулезе полости рта.

Материал и методы. Проведено проспективное когортное клиническое исследование с участием 60 пациентов, рандомизированных на две группы: основную (n=30, ФДТ + химиотерапия) и контрольную (n=30, только химиотерапия). Оценка эффективности включала клинико-морфологические, микробиологические и гистологические показатели. ФДТ проводилась с применением метиленового синего (1%) и диодного лазера (660 нм, 100 мВт, 2 минуты).

Результаты. У пациентов основной группы отмечены статистически значимое сокращение сроков эпителизации язв (p=0,003), уменьшение воспалительной инфильтрации (p=0,007) и улучшение регенерации тканей (p=0,001). В основной группе бактериальная нагрузка снижалась быстрее (p<0,001). Гистологический анализ выявил более активное формирование грануляционной ткани (p=0,012) и снижение экспрессии *Mycobacterium tuberculosis* (p=0,002).

Заключение. ФДТ в сочетании с химиотерапией значительно ускоряет заживление тканей, снижает воспаление и бактериальную нагрузку, что делает ее перспективным методом лечения туберкулезных поражений слизистой оболочки рта.

Ключевые слова: туберкулез полости рта, фотодинамическая терапия, лазерная терапия, клинико-морфологическая динамика, *Mycobacterium tuberculosis*, язвенные поражения слизистой оболочки рта.

V.Yu. Khanaliev, M.N. Medzhidov, S.T. Guseynova, G.M-A. Budaychiev
EFFECTIVENESS OF PHOTODYNAMIC THERAPY
IN THE COMPREHENSIVE TREATMENT OF SPECIFIC
ULCERATIVE LESIONS OF THE ORAL MUCOSA IN TUBERCULOSIS

Objective. The purpose of the study is to evaluate the effectiveness of photodynamic therapy (PDT) as part of the comprehensive treatment of specific ulcerative lesions of the oral mucosa in tuberculosis.

Material and methods. A prospective cohort clinical study was conducted involving 60 patients (36 men, 24 women, mean age – 42.8±5.6 years old) randomized into two groups: the main group (n=30, PDT + chemotherapy) and the control group (n=30, chemotherapy only). Treatment efficacy was assessed using clinical, microbiological, and histological parameters. PDT was performed with methylene blue (1%) and a diode laser (660 nm, 100 mW, 2 minutes).

Results. The main group demonstrated significantly faster ulcer epithelialization (p=0.003), reduced inflammatory infiltration (p=0.007), and improved tissue regeneration (p=0.001). Bacterial load decreased more rapidly in the PDT group (p<0.001). Histological analysis revealed enhanced granulation tissue formation (p=0.012) and lower *Mycobacterium tuberculosis* expression (p=0.002).

Conclusion. PDT combined with chemotherapy significantly accelerates tissue healing, reduces inflammation and lowers bacterial load, making it a promising method for the treatment of tuberculosis-related ulcerative lesions of the oral mucosa.

Key words: oral tuberculosis, photodynamic therapy, laser therapy, clinical-morphological dynamics, *Mycobacterium tuberculosis*, ulcerative mucosal lesions.